ISSN 2072-0076

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

Том 8 № 4, 2015

РОЖ 2015
Том 8 № 4

ROJ 2015
Vol. 8 No. 4

Клинические исследования	○	Clinical studies
Экспериментально-лабораторные исследования	○	Experimental and laboratory studies
В помощь практическому врачу	○	For ophthalmology practitioners
Обзоры литературы	○	Reviews
Информация о конференциях, выставках, курсах, конкурсах, книжных новинках...	○	On conferences, exhibitions, educational courses, new books...
История офтальмологии	○	History of Ophthalmology

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • ROJ

ISSN 2072-0076

Российский офтальмологический журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал
Центральное рецензируемое издание
РОЖ 2015 Том 8 № 4
Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008
ROJ 2015 Vol. 8 No. 4

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

Ответственные секретари

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

О.В. Храмова – заведующая научно-медицинской библиотекой ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Редакционный совет

С.Э. Аветисов – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 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, директор СПб филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, 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 ФГБУ «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, ГБУЗ «Красноярская клиническая офтальмологическая больница 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 ФГБУ «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 ФГБУ «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, директор глазной клиники Виттенбергплатц и института прикладной офтальмологии, 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, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, 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 ОАО «Можайский полиграфический комбинат»;
МО, г. Можайск, ул. Мира, д. 93,
Тираж 1000 экз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.В. Воронин, В.М. Шелудченко, М.Н. Нарбут.
Клинические результаты коррекции афакии трифокальными интраокулярными линзами при ультразвуковой факоэмульсификации катаракты 5

А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов.
Показатели качества жизни при психокоррекции первичной открытоугольной глаукомы 10

Е.И. Губарев.
Профилактика и лечение школьной близорукости на начальных этапах ее развития 15

Е.А. Дроздова, Н.М. Марачева, О.В. Пухова, Г.М. Хакимова.
Симпатическая офтальмия при травме глаза: особенности течения по данным Челябинской области 21

Э.М. Касимов, Я.Д. Абдиева, Л.М. Ахмедова, Н.А. Багиров.
Клеточные факторы иммунитета и уровень общих иммуноглобулинов Е у пациентов с весенним катаром в динамике лечения 26

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Б. Чеснокова, В.А. Галицкий, О.В. Безнос, Г.А. Бейшенова, О.А. Кост, И.И. Никольская.
Получение кальций-фосфатных частиц, содержащих супероксиддисмутазу, и их влияние на воспалительный процесс в глазу при экспериментальном увеите у кроликов 31

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Г.З. Галеева, А.Ю. Расческов.
Глазная мазь Офтоципро в комплексном лечении кератитов у детей 38

А.А. Казарян, Л.В. Обвинцева, О.А. Лебенкова, А.С. Барсегян.
Амиодарон-индуцированная оптическая нейропатия: клинические случаи 43

С.В. Труфанов, С.А. Маложен, Л.Ю. Текеева, Е.А. Пивин.
Слезозаместительная терапия катионной эмульсией в комплексном лечении синдрома рецидивирующей эрозии роговицы 54

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. Зуева.
Функциональные аспекты естественного и патологического старения головного мозга у долгожителей и перспективы исследований зрительной системы 60

С.А. Игнатьев, И.Б. Алексеев, Г.М. Чернакова, Е.А. Клещева, Ю.А. Нам.
Возрастная макулярная дегенерация и цитомегаловирус: дискуссионные аспекты патогенеза 71

В.В. Нероев, О.В. Зайцева.
Обзор научных исследований эффективности Ретиналамина® при возрастной макулярной дегенерации 79

Т.Р. Овсепян, А.А. Казарян, М.М. Шишкин.
Ранние морфологические и нейрофункциональные изменения сетчатки при сахарном диабете 83

Ф.Е. Шадричев, Н.Н. Григорьева, Е.Б. Шкляров.
Диабетический макулярный отек. Что может предложить современная офтальмология? 88

Фредерик Райскуп, Ольга Фурашова, Эберхард Шпорль.
Кросслинкинг роговичного коллагена при кератоконусе: Epi-on или Epi-off? 99

Leopold Schmetterer.
Ocular perfusion abnormalities in glaucoma. Part 2. Vascular dysregulation in glaucoma and its role in the disease process 101

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

G.V. Voronin, V.M. Sheludchenko, M.N. Narbut.
Clinical Results of Aphakia Correction with Trifocal Intraocular Lenses during Ultrasonic Phacoemulsification 5

A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Kurbanov.
Quality of Life Parameters as Influenced by Psychological Correction of Primary Open Angle Glaucoma 10

E.I. Gubarev.
Prevention and treatment of school myopia at initial stages of development 15

E.A. Drozdova, N.M. Maracheva, O.V. Pukhova, G.M. Khakimova.
Sympathetic Ophthalmia Following Ocular Trauma: Peculiarities of Disease Progression as evidenced by Chelyabinsk Region Data 21

E.M. Kasimov, Ya.D. Abdiyeva, L.M. Akhmedova, N.A. Bagirov.
Immune Cellular Factors and the Level of Total Immunoglobulins E (IgE) Observed in the Course of Treatment of Patients with Vernal Catarrh 26

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

N.B. Chesnokova, V.A. Galitsky, O.V. Beznos, G.A. Beyshenova, O.A. Kost, I.I. Nikolskaya.
Obtaining Calcium-Phosphate Particles Containing Superoxide Dismutase and the Impact of these Particles on Eye Inflammation in the Experimental Uveitis in Rabbits . 31

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

G.Z. Galeeva, A.Yu. Rascheskov.
Oftocipro Eye Ointment in the Combined Treatment of Keratitis in Children 38

A.A. Kazaryan, L.V. Obvintseva, O.A. Lebenkova, A.S. Barsegyan.
Amiodarone-induced optic neuropathy: clinical cases..... 43

S.V. Trufanov, S.A. Malozhen, L.Yu. Tekeeva, E.A. Pivin.
Lubricating Cationic Emulsion in the Combined Therapy of the Recurrent Corneal Erosion Syndrome..... 54

REVIEWS

M.V. Zueva.
Functional Aspects of Natural and Pathological Brain Aging in Long-Living Persons and Research Prospects of the Visual System 60

S.A. Ignatyev, I.B. Alekseev, G.M. Chernakova, E.A. Kleshcheva, Yu.A. Nam.
Age-related Macular Degeneration and the Cytomegalovirus: Controversial Issues of Pathogenesis ... 71

V.V. Neroev, O.V. Zaitseva.
Investigations in the Effectiveness of Retinalamin in Age-Related Macular Degeneration Therapy: a Review..... 79

T.R. Hovsepyan, A.A. Kazaryan, M.M. Shishkin.
Early Morphological and Neurofunctional Retinal Changes in Diabetes Mellitus 83

F.E. Shadrichev, N.N. Grigoryeva, E.B. Shkliarov.
Diabetic Macular Edema. What Can Modern Ophthalmology Offer? 88

Frederik Raiskup, Olga Furashova, Eberhard Spörl.
Corneal Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus: "Epi-on" or "Epi-off"? 96

Leopold Schmetterer.
Ocular perfusion abnormalities in glaucoma. Part 2. Vascular dysregulation in glaucoma and its role in the disease process 101

Клинические результаты коррекции афакии трифокальными интраокулярными линзами при ультразвуковой факоэмульсификации катаракты

Г.В. Воронин, В.М. Шелудченко, М.Н. Нарбут

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

Цель работы — анализ зрительных функций и офтальмоэргономических показателей при коррекции афакии трифокальной интраокулярной линзой (ИОЛ) AT LISA tri 839 MP в условиях двусторонней и односторонней имплантации. Обследованы 2 группы пациентов: в 1-ю группу вошли 7 пациентов с симметричной двусторонней имплантацией AT LISA tri 839 MP, во 2-ю группу — 17 пациентов с односторонней имплантацией. Оценивали монокулярную и бинокулярную остроту зрения без коррекции на различных расстояниях, в различных условиях освещения; объем псевдоаккомодации; пространственную контрастную чувствительность к ахроматическим синусоидальным решеткам, стабильность положения линзы в послеоперационном периоде. В обеих группах получена высокая бинокулярная острота зрения вдаль. На близком и промежуточном расстоянии бинокулярная острота зрения в 1-й группе была выше, чем во 2-й. Объем псевдоаккомодации в 1-й и 2-й группах составил в среднем соответственно 3,75 и 3,5 дптр. Пространственная контрастная чувствительность к ахроматическим решеткам у пациентов обеих групп имела типичный вид. Пациенты не нуждались в очковой коррекции для дали, в 1-й группе не использовали дополнительную коррекцию для близи. Таким образом, двусторонняя имплантация трифокальной ИОЛ AT LISA tri 839 MP наряду с сохранением высокой остроты зрения на разных расстояниях обеспечивает больший объем псевдоаккомодации и меньшую зависимость от уровня освещенности.

Ключевые слова: коррекция афакии, интраокулярная линза, AT LISA tri 839 MP, имплантация.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 5–9

Успехи современной технологии хирургического лечения катаракты неоспоримы. Значительную роль в достижении эффективности результатов операции играют интраокулярные линзы (ИОЛ) различного качественного состава и различных моделей. В настоящее время использование линз так называемого премиум-сегмента, к которому относят и мультифокальные линзы, прочно вошло в практику факохирургии. Неоспоримым преимуществом ИОЛ с двумя фокусами является возможность для пациента получить острое зрение на различных расстояниях. С этой целью используют разные конструкции сложных мультифокальных ИОЛ (мф-ИОЛ), основанные на принципах дифракции, разной рефракции, совмещения двух этих принципов и псевдоаккомодации. Под понятием «мультифокальность» ИОЛ понимают чередование оптических зон для дали и для близи с определенной частотой или в определенной конфигурации [1–9]. Увеличение количества имплантируемых мф-ИОЛ различных конструкций в мире позволяет проанализировать накопившийся материал и сделать некоторые выводы. Одним из этих выводов является необходимость обеспечения достаточного зрения на средних дистанциях (0,6–1,0 м).

Но качество зрительного восприятия при мф-ИОЛ может иметь досадные недостатки, обозначаемые как паразитарные оптические феномены и провалы в четкости изображения. Так, например, пациенты жалуются на недостаточную четкость изображения предметов, расположенных на среднем расстоянии [9–11].

Стремление избежать этого недостатка для мф-ИОЛ привело к созданию конструктивно новой модели ИОЛ. В 2013 г. компания «Карл Цейс» пред-

© Г.В. Воронин, В.М. Шелудченко, М.Н. Нарбут
ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

ставила искусственный хрусталик, позволяющий большинству пациентов с катарактой не пользоваться очками после операции и видеть на любых расстояниях вне зависимости от световых условий. С интраокулярной линзой AT LISA tri (рис. 1), как утверждают разработчики, появляется возможность так называемой мягкой фокусировки остроты зрения без очков, т. е. первая зарегистрированная в Российской Федерации трифокальная рефракционно-дифракционная асферическая ИОЛ, по заявлению компании «Карл Цейс», обеспечивает высокое качество зрения на близком, среднем и дальнем расстояниях.

Учитывая особенности конструкции трифокальной ИОЛ, было высказано предположение, что такие линзы должны оказывать меньшее влияние на формирование негативных эффектов зрительного восприятия после операции. Одни научные исследования подтверждают улучшение качества зрения при имплантации ИОЛ «AT LISA tri 839 MP» [12, 13], другие, наоборот, признают преимущество иных конструкций мф-ИОЛ [14].

ЦЕЛЬ настоящей работы — анализ зрительных функций и офтальмоэргономических показателей при коррекции афакии с помощью ИОЛ «AT LISA tri 839 MP» в условиях двусторонней и односторонней имплантации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Характеристики ИОЛ «AT LISA tri 839 MP» следующие: аддидация (пресбиопическая добавка) для зрения на близком расстоянии +3,33 дптр; аддидация для зрения на среднем расстоянии +1,66 дптр. Оптические рабочие свойства линзы не зависят от размера зрачка благодаря эффективной рефракционно-дифракционной микроструктуре линзы по всей ее поверхности до самого края. Это дает пациенту достаточное зрение в сумерках. Распределение света по поверхности линзы следующее: 50 % для дальнего расстояния; 20 % для среднего расстояния; 30 % для близкого расстояния.

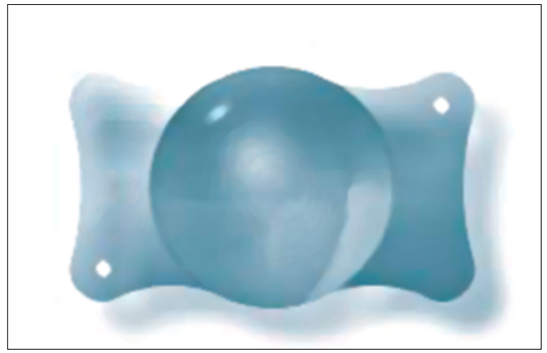


Рис. 1. Интраокулярная линза AT LISA tri 839 MP.

Под наблюдением находились 24 пациента (31 глаз) с помутнениями хрусталика различной степени плотности. Из общей выборки для операции были исключены пациенты с подтвержденными заболеваниями сетчатки, роговицы, а также пациенты с глаукомой и перенесшие рефракционные хирургические вмешательства. Все пациенты после операции имели остроту зрения без коррекции вдаль не менее 0,6, а предоперационный астигматизм роговицы не превышал 1,0 дптр.

Для анализа результатов пациенты были распределены на две группы. В 1-й группе было 7 пациентов (14 глаз), которым производилась имплантация AT LISA tri 839 MP в оба глаза (второй глаз был оперирован в период от 8 дней до месяца после первого).

Ко 2-й группе отнесли 17 пациентов (17 глаз) с односторонней имплантацией этой же модели ИОЛ. На парном глазу этих пациентов катаракта еще отсутствовала и была достаточно высокая острота зрения вдаль (0,8 и более) без дополнительной коррекции (эмметропия).

Предоперационное обследование пациентов кроме стандартного биомикроскопического осмотра включало проверку остроты зрения вдаль, офтальмоскопию, кераторефрактометрию, биометрию. Расчет силы имплантируемой ИОЛ осуществляли при бесконтактной биометрии с помощью оптической интерферометрии на приборе IOL-Master (Carl Zeiss, Германия) и при контактном измерении на эхобиометре AL 100 (Tomey, Германия) по формулам третьего поколения: SRK-T, Holladay, Hoffer Q. Варианты выбора формул расчета зависели от длины оси глазного яблока. Послеоперационной рефракцией цели являлась эмметропия.

Всем пациентам была проведена ультразвуковая факоэмульсификация на аппарате Stellaris (Bausch & Lomb) через роговичный тоннельный разрез 2,75 мм с капсулорексисом 5–5,5 мм. Все линзы были имплантированы в капсульный мешок с помощью инжектора согласно инструкции производителя. В послеоперационном периоде терапия состояла из инстилляций препаратов Макситрол и Индоколлир 0,1 % в течение 3 недель.

Осмотр пациентов проводили на 1, 7 и 14-й день после операции, а также через 1, 6 и 12 мес. Повторяли биомикроскопическое исследование, рефрактометрию, тонометрию и осмотр глазного дна.

У всех пациентов сохранялось бинокулярное зрение. Следует иметь в виду, что авторефрактометрические показатели не всегда могут служить ориентиром для окончательной оценки послеоперационной рефракции, поэтому проверка субъективным способом при имплантации мф-ИОЛ обязательна.

Стабильность линзы в послеоперационном периоде оценивалась биомикроскопически в фотопических условиях и при максимальном мидриазе по смещению самого внутреннего кольца на оптической части ИОЛ относительно центра зрачка и края капсулорексиса (рис. 2).

В послеоперационном периоде бинокулярно и монокулярно в условиях фотопического (80–90 канд/м²) и мезопического (5–7 канд/м²) освещения определяли остроту зрения для дали на расстоянии 5 м без коррекции (НКОЗ) и с коррекцией (КОЗ), интермедиальную остроту зрения на расстоянии 60–100 см и на близком расстоянии — 33–40 см. Уровень освещенности замеряли с помощью люксометра Testo 545. О характере рефракции судили по хромотесту. Объем псевдоаккомодации определяли бинокулярно методом проксиметрии [15]. Пространственная контрастная чувствительность (ПКЧ) исследовалась бинокулярно в фотопических и мезопических условиях при помощи автономной программы «Зебра» (версия 3,0) по методу, предложенному А.М. Шамшиновой и соавт [15]. Тестирование проводилось по черно-белым решеткам на частотах 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 и 16,0 цикл/град. Контраст менялся от 0,2 до 100 % в принятых мезопических и фотопических условиях адаптации.

О субъективной оценке пациентами полученных зрительных функций судили на основании анализа анкет, в которые были включены вопросы о необходимости дополнительной очковой коррекции вдаль, при чтении или работе на промежуточных расстояниях, а также о наличии зрительного дискомфорта днем либо в ночное время суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов операции протекали без осложнений, ИОЛ занимала стабильное центральное положение в капсульном мешке. В раннем послеоперационном периоде кратковременный отек роговицы наблюдали в 4 случаях, транзиторную гипертензию в 2 случаях. В фотопических условиях диаметр зрачка был 2,5 ± 0,6 мм, в мезопических — 3,2 ± 0,7 мм. Состояние зрачковой реакции можно было оценить как умеренно ригидное. Через 12 мес. после операции уплотнение задней капсулы, не требующее капсулотомии, было отмечено в 7 глазах, в 2 глазах была произведена ИАГ-лазерная дисцизия задней капсулы. К концу первого месяца после операции отмечалась стабилизация клинической рефракции и всех зрительных функций. Дальнейшие изменения в течение всего срока наблюдения были незначительными.

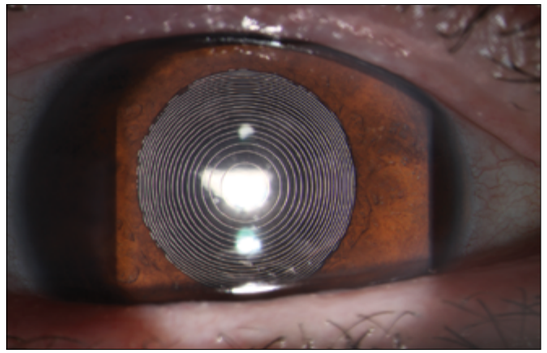


Рис. 2. Стабильность линзы AT LISA tri 839 MP в послеоперационном периоде.

Прогнозируемая рефракция (эмметропия) была достигнута в 92 % случаев со сферическим эквивалентом ±0,5 дптр. Все 100 % случаев уложились в сфероэквивалент ±1,0 дптр. У 3 пациентов отклонение рефракции более 0,5 дптр было в сторону миопии, у 2 — в сторону гиперметропии.

При оценке бинокулярной остроты зрения вдаль в фотопических и мезопических условиях в обеих группах была получена высокая острота зрения. Так, НКОЗ была выше 0,7 в 98 % случаев. Однако в группе с односторонней имплантацией трифокальной ИОЛ пациенты отмечали разницу в остроте зрения между глазами, как в количественном, так и в качественном отношении. Типичными для этой группы были жалобы на необходимость перестраиваться при переходе от зрения вдаль к условиям зрительной работы вблизи и от фотопических условий — к мезопическим.

Острота зрения на близком расстоянии в фотопических условиях у пациентов с двусторонней имплантацией трифокальной ИОЛ наблюдалась в 92 % случаев и составила 0,5 и более. В группе с односторонней имплантацией острота зрения на близком расстоянии 0,7 и более отмечена в 65 % случаев (сказывалось влияние парного, пресбиопического глаза). При проведении визометрии на среднем расстоянии острота зрения составила 0,8 и более в 94 % при бинокулярной и в 96 % при монокулярной имплантации.

При этом с изменением условий освещения на мезопические НКОЗ в группе с двусторонней артифакией снижалась до 0,5–0,6 в 52 % случаев, в группе же с односторонней имплантацией мф-ИОЛ не наблюдалось такого значительного снижения, 24 % пациентов показывали остроту зрения 0,5–0,6, т. е. группа с односторонней имплантацией была менее чувствительна к снижению уровня освещенности. Наилучшая острота зрения на близком расстоянии на свету и в сумерках наблюдалась в группе с двусторонней имплантацией трифокальной ИОЛ. На промежуточном расстоянии достоверно более высокая острота зрения наблюдалась у пациентов в группе с односторонней имплантацией ИОЛ. В этой же группе острота зрения в наименьшей степени зависела от уровня освещенности. Через 6 мес. после оперативного лечения у всех обследуемых больных объем псевдоаккомодации находился на высоком уровне (1,75–3,5 дптр).

Данные пространственной контрастной чувствительности у всех пациентов с ИОЛ имели типичные отличия от нормальных данных неартифа-

кичного глаза: снижение уровня по всем частотам от 8 до 21 % при относительном сохранении значений в области средних частот (3–7 цикл/град).

Полученные результаты анкетирования пациентов свидетельствуют о том, что обследуемые обеих клинических групп в подавляющем большинстве случаев не использовали очковую коррекцию для дали. Пациенты 1-й группы крайне редко пользовались очками при работе на близком расстоянии, у пациентов 2-й группы необходимость в коррекции на близком расстоянии отмечалась чаще. Пациенты и 1-й, и 2-й групп лишь в 10 % случаев использовали дополнительную очковую коррекцию на промежуточном расстоянии. Явления зрительного дискомфорта днем у пациентов обеих групп возникали достаточно редко, в среднем в 3 % случаев. В сумерках 14 % всех пациентов постоянно отмечали возникновение ореолов вокруг источников света («гало»), ухудшение зрения при ярком освещении («глэр»), проблемы ночного зрения, ночного вождения и легкое двоение. У остальных исследуемых в условиях пониженного освещения эти явления отмечались редко. Однако перечисленные жалобы не были существенными для большинства пациентов.

В 25 % случаев было установлено некоторое смещение расположения оптической части ИОЛ. При этом пациенты не предъявляли дополнительных жалоб, их функциональные показатели не отличались от показателей групп в целом.

В настоящем исследовании AT LISA tri 839 MP позволила получить зрение вдаль не ниже 0,8 и вблизи — 0,6. Было достигнуто высокое зрение на средних расстояниях, более 0,8, а этот показатель гораздо хуже для других сложных линз дифракционного типа [16, 17]. В нашем исследовании мы не отметили зависимости функций исследуемой ИОЛ от реакции и величины зрачка, что часто отмечают пациенты с другими конструкциями сложных ИОЛ. Следует также заметить, что после имплантации AT LISA tri 839 MP подавляющее число пациентов не пользовались дополнительной очковой коррекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация трифокальной ИОЛ «AT LISA tri 839 MP» позволяет получить высокое зрение вдаль, вблизи и на средних расстояниях вне зависимости от размера и ригидности зрачка. Эргономические показатели зрения при имплантации данной ИОЛ устойчивы, особенно на средних расстояниях. Пациенты с имплантацией трифокальной ИОЛ практически не пользовались очками и субъективно отмечали значительное повышение качества жизни. Односторонняя имплантация трифокальной ИОЛ «AT LISA tri 839 MP» является допустимой и не вызывает снижения зрительной работоспособности.

Литература/References

1. *Шелудченко В.М.* Оценка зрительного восприятия при имплантации мультифокальных интраокулярных линз с различной пресбиопической добавкой по результатам дефокусировки остроты зрения. Вестник офтальмологии. 2012; 1: 19–23.
   Sheludchenko V.M. Evaluation of visual perception as a visual acuity defocusing after multifocal intraocular lens implantation with different presbyopic additions. Vestnik oftalmologii. 2012; 1: 19–23 (In Russian).
2. *Cervino A., Hosking S.L., Montes-Mico R., Alio J.L.* Retinal stray light in patients with monofocal and multifocal intraocular lenses. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2008; 34: 441–6.
3. *Cillino S., Casuccio A., Di Pace F., et al.* One-year outcomes with new-generation multifocal intraocular lenses. Ophthalmology. 2008; 115: 1508–16.
4. *Chang D.F.* Prospective functional and clinical comparison of bilateral ReZoom and ReSTOR intraocular lenses in patients 70 years or younger. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2008; 34: 934–41.
5. *Javitt J.C, Steinert R.F.* Cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation: a multinational clinical trial evaluating clinical, functional, and quality-oflife outcomes. Ophthalmology. 2000; 107: 2040–8.
6. *Montes-Mico R, Alio J.L.* Distance and near contrast sensitivity function after multifocal intraocular lens implantation. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2003; 2: 703–11.
7. *Montes-Mico R., Espana E., Bueno I.* Visual performance with multifocal intraocular lenses: mesopic contrast sensitivity under distance and near conditions. Ophthalmology. 2004; 111: 85–96.
8. *Pepose J.S, Qazi M.A., Davies J.* Visual performance of patients with bilateral combination Crystalens, ReZoom, and ReSTOR intraocular lens implants. American Journal of Ophthalmology. 2007; 144: 347–57.
9. *Pieh S., Weghaupt H., Skorpik C.* Contrast sensitivity and glare disability with diffractive and refractive multifocal intraocular lenses. Journal of Cataract Refractive Surgery. 1998; 24: 659–62.
10. *Темиров Н.Э., Корхов Е.А.* Клинические результаты коррекции афакии различными типами мультифокальных ИОЛ. Офтальмология. 2010; 7 (1): 8–13.
    Temirov N.E., Korhov E.A. Clinical results of aphakia correction with different types of multifocal IOL. Oftal'mologija. 2010; 7 (1): 8–13 (In Russian).
11. *Woodward M.A., Randleman J.B., Stulting R.D.* Dissatisfaction after multifocal intraocular lens implantation. The Journal of Cataract Refractive Surgery. 2009; 35: 992–7.
12. *Alio J.L., Pinero D.P., Plaza-Puche A.B., Chan M.J.* Visual outcomes and optical performance of a monofocal intraocular lens and a new-generation multifocal intraocular lens. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2011; 37: 241–50.
13. *Munoz G., Albarrán-Diego C., Ferrer-Blasco T., Sakla H.F., García-Lazaro S.* Visual function after bilateral implantation of a new zonal refractive aspheric multifocal intraocular lens. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2011; 37 (11): 2043–52.
14. *Rosa A.M., Loureiro-Silva M.F., Lobo C., et al.* Comparison of visual function after bilateral implantation of inferior sector-shaped near-addition and diffractive-refractive multifocal IOLs. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2013; 39 (11): 1653–9.
15. *Шамшинова А.М., Волков В.В.* Функциональные методы исследования в офтальмологии. Москва: Медицина. 1998.
    Shamshinova A.M., Volkov V.V. Functional investigation methods in ophthalmology. Moscow: Meditsina. 1998 (In Russian).
16. *Blaylock J.F., Si Z., Vickers C.* Visual and refractive status at different focal distances after implantation of the ReSTOR multifocal intraocular lens. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2006; 3: 1464–73.
17. *Chiam P.J., Chan J.H., Aggarwal R.K., Kasaby S.* ReSTOR intraocular lens implantation in cataract surgery: quality of vision. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2006; 32: 1459–63.

Clinical Results of Aphakia Correction with Trifocal Intraocular Lenses during Ultrasonic Phacoemulsification

G.V. Voronin, V.M. Sheludchenko, M.N. Narbut

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

The paper evaluates visual functions and ophthalmoergonomic parameters achieved by aphakia correction with the trifocal IOL AT LISA tri 839 MP in conditions of bilateral and unilateral implantation. Two groups of patients were examined: 7 patients who underwent symmetrical bilateral implantation (group 1) and 17 patients with unilateral implantation (group 2). We measured monocular and binocular uncorrected visual acuity at diverse distances and illumination conditions, pseudoaccommodation volume, spatial contrast sensitivity to achromatic sinusoidal gratings, the stability of lens position in the postsurgical period. In both groups, high binocular distance visual acuity was achieved. At near and intermediate distances, the binocular visual acuity was higher in group 1 than in group 2. The average pseudoaccommodation volume in groups 1 and 2 was 3.75 D and 3.5 D. Spatial contrast sensitivity to achromatic gratings was typical in both groups of patients. The patients required no spectacle correction for near distances. Thus, bilateral implantation of the multifocal intraocular lens AT LISA tri 839 MP retains the high level of visual acuity at diverse distances while ensuring a greater pseudoaccommodation volume and reducing the dependency on illumination level.

Keywords: correction of aphakia, intraocular lens, AT LISA tri 839 MP, implantation.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 5–9

Адрес для корреспонденции: 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
scotoma@mail.ru

Показатели качества жизни при психокоррекции первичной открытоугольной глаукомы

А.Ф. Габдрахманова[1], С.А. Курбанов[2]

[1] ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа
[2] ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 10», Уфа

Представлены результаты анализа показателей качества жизни у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при психокоррекции по трем опросникам: SF-36, NEIVFQ-25 и госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД).

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, качество жизни, психокоррекция.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 10–14

Глаукома в Российской Федерации остается одной из ведущих причин инвалидности по зрению. Несмотря на достаточно стабильный уровень заболеваемости в последнее десятилетие, численность инвалидов вследствие глаукомы неуклонно увеличивается [1].

Все более и более популярным, в том числе и в области офтальмологии, становится изучение качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем. КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. По мнению международного общества по исследованию КЖ, целью любого лечения является приближение КЖ пациента к таковому у здоровых людей.

Основной целью лечения глаукомы служит сохранение зрительных функций, которое напрямую связано с улучшением КЖ пациента. Исследование КЖ требует от офтальмолога комплексного подхода к лечению и учета всех значимых критериев. По мнению ученых, на КЖ влияет ряд факторов: метод лечения, образ жизни, чувство удовлетворенности жизнью в психоэмоциональном и социальном аспектах и общее соматическое состояние пациента [2–4]. В ряде исследований по оценке КЖ при глаукоме отмечается высокая значимость психоэмоционального фактора, тревожности и нарушения поведения пациентов в субъективной самооценке [5–10]. С позиций оценки психоэмоционального статуса в реальной практике значительная часть пациентов остается без соответствующего лечения [11].

До сих пор имеется много нерешенных вопросов, касающихся подходов к оказанию медико-психологической помощи и к улучшению КЖ в процессе динамического наблюдения больных глаукомой. Обеспечение социальной адаптации этих пациентов с сохранением приемлемого КЖ представляется важным и актуальным.

В связи с этим **ЦЕЛЬЮ** настоящего исследования явилось изучение показателей КЖ пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) при использовании психокоррекции в их комплексном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили результаты комплексного обследования и лечения 40 человек с ПОУГ (основная группа). В группу контроля вошли 30 здоровых добровольцев без офтальмологической патологии. Возраст пациентов с ПОУГ составил в среднем 62,9 ± 0,6 года, группы здоровых лиц — 62,2 ± 1,1 года.

У всех пациентов глаукома диагностировалась на основании жалоб и анамнеза, данных визометрии, рефрактометрии, тонометрии, пахиметрии, биомикроскопии переднего отрезка глаза, гониоскопии, офтальмоскопии, оптической когерентной томографии диска зрительного нерва (ДЗН), кинетической и статической периметрии.

В работе, наряду с комплексным офтальмологическим обследованием, для оценки КЖ пациентов использовались методы анкетирования с помощью трех медицинских опросников: общего — SF-36, специальных — NEIVFQ-25 и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД).

Опросник NEIVFQ-25 предназначен для офтальмологии и состоит из 23 вопросов, разделенных на следующие 11 шкал: общее состояние здоровья, общая оценка зрения, глазная боль, зрение вдаль, зрение вблизи, периферическое зрение, цветоощущение, социальное функционирование, психическое здоровье, ролевые ограничения, зависимость от посторонней помощи. Анкету пациенты заполняли самостоятельно. На каждый вопрос предлагалось от 2 до 6 вариантов ответа. Для расчета по шкале использовали стандартный алгоритм «шкала Ликерта» в диапазоне от 0 (минимальное значение) до 100 баллов (максимальное), что соответствует полному здоровью. Полученные баллы во всех шкалах усредняли. В анкете SF-36 содержится 36 вопросов, которые охватывают 8 основных шкал: общее здоровье, физическое функционирование, ролевые ограничения, вызванные физическим здоровьем, ролевые ограничения, вызванные эмоциональным состоянием, социальное функционирование, интенсивность боли, жизненная активность, психическое здоровье. Опросник «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» был использован для более детальной квалификации психоэмоционального состояния и оценки его динамики. Этот опросник обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств (тревоги и депрессии), включает 14 вопросов, на каждый из которых предусмотрено 4 варианта ответа, отражающих градацию выраженности симптома и кодируемых по нарастанию его тяжести: от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

Больные с ПОУГ разделены на 2 группы по методам лечения. В I группе (19 пациентов) наряду с локальной гипотензивной терапией: комбинированные фиксированные формы — 10 (55 %), селективные и неселективные бета-адреноблокаторы — 6 (30 %) и аналоги простагландинов — 3 (15 %) — применяли метод психотерапии «аутогенная тренировка» через день и медикаментозную психокоррекцию препаратом Афобазол в течение 4 недель в дозе по 10 мг/сутки.

Во II группе (21 пациент) назначали традиционное местное гипотензивное лечение: селективные — 7 пациентов (33,3 %), неселективные бета-адреноблокаторы — 7 пациентов (33,3 %), комбинированные фиксированные формы — 7 пациентов (33,3 %), а также дополнительно аналоги простагландинов — 6 (28,5 %) и селективные альфа-адреномиметики — 1 (4,7 %) пациент.

Статистический анализ был выполнен с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 8.0 (Statsoft, Inc., США). Количественные данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки. Достоверность различий между группами наблюдения подтверждена непараметрической статистикой (критерий Манна — Уитни, Уилкоксона), коэффициентом корреляции Спирмена, а также критерием Стьюдента. Достоверность различий и корреляционных связей считалась установленной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным анкеты NEIVFQ-25, практически все показатели КЖ больных с ПОУГ были значимо ниже, чем у здоровых лиц (табл. 1). Самые низкие суммарные показатели КЖ наблюдались у пациентов с ПОУГ в основном за счет показателей шкал «социальное функционирование» (79,4 ± 3,8) и «психическое здоровье» (59,2 ± 3,3), что и определило необходимость дальнейшей углубленной оценки состояния КЖ данной категории больных на фоне лечения с применением дополнительных опросников.

Э.В. Бойко и соавт. [12] также утверждают, что наличие глаукомы приводит к снижению КЖ и психоэмоционального статуса больных. Э.К. Овезовой [13] описано нервно-психическое напряжение и эмоциональный стресс у пациентов в связи с постановкой диагноза «подозрение на глаукому». При подтверждении диагноза ПОУГ у больных отмечено усугубление тревожности и депрессии, а при его исключении — редукция перечисленных изменений. О.А. Малеванная и соавт. [14] отметили психоэмоциональное угнетение пациентов, связанное с психологическим давлением диагноза «глаукома». В работах ряда оте-

Таблица 1. Показатели КЖ при ПОУГ и у здоровых лиц

Шкалы анкеты NEIVFQ-25	Контроль n = 30	ПОУГ n = 40
Общее состояние здоровья	54,1 ± 4,9	26,7 ± 2,8***
Общая оценка зрения	59,0 ± 3,9	36,3 ± 2,4***
Глазная боль	89,8 ± 2,5	66,6 ± 3,2***
Зрение вдаль	91,6 ± 1, 5	70,4 ± 3,8*
Зрение вблизи	82,3 ± 3,1	65,6 ± 4,2**
Периферическое зрение	98,4 ± 1,4	74,1 ± 4,2*
Цветоощущение	98,4 ± 1,0	82,1 ± 3,8
Социальное функционирование	94,5 ± 2,9	79,4 ± 3,8
Психическое здоровье	88,6 ± 2,2	59,2 ± 3,3***
Ролевые ограничения	89,0 ± 2,7	75,1 ± 3,7**
Зависимость от посторонней помощи	96,8 ± 2,5	82,0 ± 3,3
Сумма баллов	943,0 ± 4,5	717,0 ± 5,5

Примечание. Отличие от контрольной группы достоверно: *$p < 0,05$; **$p < 0,01$; ***$p < 0,001$.

© А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;
ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 10», Уфа

чественных авторов описан повышенный уровень тревоги у пациентов с глаукомой и предложена терапия с применением психотропных фармакологических препаратов наряду с традиционным местным гипотензивным лечением [15–17].

Сравнительные данные анкетирования пациентов с ПОУГ по NEIVFQ-25 в динамике лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика показателей КЖ пациентов с ПОУГ по анкете NEIVFQ-25

Шкалы анкеты	I группа (n = 19)		II группа (n = 21)	
	до лечения	через мес.	до лечения	через мес.
Общее состояние здоровья	30,5 ± 2,5	33,3 ± 2,8	29,7 ± 4,0	32,1 ± 3,9
Общая оценка зрения	41,1 ± 2,5	43,8 ± 2,4	34,2 ± 2,4	32,3 ± 2,9
Глазная боль	70,1 ± 4,8	77,0 ± 4,5	57,1 ± 4,6	58,3 ± 4,5
Зрение вдаль	75,4 ± 4,4	80,9 ± 3,4	67,0 ± 5,6	68,2 ± 5,5
Зрение вблизи	61,0 ± 4,0	68,4 ± 3,8*	57,1 ± 4,9	59,0 ± 4,5
Периферическое зрение	77,7 ± 5,6	83,3 ± 4,9	69,0 ± 6,4	65,4 ± 6,3
Цветоощущение	90,2 ± 4,1	90,2 ± 4,1	82,1 ± 5,7	79,7 ± 5,6
Социальное функционирование	82,6 ± 4,8	88,8 ± 3,6*	75,0 ± 5,8	72,6 ± 5,6
Психическое здоровье	64,9 ± 4,5	77,4 ± 3,4*	56,5 ± 5,5	58,9 ± 4,9
Ролевые ограничения	76,3 ± 5,4	81,9 ± 4,0	51,1 ± 8,0	54,7 ± 7,0
Зависимость от посторонней помощи	84,6 ± 3,8	90,7 ± 3,1*	64,6 ± 5,9	67,0 ± 5,0

Примечание. p — достоверность различий: * — p < 0,05.

По анкете NEIVFQ-25, показатели шкал «социальное функционирование», «психическое здоровье» в I группе после психокоррекции статистически достоверно изменились (p < 0,05). До лечения они составляли 82,6 ± 4,8 и 64,9 ± 4,5, после лечения — 88,8 ± 3,6 и 77,4 ± 3,4 баллов соответственно. Те же показатели аналогичных шкал во II группе составили до лечения 75,0 ± 5,8 и 56,5 ± 5,5; спустя 1 мес. — 72,6 ± 5,6 и 58,9 ± 4,9 балла соответственно, разница недостоверна (p > 0,05).

Как свидетельствуют результаты анкетирования 40 больных с ПОУГ по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии», клинически выраженная тревога и депрессия наблюдались у всех. Средний балл в I группе составил 15,7 ± 1,3 (при норме не более 7 баллов согласно инструкции опросника), во II группе аналогичный показатель был равен 14,6 ± 1,1 (рис.).

После комплексного лечения при повторном анкетировании данный показатель в I группе снизился до 7,9 ± 1,0 балла (p < 0,001), во II группе практически не изменился — 14,5 ± 1,1 балла (p > 0,05). Наличие у препарата Афобазол® очень важных для клинической практики терапевтических нейропротекторных и стрессопротекторных эффектов проявляется уже с первых дней лечения и достигает клинически значимого уровня к концу первой недели терапии. У пациентов, принимавших Афобазол®, не наблюдалось психической подавленности, сонливости и избыточного мышечного расслабления, отмечалась хорошая переносимость препарата на фоне гипотензивной локальной терапии. После использования метода психокоррекции, включающего аутогенную тренировку и применение препарата Афобазол®, при повторном анкетировании в I группе исследуемые параметры КЖ повысились, а показатели психоэмоционального статуса стабилизировались, в отличие от контрольной группы, что подтверждает наличие психологической дезадаптации у пациентов.

Исходные данные оценки КЖ у 40 пациентов с ПОУГ по основным 8 шкалам общемедицинского опросника SF-36 были следующими: общее здоровье — 51,2 ± 2,2 балла; физическое функционирование — 66,8 ± 4,2; ролевые ограничения, вызванные физическим здоровьем, — 48,1 ± 6,9; ролевые ограничения, вызванные эмоциональным состоянием, — 51,7 ± 7,2; социальное функционирование — 39,9 ± 1,5; интенсивность боли — 68,9 ± 3,9; жизненная активность — 55,3 ± 3,2; психическое здоровье — 62,1 ± 3,0 балла. У пациентов с ПОУГ наличие клинически выраженной формы тревоги и депрессии приводило, согласно опроснику SF-36, к существенному снижению показателей КЖ по шкалам: общее состояние здоровья, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием.

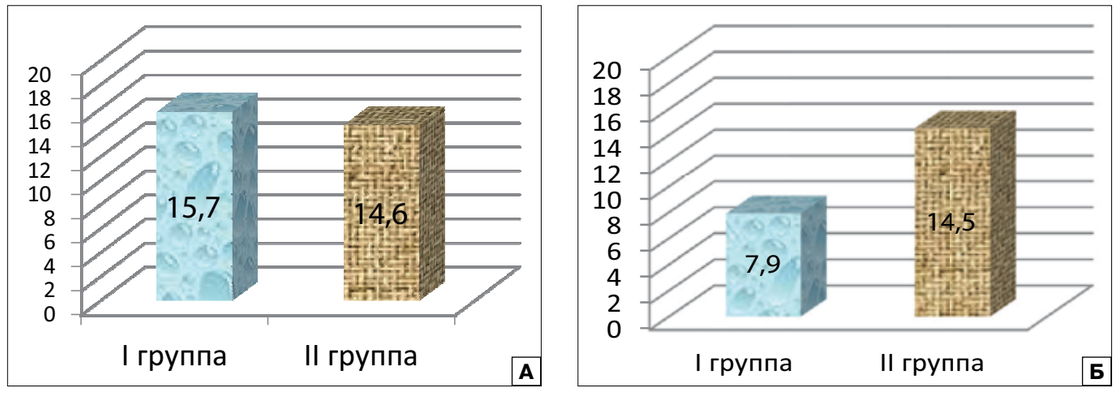


Рисунок. Показатель выраженности тревоги и депрессии по данным анкеты госпитальной шкалы тревоги и депрессии. А – до лечения; Б – через 1 мес.

Данные анкеты SF-36 пациентов с ПОУГ в ходе лечения свидетельствовали о достоверном повышении показателей КЖ в I группе после лечения, тогда как во II группе соответствующие показатели практически не изменились (табл. 3).

По анкете SF-36, показатель шкалы «психическое здоровье» в I группе до применения метода психокоррекции составил 62,3 ± 4,5 балла; через месяц после лечения он повысился до 67,5 ± 3,7 (p < 0,05). Во II группе данный показатель в начале исследования составил 61,9 ± 4,2 балла, спустя месяц — 63,2 ± 4,1 (p > 0,05). Результаты исследования зрительных функций после лечения в исследуемых группах представлены в таблице 4.

В I группе отмечена тенденция к снижению параметров ВГД (p > 0,05).

В комплексном лечении ПОУГ с наличием в клинической картине симптомов тревоги и депрессии применение медикаментозной психокоррекции и психотерапии способствовало стабилизации психоэмоционального фона и улучшению показателей КЖ по шкалам опросника NEIVFQ-25: зрение вблизи, социальное функционирование, психическое здоровье и зависимость от посторонней помощи, а также по шкалам: общее состояние здоровья, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, опросника SF-36 (p < 0,05).

Таким образом, ПОУГ приводит к изменению КЖ пациентов, у которых отмечается нежелательная нестабильность психоэмоционального статуса. Медикаментозное воздействие нормализует психоэмоциональный фон, стабилизирует клиническое течение ПОУГ и повышает КЖ.

Литература

1. *Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред.* Офтальмология: национальное руководство. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2013.
2. *Колпакова А.Ф., Кузьмина С.В., Лихачева Л.В.* Сравнительная оценка качества жизни больных бронхиальной астмой при лечении ингаляционными кортикостероидами. Красноярск; 1999.
3. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Шевченко Ю.Л., ред. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007.
4. *Troidl H., Kusche J., Vestweber K.H., et al.* Quality of life: an important endpoint both in surgical practice and research. J. Chron. Dis. 1987; 40 (6): 523–8.
5. *Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б.* Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Consilium Medicum. 2001; Приложение: 3–9.
6. *Козина Е.В.* Психофизиологические и психологические факторы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск; 2005.

Таблица 3. Динамика показателей КЖ пациентов с ПОУГ по анкете SF-36

Шкалы анкеты	I группа (n = 19)		II группа (n = 21)	
	до лечения	через месяц	до лечения	через месяц
Общее состояние здоровья	53,5 ± 4,1	58,6 ± 3,4	49,0 ± 2,0	49,9 ± 2,0
Физическое функционирование	65,0 ± 6,6	77,8 ± 4,6*	68,5 ± 5,6	69,2 ± 5,3
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	47,3 ± 10,2	67,1 ± 8,5*	48,9 ± 9,5	51,4 ± 9,0
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	44,0 ± 9,8	79,1 ± 6,3*	58,7 ± 10,5	60,3 ± 9,9
Социальное функционирование	41,0 ± 2,0	41,0 ± 1,8	38,9 ± 2,2	39,5 ± 2,7
Интенсивность боли	67,3 ± 5,8	75,7 ± 4,5*	70,4 ± 5,3	72,2 ± 5,0
Жизненная активность	54,4 ± 4,5	61,5 ± 4,4*	56,1 ± 4,6	55,4 ± 4,3
Психическое здоровье	62,3 ± 4,5	67,5 ± 3,7*	61,9 ± 4,2	63,2 ± 4,1

Примечание. p — достоверность различий: * — p < 0,05.

Таблица 4. Динамика офтальмологических показателей на фоне лечения ПОУГ

Группы	Сроки наблюдения	Острота зрения	ВГД, мм рт. ст.	Поля зрения	
				сферопериметрия	компьютерная периметрия, дБ
I (n = 19)	Исходные	0,78 ± 0,02	19,8 ± 0,3	401,0 ± 0,7	14,6 ± 0,9
	Через месяц	0,78 ± 0,02	16,8 ± 0,2	403,0 ± 0,6	14,6 ± 0,7
II (n = 21)	Исходные	0,61 ± 0,03	19,5 ± 0,4	349,0 ± 0,5	10,8 ± 1,1
	Через месяц	0,61 ± 0,03	19,1 ± 0,3	350,0 ± 0,7	10,8 ± 0,9

7. *Козина Е.В.* К вопросу о качестве жизни больных первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2004; 5: 31–3.
8. *Козина Е.В.* Качество жизни больных первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ: Клиническая офтальмология. 2003; 3: 137.
9. *Бабайлова О.М., Панова Е.И., Клевакина Ю.С.* Изучение показателей удовлетворенности жизнью у пациентов с глаукомой на разных стадиях развития заболевания. В кн.: «Восток — Запад»: сб. науч. тр. Уфа; 2012: 169–71.
10. *Demally P., Zoute C., Castro D.* Personalities and chronic glaucoma. J. Fr. Ophtalmol. 1989. 12: 595–601.
11. *Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Басинский А.С. и др.* Психоэмоциональные нарушения у пациентов с глаукомой и возможности их фармакокоррекции в комплексном лечении заболевания. РМЖ: Клиническая офтальмология. 2009; 4: 133.
12. *Бойко Э.В., Сысоев В.Н., Новик А.А. и др.* Качество жизни и психологический статус больных с глаукомой и катарактой. Глаукома. 2010; 1: 21–5.
13. *Овезова К.Э.* Изучение психоэмоционального состояния пациентов с подозрением на глаукому. В кн.: Глаукома: теории, тенденции, технологии: сб. науч. тр. X Междунар. конгресса. Москва; 2012: 291–4.
14. *Малеванная О.А., Афонин Е.А., Лаута В.Ф.* Факторы, влияющие на качество жизни больных первичной открытоугольной глаукомой. В кн.: Глаукома: теория и практика. Горизонты нейропротекции: сб. науч. тр. конф. Санкт-Петербург; 2014: 63–5.
15. *Козина Е.В.* О связи психоэмоционального стресса и гиперофтальмотонуса. В кн.: VII съезд офтальмологов России: тез. докл. Москва. 2000; ч. 1: 144–5.
16. *Габдрахманова А.Ф., Кунафина Е.Р., Курбанов С.А.* Некоторые аспекты комплексного лечения открытоугольной глаукомы. Медицинский Вестник Башкортостана. 2014; 9 (2): 42–5.
17. *Габдрахманова А.Ф., Кунафина Е.Р., Курбанов С.А.* Новые подходы к коррекции нарушений психологического статуса и качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой. Вестник КРСУ. 2013; 13 (9): 194–6.

Quality of Life Parameters as Influenced by Psychological Correction of Primary Open Angle Glaucoma

A.F. Gabdrakhmanova[1], S.A. Kurbanov[2]

[1]Bashkir State Medical University, Russia
[2]City State Clinical Hospital No 10, Ufa, Russia
aniya2005@yandex.ru

We evaluate the quality of life of patients with primary open-angle glaucoma who received psychological correction. Three questionnaires were used: SF-36, NEIVFQ-25 and Hospital Alarm and Depression Scale (HADS).

Keywords: primary open-angle glaucoma, quality of life, psychological correction.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 10–4

References

1. *Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi Kh.P., eds.* Ophthalmology: national Guidance. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
2. *Kolpakova A.F., Kuz'mina S.V., Likhacheva L.V.* Comparative evaluation of the quality of life of patients in the treatment of asthma with inhaled corticosteroids. Krasnoyarsk; 1999 (in Russian).
3. *Novik A.A., Ionova T.I.* Guidance on quality of life research in medicine. Shevchenko Yu.L., ed. Moscow: OLMA Media Group; 2007 (in Russian).
4. *Troidl H., Kusche J., Vestweber K.H., et al.* Quality of life: an important endpoint both in surgical practice and research. J. Chron. Dis. 1987; 40 (6): 523–8.
5. *Alekseev V.N., Martynova E.B.* New approaches to antihypertensive therapy for primary open angle glaucoma. Consilium Medicum. 2001; suppl: 3–9 (in Russian).
6. *Kozina E.V.* Psychofisiological and psychological factors in primary open angle glaucoma: Doctoral dis. in medical science: Irkutsk; 2005 (in Russian).
7. *Kozina E.V.* Some issues of quality of life of patients with primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2004; 5: 31–3 (in Russian).
8. *Kozina E.V.* Quality of life of patients with primary open-angle glaucoma. RMZh. 2003; 3: 137 (in Russian).
9. *Babailova O.M., Panova E.I., Klevakina Yu.S.* The study of life satisfaction indices of patients with various stages of glaucoma. In.: «Vostok–Zapad»: Proc of conference. Ufa: DizainPress; 2012: 169–71 (in Russian).
10. *Demally P., Zoute C., Castro D.* Personalities and chronic glaucoma. J. Fr. Ophtalmol. 1989. 12: 595–601.
11. *Basinsky S.N., Krasnogorskaya V.N., Basinsky A.S., et al.* Psychoemotional disorders in patients with glaucoma and their possible pharmacological correction. RMZh: Klinicheskaya oftal'mologiya. 2009; 4: 133 (in Russian).
12. *Boiko E.V., Sysoev V.N., Novik A.A., et al.* Quality of life and psychological status of patients with glaucoma and cataracts. Glaucoma. 2010; 1: 21–5 (in Russian).
13. *Ovezova K.E.* The study of mental and emotional state of patients with suspected glaucoma. In: Proc. of X international congress «Glaucoma: theory, tendencies, technologies» Moscow; 2012: 291–4 (in Russian).
14. *Malevannaya O.A., Afonin E.A., Lauta V.F.* Factors affecting the quality of life of patients with primary open-angle glaucoma. In.: Proc. of the conference «Glaucoma: theory and practice. Horizons of neuroprotection». Sankt-Petersburg; 2014: 63–5 (in Russian).
15. *Kozina E.V.* On the relationship between emotional stress and hyperoftalmotonus. In: VII All-Russian ophthalmological congress: Proc. of. Moscow; 2000; 1: 144–5 (in Russian).
16. *Gabdrakhmanova A.F., Kunafina E.R., Kurbanov S.A.* Some aspects of the complex treatment of open-angle glaucoma. Meditsinskii Vestnik Bashkortostana. 2014; 9 (2): 42–5 (in Russian).
17. *Gabdrakhmanova A.F., Kunafina E.R., Kurbanov S.A.* New approaches to correcting violations of the psychological status and quality of life of patients with primary open-angle glaucoma. Vestnik KRSU. 2013; 13 (9): 194–6 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 450000 г. Уфа, ул. Авроры, д. 14, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра офтальмологии с курсом ИПО БГМУ
aniya2005@yandex.ru

Профилактика и лечение школьной близорукости на начальных этапах ее развития

Е.И. Губарев

ГБУЗ МО «Королёвская городская больница № 2», детская поликлиника, Королев, Московская область

Ранее нами было выдвинуто предположение о том, что патогенетической первопричиной школьной близорукости является расстройство вегетативной нервной системы (ВНС) глаз, возникающее при чрезмерной зрительной нагрузке, которая вызывает приспособительную реакцию организма в виде преимущественного роста глаз в передне-заднем направлении и появления близорукой рефракции, избыточной для данного глаза. Поскольку снижение запаса относительной аккомодации находится в прямой зависимости от расстройства ВНС, нами был разработан метод восстановления аккомодационной функции глаз, включающий воздействие холинолитика короткого действия — тропикамида с одновременной дополнительной нагрузкой аккомодации и назначением полной оптической коррекции. Результаты лечения оценены у 70 школьников в возрасте от 7 до 18 лет с эмметропической рефракцией и начальной близорукостью от -0,25 до -1,0 дптр при сроке наблюдения от 1 до 5 лет.

Ключевые слова: начальные этапы развития близорукости, запас относительной аккомодации, аккомодационная функция глаз.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 15–20

Заболеваемость близорукостью у школьников г. Королева за последние 20 лет выросла более чем вдвое. В старших классах школы заболеваемость близорукостью составляет 50 %, и тенденция ее роста сохраняется. Очевидно, факторы, влияющие на рост заболеваемости, усиливаются, а профилактика не достаточна. Детскому офтальмологу необходимо как можно раньше выявить начало процесса развития близорукости, чтобы успешнее бороться с ней [1, 2]. Аккомодационная функция глаз работает рефлекторно, как и весь организм. Периферическим звеном аккомодационного рефлекса является аккомодационный аппарат: хрусталик, ресничная мышца и связывающий их ресничный поясок (циннова связка). Центральным звеном является вегетативная нервная система (ВНС) органа зрения. Известно, что при перегрузке единой функциональной системы «мышца — нервная клетка» поломка начинается с центрального звена. В соответствии с рефлекторной теорией И.П. Павлова и И.М. Сеченова, периферическое и центральное звенья нельзя исследовать и лечить раздельно [3, 4]. В 2007 г. нами установлено, что стимуляция аккомодации по методу Аветисова — Мац дает результат вдвое выше, если она сопровождается применением холинолитика короткого действия — глазных капель Тропикамид. Кроме того, установлено, что школьники, использующие холинолитик, легко переносят самую высокую оптическую коррекцию без отрицательных последствий. При этом максимальная оптическая коррекция избыточной рефракции обеспечивает максимальный лечебный эффект.

При длительном снижении запасов относительной аккомодации (ЗОА) до определенного уровня (в среднем на 1/3 возрастной нормы), который мы называем первым критическим (допустимым), тонус цилиарной мышцы остается нормальным, циклоплегическая рефракция здорового школьника-эмметропа равна +1,0 дптр. Это первый начальный этап развития близорукости.

При снижении ЗОА до второго критического уровня (от 1/3 до 1/2 возрастной нормы) циклоплегическая рефракция постепенно усиливается вплоть до 0,0 дптр вследствие исчезновения цилиарного тонуса. Это второй начальный этап развития близорукости.

© Е.И. Губарев

ГБУЗ МО «Королёвская городская больница № 2», детская поликлиника, Королев, Московская область

При снижении ЗОА ниже второго критического уровня (ниже 1/2 возрастной нормы) клиническая статическая рефракция глаз и циклоплегическая рефракция становятся миопическими (от -0,25 до -1,0 дптр). Это третий этап.

Таким образом, процесс развития школьной близорукости проходит три начальных этапа: первый — перегрузка, второй — вегетоцилиарная дистония, третий этап — начальная близорукость. Снижение ЗОА происходит постепенно (3–6 мес.) при повышенной зрительной нагрузке. При чрезвычайно высокой нагрузке ЗОА может кратковременно снижаться до 0,0 дптр независимо от этапа развития близорукости. По мере снижения ЗОА начальный этап близорукости последовательно переходит к третьему. В качестве возрастной нормы ЗОА принимаются следующие величины: 8–10 лет — 3,0 дптр, 11–12 лет — 4,0 дптр, 13–18 лет — 5,0 дптр [5, 6].

На всех этапах развития близорукости отмечается спазм аккомодации. Поэтому манифестная рефракция сильнее эмметропической на первом и втором этапах и превышает циклоплегическую миопическую на третьем этапе.

На основании указанных выше фактов нами был предложен новый метод профилактики и лечения близорукости под названием «Метод восстановления аккомодационной функции глаз» [7], в соответствии с которым лечебный процесс состоит из инстилляций холинолитика — тропикамида с одновременной дополнительной нагрузкой аккомодации.

Метод восстановления аккомодационной функции глаз в процессе настоящих исследований усовершенствовался: уточнены параметры лечебных курсов и различные виды дополнительной нагрузки на аккомодацию.

Критериями оценки результатов лечения являлись изменения ЗОА и манифестной рефракции в процессе лечебных курсов.

ЦЕЛЬ работы — исследование возможностей метода восстановления аккомодационной функции глаз для профилактики и лечения школьной близорукости на начальных этапах ее развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2007 по 2014 г. на амбулаторных приемах в детской поликлинике нами была выявлена группа школьников с признаками начала развития близорукости, включавшими утомление глаз, снижение некорригированной остроты зрения, спазм аккомодации, снижение ЗОА. При обследовании определяли остроту зрения по таблице Головина — Сивцева, клиническую статическую рефракцию методом скиаскопии и коррекции зрения отрицательными линзами, положительную часть относительной аккомодации, т. е. ЗОА по методу Э.С. Аветисова, С.Л. Шаповалова [5, 6], а также циклоплегическую рефракцию после троекратного закапывания цикломеда 1 %.

По результатам обследования отобраны школьники с эмметропической клинической рефракцией и начальной близорукостью от -0,25 до -1,0 дптр, всего 70 школьников в возрасте от 7 до 18 лет. Из них выделены три группы, соответствующие названным выше начальным этапам развития близорукости: первая группа (I этап) — 20 человек, средний возраст 8,50 ± ± 0,09 года; вторая группа (II этап) — 30 человек, средний возраст 11,00 ± 0,16 года; третья группа (III этап) — 20 человек, средний возраст 10,50 ± 0,12 года.

Лечение проводилось курсами: инстилляции глазных капель — холинолитика короткого действия (тропикамида) на ночь и одновременно функциональная нагрузка аккомодации методом ее тренировки или методом оптической коррекции. Предварительный лечебный курс для всех этапов — это 3-месячный курс холинолитика и тренировка аккомодации: для первой группы с аккомодотренером, для второй группы — по методу Аветисова — Мац (2 курса по 20 сеансов) и для третьей группы — оптическая коррекция.

Оптическая коррекция осуществлялась новым способом. Как показал предыдущий лечебный опыт, максимальный эффект дает только полная постоянная оптическая коррекция. Такая коррекция должна быть равна манифестной рефракции, а иногда на 0,25–0,5 дптр выше ее, например очки -0,5 дптр при спазме аккомодации 0,25 дптр. Максимальная оптическая коррекция может назначаться при высокой остроте зрения (0,7–1,0), при очень низком ЗОА, неблагоприятной наследственности, низких результатах предшествующего лечения, особенно в младшем школьном возрасте. Допускаются в течение дня перерывы в постоянной коррекции 2–3 раза по 20–30 минут. При необходимости более длительных перерывов вместо очковой оптической коррекции применяются контактные линзы. Такая коррекция получила название «Абсолютно полная постоянная оптическая коррекция». Она обеспечивает максимальную остроту зрения, бинокулярность зрения, корригирует избыток манифестной рефракции и, возможно, избыток циклоплегической рефракции при потере цилиарного тонуса. Это создает условия, приближенные к условиям работы аккомодационной функции здорового школьника и, как сказано выше, не приносит вреда, если применяется холинолитик.

После первого 3-месячного курса лечения проводился осмотр. Дальнейшее лечение в группах зависело от полученных при осмотре результатов.

Первая группа: при ЗОА, восстановленном до возрастной нормы, — профилактические однодневные курсы холинолитика с тренировкой на домашнем аккомодотренере 2 раза по 20 сеансов (за курс) 2–3 раза в год; при снижении ЗОА до первого критического уровня — 2-месячные курсы холинолитика и тренировка по методу Аветисова — Мац; при ЗОА ниже критического уровня, стойком спазме аккомодации, неблагоприятной наследственности, отсутствии положительных результатов предшествующего лечения одновременно с холинолитиком назначается абсолютно полная постоянная оптическая коррекция, в том числе при высокой остроте зрения.

Вторая группа: лечение аналогично лечению в первой группе, но оптическая коррекция назначается раньше, а именно при ЗОА ниже второго критического уровня (2,0 дптр), в том числе при высокой остроте зрения.

Третья группа: всем школьникам назначается абсолютно полная постоянная оптическая коррекция на фоне 2–3-месячных курсов холинолитика. При высокой близорукости и ЗОА, близком к 0 дптр, оптическая коррекция назначается ступенчатым способом. По достижении ЗОА второго критического уровня (около 2,0 дптр) и при неустойчивости ЗОА при последующих осмотрах назначается гиперкоррекция: на 0,25–0,5 дптр выше манифестной рефракции.

Во всех группах лечебные курсы проводятся каждые 3–4 мес. до устойчивого ЗОА: в первой группе — до возрастной нормы, во второй группе — выше критического уровня (близко к возрастной норме), в третьей группе — не менее второго критического уровня. После достижения устойчивого ЗОА проводятся однодневные профилактические курсы холинолитика с тренировкой на домашнем аккомодотренере.

Оптическая коррекция отменяется в первой группе при эмметропии и устойчивом ЗОА, равном возрастной норме. Во второй группе оптическая коррекция может отменяться у старших школьников при эмметропии и устойчивом ЗОА выше критического уровня (более 2,5–3,0 дптр) ближе к окончанию периода роста глаз (16–18 лет). В третьей группе оптическая коррекция не отменяется. Дальнейшие осмотры школьников, получавших лечение по методу восстановления аккомодационной функции глаз, осуществляли 2–3 раза в год до 18 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения школьников первой группы показаны в таблице 1.

Лечение с тренировкой аккомодации получали 14 школьников и с оптической коррекцией — 6 школьников. После первого лечебного курса отмечено достижение критического уровня ЗОА, стабилизация процесса развития близорукости, исчезновение спазма аккомодации у большей части школьников. При оптической коррекции ЗОА достигает возрастной нормы, и у всех детей исчезает спазм в течение третьего курса лечения. При тренировке аккомодации ЗОА достигает возрастной нормы только на четвертом лечебном курсе. В отдельных случаях при несоблюдении требований метода лечения спазм периодически возвращается. Рост ЗОА (в среднем на 1,25 и 2,0 дптр) и ослабление рефракции (в среднем на 0,15 и 0,3 дптр) статистически достоверны ($p < 0,05$). Результат лечения школьников первой группы означает полное восстановление аккомодационной функции. Таким образом, на первом начальном этапе развития близорукости патологический процесс является обратимым.

Приведем два клинических примера.

Школьница К., 12 лет. Острота зрения правого глаза 0,9, спазм 0,5 дптр. Острота зрения левого глаза 0,6, спазм 1,0 дптр. Циклоплегическая рефракция +1,0 дптр обоих глаз. ЗОА = 1,75 дптр. На первом лечебном курсе назначена абсолютно полная постоянная оптическая коррекция. Очки: правый глаз -0,5, левый -1,0 дптр. После первого лечебного курса: острота зрения обоих глаз 0,9–1,0, спазм аккомодации -0,25 дптр. ЗОА = 3,0 дптр. После второго курса: острота зрения обоих глаз 1,0, эмметропия, ЗОА = 4,0 дптр. Диагноз: «здорова». Постоянная коррекция продолжалась 2 года и была отменена. Диагноз сохраняется.

Школьник Ц., 10 лет (у мамы близорукость -5,0 дптр). Острота зрения обоих глаз 0,9–1,0, спазм аккомодации 0,25 дптр, ЗОА = 1,25 дптр. На первом лечебном курсе назначена оптическая коррекция: очки -0,5 дптр. После первого лечебного курса острота зрения 1,0, эмметропия, ЗОА = 3,0 дптр. Профилактические лечебные курсы с оптической коррекцией продолжаются полтора года. Диагноз «здоров» подтверждается. Отмена коррекции планируется через несколько лет ближе к старшему возрасту.

Результаты лечения школьников второй группы показаны в таблице 2.

Лечение с тренировкой аккомодации получали 24 школьника, с постоянной оптической коррекцией — 6 школьников. Результаты лечения оказались

Таблица 1. Динамика ЗОА (дптр) и манифестной рефракции (Р, дптр) у школьников первой группы в процессе лечения на первом начальном этапе развития школьной близорукости

Аккомодационная нагрузка	Лечебные курсы									
	до лечения		первый лечебный курс, 3 мес.		второй лечебный курс, 6 мес.		третий лечебный курс, 9 мес.		четвертый лечебный курс, 12 мес.	
	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р
Тренировка	1,75 ± ± 0,19	-0,22 ± ± 0,09	2,48 ± ± 0,10	-0,20 ± ± 0,09	2,0 ± ± 0,15	-0,15 ± ± 0,08	2,5 ± ± 0,12	-0,10 ± ± 0,03	3,0 ± ± 0,10	-0,07 ± ± 0,02
Постоянная оптическая коррекция	1,50 ± ± 0,10	-0,35 ± ± 0,03	2,0 ± 0,12	-0,15 ± ± 0,05	2,5 ± 0,13	-0,19 ± ± 0,04	3,0 ± 0,10	-0,09 ± ± 0,01	3,5 ± 0,12	-0,05 ± ± 0,01

Таблица 2. Динамика ЗОА (дптр) и манифестной рефракции (Р, дптр) у школьников второй группы в процессе лечения на втором начальном этапе развития школьной близорукости

Аккомодационная нагрузка	Лечебные курсы									
	до лечения		первый лечебный курс, 3 мес.		второй лечебный курс, 6 мес.		третий лечебный курс, 9 мес.		четвертый лечебный курс, 12 мес.	
	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р
Тренировка	1,1 ± ± 0,12	-0,28 ± ± 0,05	1,8 ± ± 0,13	-0,25 ± ± 0,03	1,75 ± ± 0,12	-0,27 ± ± 0,05	1,6 ± ± 0,12	-0,25 ± ± 0,03	1,75 ± ± 0,15	-0,20 ± ± 0,03
Постоянная оптическая коррекция	1,0 ± ± 0,13	-0,45 ± ± 0,09	1,85 ± ± 0,12	-0,25 ± ± 0,03	2,25 ± ± 0,13	-0,22 ± ± 0,07	2,5 ± ± 0,12	-0,10 ± ± 0,02	2,75 ± ± 0,1	-0,05 ± ± 0,01

значительно выше при оптической коррекции. Изменение показателей ЗОА (0,65 дптр — тренировки и 1,75 дптр — оптическая коррекция), а также рефракции (0,08 — тренировки и 0,4 дптр — оптическая коррекция) статистически достоверны ($p < 0,05$). При этом ЗОА оказался выше критического уровня в обеих группах после первого лечебного курса и приблизился к возрастной норме после четвертого курса в группе оптической коррекции (2,75 дптр при норме 4,0 дптр). Процесс развития близорукости стабилизировался. Значительно ниже результаты при лечении с тренировкой аккомодации: показатель ЗОА не достиг критического уровня и был неустойчив. Таким образом, для школьников второй группы для получения максимального результата лечения необходима абсолютно полная постоянная оптическая коррекция: постоянное ношение очков или контактных линз. Эта задача для некоторых школьников, особенно младшего возраста и с высокой остротой зрения, нередко является трудной по субъективным причинам. Но при решении этой задачи появляется возможность не только остановить процесс развития близорукости (не допустить минусовую рефракцию), но и избавиться от оптической коррекции впоследствии, сохраняя высокую остроту зрения, в возрасте, близком к сроку окончания периода роста глаз. Таким образом, на втором этапе развития близорукости восстановление аккомодационной функции обеспечивается частично (не полностью). Патологический процесс обратим частично. Предотвращается появление минусовой рефракции, но школьники остаются в группе риска, так как аккомодация остается ниже нормы.

Приведем наиболее информативный клинический случай.

Школьник Б., 8 лет (у мамы близорукость -7,5 дптр). Имеется нарушение зрительного режима, аккомодативная астенопия, спазм аккомодации -0,25 дптр, ЗОА = 0,5 дптр, циклоплегическая рефракция +0,75 дптр при остроте зрения обоих глаз 1,0. Все это появилось через 6 мес. после осмотра с диагнозом «здоров». Начали лечение. Пациент приобрел набор оптических стекол для тренировки по методу Аветисова — Мац и дисциплинированно выполнял все лечебные назначения. Прошел три лечебных курса. Через год (9 лет): спазм -0,25 дптр, ЗОА = 0,75 дптр. Назначены дополнительно помимо тропикамида на ночь глазные капли Ирифрин 2,5 % (холиномиметик) утром. Через 2 года (10 лет): спазм -0,5 дптр, ЗОА = 0,5 дптр, циклоплегическая рефракция +0,5 дптр. Ирифрин отменен. Назначена абсолютно полная постоянная оптическая коррекция: очки -0,5 дптр, попрежнему на фоне 2-месячных курсов тропикамида. Через 3 года (11 лет): очки носил не постоянно, спазм -0,75 дптр, ЗОА = 0,75 дптр. Усилена оптическая коррекция: очки -0,75 дптр. Через 4 года (12 лет): очки носил дольше, но по-прежнему не постоянно, спазм -0,25 дптр, ЗОА = 2,0 дптр. Назначена максимальная контактная коррекция. Через 3 мес. школьник самостоятельно перешел на очки -0,75. Через 4,5 года: устают глаза от очков, спазм -0,25 дптр, ЗОА = 2,75 дптр. Возврат к очкам -0,5 дптр (строго постоянное ношение). Через 5 лет (13 лет): очки носит постоянно, жалоб нет. Острота зрения обоих глаз 1,0, эмметропия, ЗОА = 3,5 дптр (возрастная норма 5,0 дптр). Циклоплегическая рефракция = 0,5 дптр. Через 5,5 года: очки носит постоянно, эмметропия, ЗОА 4,0 дптр. Предпринята попытка постепенной отмены оптической коррекции: рекомендованы перерывы в ношении очков по нескольку часов в день. Осмотр через 3 мес.: острота зрения правого глаза 1,0, эмметропия, острота зрения левого глаза 0,8, спазм 0,25 дптр, ЗОА = 2,0 дптр. Таким образом, непостоянное ношение очков вызвало понижение ЗОА, снижение остроты зрения и спазм на левом глазу. Принято решение вновь перейти на постоянное ношение очков. Отмена коррекции планируется ближе к 15–16 годам.

Результаты лечения школьников третьей группы представлены в таблице 3.

Лечение школьников на третьем этапе проводилось абсолютно полной постоянной оптической коррекцией, однако 8 школьников не выполняли полностью лечебные требования: непостоянная коррекция, длительные перерывы между лечебными курсами.

При непостоянной коррекции отмечалось продолжение снижения ЗОА и рост близорукой рефракции, т. е. прогрессирование близорукости. При постоянной оптической коррекции результаты

Таблица 3. Динамика ЗОА (дптр) и манифестной рефракции (Р, дптр) у школьников третьей группы в процессе лечения на третьем начальном этапе развития школьной близорукости

Аккомодационная нагрузка	Лечебные курсы									
	до лечения		первый лечебный курс, 3 мес.		второй лечебный курс, 6 мес.		третий лечебный курс, 9 мес.		четвертый лечебный курс, 12 мес.	
	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р	ЗОА	Р
Непостоянная оптическая коррекция	1,0 ± ± 0,20	-0,42 ± ± 0,14	1,45 ± ± 0,21	-0,39 ± ± 0,13	1,5 ± ± 0,21	-0,45 ± ± 0,14	1,37 ± ± 0,23	-0,46 ± ± 0,12	1,35 ± ± 0,22	-0,52 ± ± 0,15
Постоянная оптическая коррекция	1,31 ± ± 0,20	-0,43 ± ± 0,13	1,44 ± ± 0,21	-0,42 ± ± 0,09	2,25 ± ± 0,19	-0,43 ± ± 0,13	2,0 ± ± 0,21	-0,45 ± ± 0,15	2,25 ± ± 0,16	-0,45 ± ± 0,15

были существенно выше. После первого лечебного курса ЗОА увеличился до критического уровня (1,5–2,0 дптр), что означает стабилизацию процесса. При дальнейшем лечении уровень ЗОА существенно не менялся до конца лечения. После гиперкоррекции у 5 школьников ЗОА увеличивался на величину, равную величине гиперкоррекции (0,25 дптр). Восстановление аккомодационной функции было частичным, около 50 % возрастной физиологической нормы, ниже, чем во второй группе. Таким образом, при оптической коррекции процесс развития близорукости останавливается, близорукость не прогрессирует. Патологический процесс обратим частично. До окончания периода роста глаза необходимы профилактические лечебные курсы и абсолютно полная постоянная оптическая коррекция.

Предлагаемый метод лечения удобен при такой ситуации: осмотры можно проводить через несколько лечебных курсов, главное — не прекращать инстилляции холинолитика (3–4 раза в год по 2–3 мес.) и постоянную оптическую коррекцию. В нашем методе очки — это главное лечебное средство, а не только средство для временного повышения остроты зрения.

Наиболее эффективным лечением школьной близорукости на начальных этапах ее развития является ранняя абсолютно полная постоянная оптическая коррекция на фоне регулярного применения холинолитика короткого действия.

Полученные результаты лечения школьников на начальных этапах развития близорукости методом восстановления аккомодационной функции глаз, по нашим данным, превышают результаты лечения другими известными нам методами [8–11].

ВЫВОДЫ

Школьная близорукость в раннем периоде своего развития проходит последовательно три начальных этапа: это перегрузка, вегетоцилиарная дистония, начальная близорукость.

Предложенный метод восстановления аккомодационной функции глаз позволяет остановить процесс развития школьной близорукости и обеспечивает:

– на первом этапе — полное восстановление аккомодационной функции на уровне возрастной нормы и излечение школьника;

– на втором этапе — предотвращение начальной близорукости (минусовой рефракции) и восстановление аккомодационной функции глаз, близкое к возрастной норме, но не в полном объеме; лечебный процесс продолжается до окончания периода роста глаз (16–18 лет);

– на третьем этапе — предотвращение прогрессирования близорукости и частичное восстановление аккомодационной функции глаз (около 50 % физиологической возрастной нормы); лечебный процесс с обязательной абсолютно полной постоянной оптической коррекцией продолжается до окончания периода роста глаз (16–18 лет).

Литература

1. *Аветисов Э.С.* Близорукость. Москва: Медицина; 1999.
2. *Радзиховский Б.Л.* Близорукость. Москва: Медгиз; 1963.
3. *Быков К.М., Владимиров Г.Е., Делов В.Е., Конради Г.П., Слоним А.Д.* Учебник физиологии. Изд. 3-е, перераб. и доп. Москва: Медгиз; 1954.
4. *Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В., Голубев В.Л.* Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: Медицинское информационное агентство; 2010.
5. *Аветисов Э.С., Розенблюм Ю.З., Савицкая Н.Ф.* Методические рекомендации по профилактике и лечению близорукости у детей. Москва; 1986.
6. *Аветисов Э.С., Шаповалов С.Л.* Методика клинического комплексного исследования аккомодации. Методические рекомендации. Москва; 1976.
7. *Губарев Е.И.* Профилактика и лечение близорукости у школьников методом восстановления аккомодационной функции глаз. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (3): 41–6.
8. *Розенблюм Ю.З., Мац К.А., Лохтина Н.И.* Функциональные методы профилактики близорукости и ее прогрессирования. В кн.: Материалы международного симпозиума по миопии. Москва; 1990: 75–81.
9. *Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филинова О.Б.* Влияние 2,5 % ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (2): 30–3.
10. *Сидоренко Е.И., ред.* Офтальмология. Учебник для вузов. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2002.
11. *Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л., Прусинская С.М.* Эффективность препарата Ирифрин 10 % в лечении детей с привычно избыточным напряжением аккомодации. Клиническая Офтальмология. 2008; 9 (3): 90–3.

Prevention and treatment of school myopia at initial stages of development

E.I. Gubarev

Clinical City Hospital No. 2, Korolyov, Moscow Region, Russia
gubarev@web-korolev.ru

We previously hypothesized that school myopia is mainly caused by the disorder of the autonomic nervous system (ANS) of the eye due to excessive visual work: the latter triggers an adaptive response of the body, manifested in the prevailing growth of the eye in the anterioposterior direction and the emergence of excessive myopic refraction in this eye. Since the reduction of relative accommodation reserve directly depends on ANS disorder, we have developed a method restoring the accommodative function of the eye, which combines the effect of a fast-acting cholinolytic (tropicamide), a simultaneous increase of the functional accommodation load, and full spectacle correction. Treatment results have been evaluated for 70 schoolchildren, aged 7 to 18 years, with normal refraction and initial myopia (-0.25 D to -1.0 D) who were followed up for 1 to 5 years.

Keywords: initial stages of myopia development, relative accommodation reserve, accommodation function of the eye.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 15–20

References

1. *Avetisov E.S.* Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
2. *Radzikhovskij B.L.* Myopia. Moscow: Medgiz; 1963 (in Russian).
3. *Bykov K.M., Vladimirov G.E., Delov V.E., Konradi G.P., Slonim A.D.* Textbook of physiology. Moscow: Medgiz; 1954 (in Russian).
4. *Vein A.M., Voznesenskaya T.G., Vorobjeva O.V., Golubev V.L.* Vegetative disorders: clinical picture, diagnostics, treatment. Moscow: Meditsinskoje informatsionnoe agenstvo; 2010 (in Russian).
5. *Avetisov E.S., Rozenblum Yu.Z., Savitskaya N.F.* Methodical recommendations on myopia prevention and treatment in children. Moscow; 1986 (in Russian).
6. *Avetisov E.S., Shapovalov S.L.* Methodology of clinical complex examination of accommodation. Methodical recommendations. Moscow; 1976 (in Russian).
7. *Gubarev E.I.* Myopia prevention and treatment of schoolchildren through rehabilitation of ocular accommodation function. Russian Ophthalmological Journal. 2011; 4 (3): 41–6 (in Russian).
8. *Rozenblum Yu.Z., Matz K.A., Lokhtina N.I.* Functional methods of myopia prevention and its progressing. In: Proc. of International Myopia Symposium. Moscow; 1990: 75–81 (in Russian).
9. *Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Filinova O.B.* An impact of 2,5 % irifrin on the parameters of accommodation and dynamics of refraction in patients with progressive myopia. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 3(2): 30–3 (in Russian).
10. *Sidorenko E.I., ed.* Ophthalmology. Textbook for high school. Moscow: GEOTAR-Media; 2002 (in Russian).
11. *Brzheskij V.V., Vorontsova T.N., Efimova E.L., Prusinskaya S.M.* Effectiveness of 10% Irifrin medicine in treatment of children with habitual-excessive tension of accommodation. Clinical Ophthalmology. 2008; 9 (3): 90–3 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 141075 г. Королев, М. О., пр-т Космонавтов, д. 18. ГБУЗ МО «Королёвская городская больница № 2», детская поликлиника
gubarev@web-korolev.ru

Симпатическая офтальмия при травме глаза: особенности течения по данным Челябинской области

Е.А. Дроздова[1], Н.М. Марачева[2], О.В. Пухова[2], Г.М. Хакимова[2]

[1] ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
[2] ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск

Цель работы — определить особенности клинического течения, эффективность терапии и исходы симпатической офтальмии (СО) при травмах глаза на современном этапе по данным Челябинской области. В период с 1994 по 2014 г. наблюдалось 22 пациента с диагнозом СО: 5 (22,7 %) женщин, 17 (77,3 %) мужчин в возрасте от 6 до 74 лет (средний возраст 48,0 ± 4,3 года). СО в результате открытой травмы глаза развилась преимущественно при корнеосклеральных ранениях глазного яблока с обширным повреждением структур сосудистой оболочки и хрусталика и субконъюнктивальных разрывах склеры. Частота развития СО в Челябинской области в среднем составляет 0,46 %. По локализации воспаления на симпатическом глазу установлен передний увеит в 31,8 %, панувеит — в 59,1 %, изолированный задний увеит — в 9,1 % случаев. Развитие СО наблюдалось чаще (40,9 %) при повторных травмах глаза и попытке реабилитации ее последствий, а также при поздней хирургической обработке ран (27,3 %). Своевременная энуклеация травмированного слепого глаза и проведение иммуносупрессивной терапии привели к купированию симпатического воспаления с благоприятным функциональным исходом в 63,6 % случаев СО.

Ключевые слова: симпатическая офтальмия, воспаление, травма глаза, энуклеация.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 21–25

Симпатическая офтальмия (СО) — двусторонний гранулематозный увеит, возникающий при проникающем повреждении одного глаза в результате травмы или хирургического вмешательства. Термин «симпатическая офтальмия» был впервые предложен В. Маккензи в 1840 г. Частота выявления СО, по разным данным, составляет от 0,2 до 0,5 % при травме и 0,01–0,06 % при глазной хирургии [1–4].

Развитие однотипного воспалительного процесса на травмированном глазу и контралатеральном — симпатизирующем глазу позволило предположить и позже доказать аутоиммунный генез воспаления [5, 6]. При повреждении внутриглазных оболочек происходит сенсибилизация Т-клеток (CD4+) к антигенам тканей глаза, в частности наиболее вероятно участие S-антигена сетчатки, родопсина, интерфоторецепторного ретиноид-связанного протеина; рековерина, а также антигенов хрусталикового белка и пигмента сосудистой оболочки [7, 8]. Большое значение в развитии воспаления придается генетической предрасположенности, установлено повышение частоты выявления антигенов системы HLA: HLA-A11, A2, A3, B7, B35, B40; HLA-DRB1*04, HLA-DQB1*04, HLA-DQA1*04 [9, 10].

Несмотря на современные способы обработки травмы глаза, применение малоинвазивных хирургических вмешательств и консервативного послеоперационного лечения, проблема СО остается актуальной и в настоящее время.

ЦЕЛЬ работы — определить особенности клинического течения, эффективность терапии и исходы СО при травмах глаза на современном этапе по данным Челябинской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 1994 по 2014 г. в офтальмологическом отделении ГБУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска, специализирующемся на оказании помощи больным с травмой глаза, и в кабинете реабилитации больных с травмой глаза наблюдалось 22 пациента с диагнозом

© Е.А. Дроздова, Н.М. Марачева, О.В. Пухова, Г.М. Хакимова
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск

СО: 5 (22,7 %) женщин и 17 (77,3 %) мужчин в возрасте от 6 до 74 лет (средний возраст 48,0 ± 4,3 года). По данным статистических отчетов, в исследуемый период времени в отделении пролечен 4751 пациент с открытой травмой глаза. Все пациенты, перенесшие травму глаза, после проведения первичной хирургической обработки ран и консервативного лечения в стационаре наблюдаются в кабинете реабилитации травмы в течение продолжительного времени, что позволяет в дальнейшем проводить реабилитацию пациентов и вовремя диагностировать различные осложнения травмы, в том числе развитие посттравматического увеита и СО.

Клиническое обследование включало стандартные методы: визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, электрофизиологическое исследование (электроретинографию), ультразвуковое В-сканирование глаз, спектральную оптическую когерентную томографию глаза (СОКТ) у 8 пациентов (RTVue, Optovue, США).

Из хирургических вмешательств у больных СО выполнялась поздняя хирургическая обработка открытой травмы глаза — у 4 пациентов, энуклеация ранее травмированного глаза — у 20 пациентов. Морфологическое исследование энуклеированных глаз выполнялось в патоморфологической лаборатории ГБУЗ ОКБ № 3. Всем больным назначалась системная и локальная глюкокортикоидная терапия, в том числе пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 3 либо дексаметазоном 32 мг № 3–5 через день с последующим продолжением приема преднизолона *per os* с дозы 0,5 мг/кг. Назначения преднизолона *per os* без предварительной пульс-терапии проводилось с начальной дозы 0,8–1 мг/кг 7 дней с дальнейшим снижением по схеме. Иммуносупрессивная терапия назначалась при недостаточной эффективности преднизолона *per os*, стероидорезистентности и развитии серьезных побочных эффектов. Применялись препараты: метотрексат в малых дозах — 10–20 мг/нед, циклоспорин А — с 2,5 мг/кг, а также их сочетание с преднизолоном.

Локальная терапия включала субконъюнктивальные инъекции и инстилляции дексаметазона, а также введение дипроспана, кеналога в субтеноново пространство. Дополнительно назначались нестероидные противовоспалительные средства: диклофенак натрия, индометацин; мидриатики и гипотензивные препараты (по показаниям).

Результаты исследования статистически обработаны с помощью программы Statistic for Windows 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя частота СО после травмы глазного яблока за период наблюдения (21 год) составила 0,46 % (22 случая среди 4751 пациента с открытой травмой глаза). Анализ частоты встречаемости по годам показал увеличение частоты развития СО за последние 3 года, что составило от 1,24 (3 из 161) до 1,99 % (3 из 151) за счет поступления пациентов с необработанными в течение нескольких недель субконъюнктивальными разрывами склеры и проникающими ранениями глаза.

У пациентов с клиническими проявлениями СО выявлен тип открытой травмы парного глаза: у 14 (63,6 %) из 22 пациентов имело место проникающее ранение глазного яблока, у 8 (36,4 %) — контузия с субконъюнктивальным разрывом склеры. Локализация проникающей раны глазного яблока была корнеосклеральной у 9 (64,3 %), роговичной — у 5 (35,7 %) человек, и у 2 пациентов имело место двойное проникающее ранение роговицы и склеры. Повреждение капсулы хрусталика отмечено у 11 (75,6 %) из 14 пациентов, ранение радужной оболочки — у 4 (28,6 %), металлическое инородное тело, вколоченное в оболочки заднего полюса глаза, — у одного, огнестрельное ранение — у одного пациента.

Сроки развития СО после травмы глаза значительно варьировали: 2–3 недели — у 3 (13,6 %) пациентов, 1–3 мес. — у 5 (22,7 %), 1–2 года — у 6 (27,3 %), 3–10 лет — у 3 (13,6 %), более 10 лет — у 5 (22,7 %) пациентов, с максимумом в 45 лет. При этом у 4 пациентов травма была в детском возрасте, а развитие СО произошло спустя 2 года — 45 лет. У 40,9 % пациентов СО развилась после повторной травмы глаз, в том числе у 6 (27,3 %) пациентов — после хирургической реабилитации последствий травмы (имплантация интраокулярной линзы (ИОЛ), антиглаукоматозное вмешательство) на сроках от 5 дней до 4 лет после травмы и у 3 (13,6 %) пациентов — после повторной контузии глаза в сроки от 2 мес. до 2 лет. Позднее обращение за медицинской помощью через неделю — 1,5 мес. после травмы отмечено у 6 (27,3 %) пациентов, преимущественно с субконъюнктивальными разрывами склеры, полученными в состоянии алкогольного опьянения.

При клиническом исследовании у всех больных СО выявлены симптомы увеита на травмированном глазу в виде светобоязни, цилиарной инъекции, роговичных преципитатов и экссудата в передней камере, афакия имела место у 8, артифакия — у 3 пациентов. По данным УЗИ глаза определялись признаки фиброза стекловидного тела, увеличения толщины комплекса внутренних оболочек глаза, воронкообразная отслойка сетчатки (5), признаки субатрофии глазного яблока (11). Зрение травмированного глаза ноль — у 11 (50 %); неправильная проекция света — у 8 (36,4 %); 0,01–0,02 — у 3 (13,6 %) пациентов. На симпатическом глазу передний увеит диагностирован у 7 (31,8 %), панувеит — у 13 (59,1 %), изолированный задний увеит — у 2 (9,1 %). Отек и гиперемия диска зрительного нерва отмечались у 9 (40,9 %) пациентов. Острота зрения зависела от локализации и степени выраженности увеита и составила от 0,01 до 0,6 с максимальной коррекцией. Типичные клинические симптомы панувеита с экссудативной отслойкой сетчатки и формированием очагов Далена — Фукса отмечены у 4 (18,2 %) пациентов. Офтальмоскопически в этих зонах были обнаружены желтоватые очажки под сетчаткой диаметром 2–3 мм с включением пигмента. СОКТ сетчатки выполнена у 3 пациентов с признаками панувеита через 10–20 дней после обострения увеита при улучшении прозрачности оптических сред глаза. В области макулы толщина сетчатки варьировала от 205 до 230 мкм, наблюдался диффузный отек в слоях сетчатки. Толщина хориоидеи составила от 327 до 413 мкм. На уровне пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в заднем полюсе и в области верхней сосудистой аркады определялись мелкие участки элевации с гиперрефлективными включениями, деформирующие линию сочленения с фоторецепторами. При повторном исследовании через 2–3 мес. после купирования воспаления толщина хориоидеи уменьшилась до 226–282 мкм, участки элевации ПЭС стали более плоскими и уменьшились в количестве.

При постановке диагноза «симпатическая офтальмия» принималось решение об энуклеации слепого глаза, которая была выполнена в первые 2–3 суток после этого на фоне системной терапии преднизолоном у 19 (90,4 %) пациентов. Показаниями к энуклеации были: отсутствие зрительных функций на травмированном глазу с признаками сохраняющейся активности посттравматического увеита, наличием фиброза стекловидного тела, воронкообразная отслойка сетчатки, субатрофия по данным ультразвукового В-сканирования. Травмированный глаз (с ранее проведенной ПХО) был сохранен у 3 пациентов, однако несмотря на проводимое лечение в одном случае сохранялась активность воспаления на симпатическом глазу, зрение снизилось до неправильной проекции света, в связи с чем глаз был удален через 7 мес. после травмы.

Известно, что проведение профилактической энуклеации глаз с упорным течением посттравматического увеита может предотвратить развитие СО [5, 11, 12]. В нашем исследовании мы наблюдали развитие СО у ребенка 5 лет с проникающим ранением роговицы и повторной контузией этого глаза через 3 дня после выполненной энуклеации на фоне системного приема преднизолона и у мужчины 41 года с двойным проникающим ранением глазного яблока через месяц после энуклеации. Развитие СО в этих случаях, вероятно, связано с недостаточной дозой иммуносупрессивных препаратов или их поздним назначением.

При проведении морфологических исследований энуклеированных глаз выявлена инфильтрация увеального тракта лимфоцитами, гигантскими эпителиоидными клетками, плазматическими клетками, пигментными фагоцитами; явления периваскулита и формирование гранулем во всех отделах увеального тракта и эписклере. Диффузное воспаление установлено в 63,6 %, образование типичных гранулем — у 8 (36,4 %) пациентов, что соответствует ранее проведенным исследованиям [13].

При постановке диагноза СО всем больным назначалась интенсивная системная и локальная глюкокортикоидная терапия. Пульс-терапия была выполнена 7 пациентам, пероральное назначение преднизолона — 12. Проблемы с системным назначением глюкокортикоидных препаратов возникли у 3 (13,6 %) больных в связи с наличием системных противопоказаний (язвенная болезнь желудка, сахарный диабет, токсический гепатит). Рецидивы симпатического воспаления отмечены у 15 (68,2 %) пациентов с частотой обострений от 1 до 3 в году. Обострение СО было вызвано снижением системной дозы преднизолона и локальных инстилляций дексаметазона (4 пациента), попыткой их отмены при развитии тяжелых побочных эффектов (2 пациента), недостаточной эффективностью глюкокортикоидов (3 пациента) или самовольным прекращением лечения (6 пациентов). Клинически рецидивы чаще протекали в форме переднего увеита (53,3 %), реже — обострения нейроретинита (33,3 %), панувеита (13,3 %). В связи с недостаточной эффективностью преднизолона 6 пациентам к лечению был добавлен метотрексат 7,5–15 мг/нед, одному — циклоспорин А. В одном случае (диабет) проводилась монотерапия метотрексатом 15 мг/нед. Это позволило добиться купирования воспалительного процесса во всех случаях и постепенно отменить преднизолон. В результате применения комбинированного иммуносупрессивного лечения достигнута стойкая ремиссия (более 2 лет) у 14 (63,6 %) пациентов с сохранением высоких зрительных функций симпатического глаза (более 0,5 по таблице Снеллена).

Осложнения СО отмечены у 13 (61,9 %) пациентов в виде вторичной глаукомы (6 пациентов), компенсированной медикаментозно или хирургически (3 пациента), и осложненной катаракты (7 пациентов). Трем пациентам выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ на фоне полной ремиссии симпатического увеита и усиления противовоспалительной терапии. Получены высокие функциональные результаты (Visus 0,8–1,0), ремиссия более 2 лет.

В ранее опубликованных исследованиях показано, что факторами риска развития СО является рана корнеосклеральной области глаза, осложненная выпадением увеальных оболочек; обширное повреждение увеа; несвоевременная хирургическая обработка; повторные операции на глазном яблоке; хронические очаги инфекции [5, 6, 14]. В наблюдаемой нами группе пациентов с СО у большинства было корнеосклеральное проникающее ранение глаза с повреждением хрусталика, радужной оболочки и цилиарного тела. Повышение частоты встречаемости СО также может быть связано с выполнением повторных хирургических вмешательств на травмированных глазах с целью реабилитации, несмотря на прове-

дение противовоспалительной локальной и системной терапии, что может свидетельствовать о недостаточной ее интенсивности, или проведение повторной хирургии при неполной ремиссии посттравматического увеита.

Отдельно следует подчеркнуть случаи первичного обращения больных за медицинской помощью с признаками развившегося симпатического воспаления. За период 2011–2014 гг. мы наблюдали 4 пациентов (двух женщин и двоих мужчин), которые не обращались за помощью по поводу травмы глаза, а впервые поступили в стационар по экстренным показаниям с жалобами на значительное снижение зрения второго глаза. При клиническом обследовании выявлен симпатический увеит в виде переднего увеита (2 случая) и панувеита (2 случая) при необработанном субконъюнктивальном разрыве склеры (3 случая) и корнеосклеральном ранении (один случай). Пациенты обратились через 2 недели, 3 недели и 1 мес. после травмы, все они злоупотребляли алкоголем. В связи с тяжестью повреждения глаза, с формированием спаянных с увеальной оболочкой обширных грубых рубцов и отсутствием зрения (ноль) двум из них была выполнена первичная энуклеация. В одном случае энуклеация была выполнена после отсроченной хирургической обработки субконъюнктивального разрыва склеры через 3 дня после госпитализации. У пациентки с корнеосклеральным ранением, обратившейся через 2 недели после травмы, выполнена отсроченная хирургическая обработка раны глаза, на котором сохранялись зрительные функции 0,02 н/к, и назначено интенсивное лечение СО (рис. 1, 2).

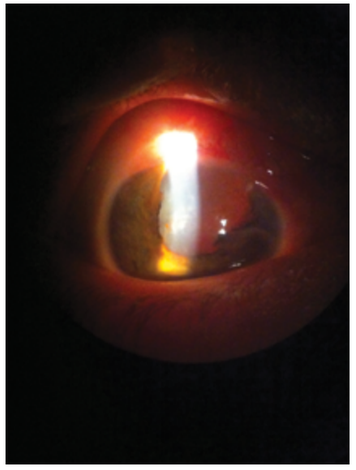


Рис. 1. Больная Л., 53 лет. Прободное корнеосклеральное ранение правого глаза. Поступила на 17-е сутки после травмы глаза, Visus OD = 0,02 н/к.

Рис. 2. Больная Л., 53 лет. Симпатическая офтальмия левого глаза по типу переднего увеита. Visus OS = 0,1 н/к.

ВЫВОДЫ

СО в результате открытой травмы глаза развилась преимущественно при корнеосклеральных ранениях глазного яблока с обширным повреждением структур сосудистой оболочки и хрусталика и субконъюнктивальных разрывах склеры на сроках от 2 недель до 45 лет после травмы глаза. Частота развития СО, по данным Челябинской области, в среднем составила 0,46 %.

Развитие СО наблюдалось чаще при повторных травмах глаза и попытке реабилитации ее последствий, а также при поздней хирургической обработке ран. Наиболее частой клинической формой СО был панувеит (50,1 %).

Ранняя диагностика, своевременная энуклеация травмированного слепого глаза, назначение адекватной иммуносупрессивной системной и локальной терапии, а также регулярная диспансеризация больных позволили эффективно купировать симпатическое воспаление и добиться благоприятного функционального исхода заболевания в 63,6 % случаев.

Литература/References

1. *Архипова Л.Т., Гундорова Р.А., Хватова А.В.* Эпидемиологические особенности и факторы риска симпатической офтальмии. Вестник офтальмологии. 1996; 4: 12–4.
   Arkhipova L.T., Gundorova R.A., Khvatova A.V. Epidemiological features and risk factors of sympathetic ophthalmia. Vestnik oftal'mologii. 1996; 4: 12–4 (in Russian).
2. *Albert D.M., Diaz-Rohena R.A.* Historical review of sympathetic ophthalmia and its epidemiology. Surv. Ophthalmol. 1989; 34 (1): 1–14.
3. *Makley T.A., Azar A.* Sympathetic ophthalmia. A long-term follow-up. Arch. Ophthalmol. 1978; 96 (2): 257–62.
4. *Marak G.E.* Recent advances in sympathetic ophthalmia. Surv. Ophthalmol. 1979; 24 (3): 141–56.
5. *Архипова Л.Т.* Симпатическая офтальмия (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). Тверь: ООО «Издательство "Триада"»; 2006.
   Arkhipova L.T. Sympathetic ophthalmia (pathogenesis, morbid anatomy, clinical features, diagnosis, treatment, prevention). Tver: LLC "Publisher Triad "; 2006 (in Russian).
6. *Rao N.A., Robin J., Hartmann D., Sweeney J.A., Marak G.E.* The role of the penetrating wound in the development of sympathetic ophthalmia: experimental observation. Arch Ophthalmol. 1983; 101 (1): 102–4.
7. *Schalken J.J., Winkens H.J., Van Vugt A.N., De Grip W.J., Broekhuyse R.M.* Phodopsin-induced experimental autoimmune uveoretinitis in monkeys. Br. J. Ophthalmol. 1989; 73 (3): 168–72.
8. *Chu X.K., Chan C.C.* Sympathetic ophthalmia: to the twenty-first century and beyond. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2013; 3: 49–56.
9. *Davis J.T., Mittal K.K., Freidlin V., et al.* HLA association and ancestry in Vogt-Koyanagi-Harada disease and sympathetic ophthalmia. Ophthalmology 1990; 97 (9): 1137–42.
10. *Shindo Y., Ohno S., Usui M., et al.* Immunogenetic study of sympathetic ophthalmia. Tissue Antigens. 1997; 49 (2): 111–5.
11. *Алексеева В.Г.* Профилактические энуклеации. Вопросы офтальмологии. Ленинград: Медицина; 1980.
    Alekseeva V.G. Preventive enucleation. Problems of ophthalmology. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
12. *Хорошилова-Маслова И.П., Архипова Л.Т., Шкворченко Д.О. и др.* Симпатическая офтальмия. Клинико-морфологические исследования 6 случаев после проникающей травмы и последующих повторных витреоретинальных операций. Вестник офтальмологии. 2005; 5: 38–40.
    Khoroshilova-Maslova I.P., Arkhipova L.T., Shkvorchenko D.O., et al. Sympathetic ophthalmia. Clinico-morphological study of 6 cases after a penetrating injury and subsequent re vitreoretinal operations. Vestnik oftal'mologii. 2005; 5: 38–40 (in Russian).
13. *Lubin J.R., Albert D.M., Weinstein M.* Sixty-five years of sympathetic ophthalmia. A clinicopathologic review of 105 cases (1913-1978). Ophthalmology. 1980; 87 (20): 109–21.
14. *Chan C.C., Roberge R.G., Whitcup S.M., Nussenblatt R.B.* 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md, from 1982 to 1992. Arch. Ophthalmol. 1995; 113 (5): 597–600.

Sympathetic Ophthalmia Following Ocular Trauma: Peculiarities of Disease Progression as evidenced by Chelyabinsk Region Data

E.A. Drozdova[1], N.M. Maracheva[2], O.V. Pukhova[2], G.M. Khakimova[2]

[1] South Ural State Medical University, Russia
[2] Regional clinical hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia
dhelena2006@yandex.ru

The paper's purpose was to describe the clinical features and determine therapy effectiveness and outcomes of sympathetic ophthalmia (SO) following eye injuries based on the data of eye injury in the Chelyabinsk region during the last 20 years. In 1994–2014, we observed 22 patients diagnosed with SO: 17 (77.3 %) males and 5 (22.7 %) females, aged 6 to 74 (mean age 48 ± 4.3 years). SO developed primarily after corneoscleral eye injuries with extensive damage to the structures of the choroid and the lens, or subconjunctival scleral ruptures. The average prevalence of SO was 0.46 %. The distribution of inflammation localization in the sympathetic eye was as follows: anterior uveitis – 31.8 %, panuveitis – 59.1 %, isolated posterior uveitis – 9.1 % of patients. Sympathetic ophthalmia developed more frequently (40.9 %) after a repeated eye trauma or attempts to rehabilitate its consequences, or late surgical closure of wounds (27.3 %). Timely enucleation of the injured blind eye and immunosuppressive therapy could effectively control the inflammation and led to a favorable functional outcome in 63.6 % of SO cases.

Keywords: sympathetic ophthalmia, inflammation, eye injury, enucleation.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 21–5

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

Клеточные факторы иммунитета и уровень общих иммуноглобулинов Е у пациентов с весенним катаром в динамике лечения

Э.М. Касимов[1], Я.Д. Абдиева[1], Л.М. Ахмедова[2], Н.А. Багиров[1]

[1] *Национальный центр офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан*
[2] *Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. Азиза Алиева, Баку, Азербайджан*

Цель работы — исследование аллергического фона и клеточных факторов иммунитета у пациентов с весенним катаром в динамике лечения. 50 пациентов с весенним катаром разделили на 2 группы. В 1-й группе (n = 20 пациентов) было проведено общепринятое комплексное лечение с применением препаратов Айкрол — кромогликат натрия и Медексол — дексаметазона фосфат. Во 2-й группе (n = 30 пациентов) комплексное лечение было дополнено препаратом Реаферон-ЕС («Вектор-Медика», Россия). Исследования иммунного статуса выявили в период обострения изменения в клеточном звене иммунитета и повышенный уровень общих иммуноглобулинов Е (IgE)-антител. Результаты исследования подтвердили, что для получения продолжительной ремиссии у пациентов с весенним катаром рекомендуется включить в комплексную терапию иммуномодулирующий препарат Реаферон-ЕС.

Ключевые слова: весенний катар, динамика лечения, Реаферон-ЕС, клеточные факторы иммунитета, общий иммуноглобулин Е (IgE).

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 26–29

Весенний катар — аллергическое заболевание, поражающее конъюнктиву и роговицу глаза. Заболевание встречается в различных регионах земного шара, наиболее часто — в регионах с сухим и жарким климатом, высокой инсоляцией. Обострение болезни наблюдается в весенне-летние месяцы. Для Азербайджана весенний катар является краевой патологией с частотой выявления в пределах 0,3–7,3 % [1]. Весенний катар наблюдается преимущественно в детском возрасте, однако нередко встречается и у взрослых. Достаточно часто заболевание характеризуется тяжелым и длительным течением, сопровождается частыми рецидивами, в том числе с кратковременной ремиссией лишь зимой, да и то не всегда [2]. Несмотря на большое количество исследований, этиология и патогенез весеннего катара до сих пор окончательно не установлены. Большинство авторов признает аллергическую природу заболевания, однако до настоящего времени продолжаются поиски причинного аллергена [3]. Неясность этиологии и патогенеза весеннего катара объясняет отсутствие наиболее рациональных методов лечения. Эффективной, по мнению большинства авторов, остается кортикостероидная терапия. Вместе с тем лечение кортикостероидами не всегда приводит к излечению пациента, в том числе не предотвращает появление рецидивов [4]. В работах последних лет отмечены различные нарушения иммунного статуса пациентов с весенним катаром. Установлено, что основополагающим моментом в возникновении и развитии весеннего катара является иммунодефицитное состояние организма [5].

ЦЕЛЬЮ работы было исследование аллергического фона и иммунного статуса у пациентов с весенним катаром в динамике лечения, подтверждение эффективности включения в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата Реаферон-ЕС.

© Э.М. Касимов, Я.Д. Абдиева, Л.М. Ахмедова, Н.А. Багиров
Национальный центр офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан;
Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. Азиза Алиева, Баку, Азербайджан

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 50 пациентов, в том числе 32 (64 %) пациента мужского пола и 18 (36 %) пациентов женского пола, с весенним катаром в возрасте от 10 до 15 лет. Пациенты были разделены на две группы. 1-я группа объединила 20 пациентов, которые получали общепринятое комплексное лечение: препараты стероидного происхождения — Айкрол — кромогликат натрия и Медексол — дексаметазона фосфат. 2-я группа состояла из 30 пациентов, в комплексную терапию которых был добавлен препарат Реаферон-ЕС. Состояние иммунного статуса у этих пациентов исследовалось до лечения и в динамике — через 10–14 дней после лечения. Контрольная группа состояла из 30 пациентов той же возрастной группы без офтальмопатологии.

Иммунологические исследования 50 пациентов с различным типом весеннего катара включали изучение концентрации общего IgE в периферической крови иммуноферментным методом (набор реагентов Biocheek, USA). Фенотипирование лимфоцитов проводили методом иммунофлюоресценции, используя FITC — меченые моноклональные антитела (ООО «Сорбент», Москва). Цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики с помощью программы MS Excel, 2007 [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При фенотипировании лимфоцитов у пациентов 1-й и 2-й групп до лечения отмечались изменения в клеточном звене иммунитета, которые отражены в таблице 1.

До лечения у пациентов с весенним катаром выявлено снижение общей популяции Т-клеток ($СД3^+$). В 1-й группе уровень $СД3^+$ составил 62,1 ± 1,1 %, во 2-й группе — 60,8 ± 0,9 %, что было статистически значимо ниже данных контрольной группы ($p < 0,05$).

В последнее время растет количество сообщений о важной роли для развития иммунного ответа определенных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, отличающихся функциональной гетерогенностью, дисбаланс которых может привести к иммунопатологиям. Прежде всего это касается $СД4^+$ и $СД8^+$ лимфоцитов, выполняющих в иммунном ответе хелперную и супрессорную цитотоксическую функции [7]. При анализе субпопуляционного состава клеток установлено, что количество $СД4^+$ клеток в 1-й и 2-й группах статистически значимо снижено по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Уровень $СД8^+$ — цитотоксических лимфоцитов также статистически значимо снижен ($p < 0,001$), что вызвало повышение субпопуляционного индекса $СД4^+/СД8^+$ как в 1-й, так и во 2-й группах (1,41 ± 0,06 и 1,38 ± 0,04 соответственно).

Наряду с этим, период обострения весеннего катара сопровождался повышением уровня общего IgE в сыворотке крови. До лечения повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови имел место у 70 % пациентов 1-й группы, а во 2-й группе у 76,7 % пациентов, т. е. повышенный уровень общего IgE имел место у большинства пациентов. Эти данные говорят о том, что у пациентов с весенним катаром повышен аллергический фон, и наблюдается доминирующее влияние Th2-цитокинового профиля иммунного ответа.

При изучении иммунного статуса наиболее важной являлась комплексная оценка Т-звена иммунитета на субпопуляционном уровне и его изменения в процессе лечения иммуномодулирующим препаратом Реаферон-ЕС.

Изучение этих параметров проводилось к моменту выписки пациентов из стационара: в 1-й группе на 11–21-й день, во второй — на 8–14-й день после проведенного курса лечения.

При исследовании состояния клеточного иммунитета после лечения отмечалось повышение клеточных факторов иммунитета в 1-й группе пациентов, та же тенденция отмечалась и во 2-й группе, но во 2-й группе пациентов уровни $СД3^+$, $СД4^+$, $СД8^+$ лимфоцитов повышались, а субпопуляционный индекс снижался статистически значимо ($p < 0,05$) относительно данных до лечения.

Так как Реаферон-ЕС является препаратом интерферона альфа-2 и ингибирует образование IgE-антител, представляло интерес исследование уровня общих IgE в периферической крови после комплексного лечения (табл. 2).

После лечения в период стихания клинических симптомов содержание общих IgE-антител снижалось и в 1-й, и во 2-й группах, но более значимое снижение отмечалось во 2-й группе после комплексного лечения Реафероном-ЕС. При этом содержание

Таблица 1. Показатели клеточных факторов иммунитета у пациентов с весенним катаром до и после лечения (M ± m)

Группы	$СД3^+$, %		$СД4^+$, %		$СД8^+$, %		$СД4^+/СД8^+$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я, n = 20	62,1 ± 1,1*	63,8 ± 0,9	31,3 ± 0,6*	31,7 ± 0,6*	22,7 ± 0,7*	24,2 ± 0,6*	1,41 ± 0,06	1,32 ± 0,04
2-я, n = 30	60,8 ± 0,9*	64,9 ± 0,7	31,5 ± 0,6*	34,1 ± 0,5**	23,1 ± 0,8*	26,6 ± 0,6**	1,38 ± 0,04	1,29 ± 0,02**
Контрольная, n = 30	66,0 ± 0,5		35,9 ± 0,5		27,3 ± 0,6		1,36 ± 0,04	

Примечание. * — статистическая достоверность различий относительно данных контрольной группы; ** — статистическая достоверность различий относительно данных до лечения, $p < 0,05$.

Таблица 2. Содержание IgE-антител в динамике лечения у пациентов с весенним катаром в 1-й и 2-й группах (M ± m)

Группы	Ig E, IU/ml	
	до лечения	после лечения
1-я, n = 20	125,3 ± 3,9*	118,4 ± 2,7*
2-я, n = 30	125,0 ± 2,6*	111,9 ± 1,5**
Контрольная, n=30	110,5 ± 1,4	

Примечание. * — статистическая достоверность различий относительно данных контрольной группы; ** — статистическая достоверность различий относительно данных до лечения, p < 0,05.

Таблица 3. Показатели клеточных факторов иммунитета у пациентов с весенним катаром через 6–8 мес. после курса лечения в момент обострения процесса (M ± m)

Группы пациентов	СД3$^+$, %	СД4$^+$, %	СД8$^+$, %	СД4$^+$/ СД8$^+$
Пациенты с весенним катаром, n = 11	59,1 ± 0,9*	29,9 ± 0,9*	21,2 ± 0,6*	1,24 ± 0,05*
Контрольная группа, n = 30	66,0 ± 0,5	35,9 ± 0,5	27,3 ± 0,6	1,36 ± 0,04

Примечание. *— статистическая достоверность различий относительно данных контрольной группы, p < 0,05.

общих IgE в 1-й группе — в 5 % наблюдений, во 2-й группе — в 23,3 % случаев находилось в пределах показателей контрольной группы; в 15 % в 1-й группе и в 30 % случаев во 2-й группе — ниже показателей контрольной группы; в 80 % в 1-й группе и в 46,7 % случаев во 2-й группе — выше показателей контрольной группы.

Характер полученных данных указывает на то, что комплексная терапия Реафероном-ЕС у пациентов с весенним катаром оказывает положительный эффект на уровень IgE-антител в ближайшие сроки после курса лечения.

Сравнительный анализ выраженности клинических симптомов в процессе терапии весеннего катара показал, что в обеих группах пациентов исчезали признаки поражения конъюнктивы хряща век и конъюнктивы глазного яблока вокруг лимба, но скорость наступления эффекта различалась в зависимости от программы терапии. Применение айкрола и медиксола в 1-й группе пациентов определило улучшение общих клинических симптомов в течение 10–12 дней, а во 2-й группе пациентов — с Реафероном-ЕС — отмечалось более быстрое и положительное влияние на клиническую симптоматику, уже к 8–10-му дню.

Специальным вопросом исследования явилось изучение отдаленных результатов лечения Реафероном-ЕС пациентов с весенним катаром — через 6–8 мес.

У 7 (35 %) пациентов 1-й группы к этому времени развился рецидив заболевания, тогда как рецидив заболевания у пациентов 2-й группы был выявлен лишь у 4 (13,3 %) обследованных пациентов, т. е. более чем в два раза реже. Причем обострение процесса у пациентов в 1-й группе наступило на 2–3 мес. раньше, чем у пациентов 2-й группы.

Результаты фенотипирования лимфоцитов и уровень общих IgE-антител у 11 пациентов через 6–8 мес. после курса лечения в момент обострения представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, при рецидиве заболевания содержание Т-лимфоцитов в крови снижалось за счет популяции СД8$^+$ лимфоцитов. Данные изменения приводили к снижению основного интегрального показателя клеточного иммунитета — субпопуляционного индекса СД4$^+$/СД8$^+$ до 1,24 ± 0,05 против 1,36 ± 0,04 в контроле (p < 0,05). Наряду с изменениями клеточных факторов иммунитета, в этот период отмечалось повышение уровня общих IgE-антител до 122,5 ±1,6 IU/ml.

Таким образом, показатели иммунного статуса пациентов через 6–8 мес. после курса лечения возвращаются к своему первоначальному состоянию, что коррелирует с развитием рецидива заболевания. Полученные данные указывают на необходимость проведения повторного курса комбинированного лечения не позднее, чем через полгода после предыдущего курса лечения.

Нами выявлено, что в период ремиссии весеннего катара отмечается нормализация клеточных факторов иммунитета и уровня общих IgE-антител. В период обострения наблюдается уменьшение СД4$^+$ и СД8$^+$ лимфоцитов по сравнению с ремиссией, приводящее к снижению субпопуляционного индекса (СД4$^+$/СД8$^+$), а также к повышению IgE-антител.

В заключение следует отметить, что ведение пациентов с весенним катаром — это длительная многоуровневая программа, которая должна включать не только базисные препараты, но и препараты, способствующие коррекции нарушений в иммунной системе. Учитывая полученные нами результаты, можно рекомендовать иммуномодулирующий препарат Реаферон-ЕС для включения в схему терапии пациентов с весенним катаром.

ВЫВОДЫ

1. Исследования иммунного статуса у пациентов с весенним катаром указывают на изменение клеточного звена иммунитета (достоверное снижение СД3$^+$, СД4$^+$, СД8$^+$ лимфоцитов) и гиперпродукцию общих IgE-антител.

2. Для получения продолжительной ремиссии у пациентов с весенним катаром рекомендуется использовать в комплексной терапии иммуномодулирующий препарат Реаферон-ЕС.

Литература

1. *Абдиева Я.Д.* Эпидемиология весеннего катара. Здоровье. 2007; 7: 182–5.
2. *Bonini S., Bonini S.* IgE and non-IgE mechanisms in ocular allergy. Ann Allergology. 1993; 71: 296–9.
3. *Ballow M., Mendelson L.* Specific immunoglobulin E antibodies in tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. J. Allergy. Clin. Immunol. 1980; 66: 112–8.
4. *Aalders-Deenstra V., Kok P.T., Bruynzeel P.L.* Measurement of total IgE antibody levels in lacrimal fluid of patients suffering from atopic eye disorders. Evidence for local IgE production in atopic eye disorders? Br. J. Ophthalmol. 1985; 69: 380–4.
5. *Bonini S., Bonini S., Lambiase A., et al.* Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow up. Ophthalmology. 2000; 107: 1157–63.
6. *Трухачева Н.В.* Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
7. *Новиков Д.К., Новиков П.Д.* Клиническая иммунопатология. Москва: Мед. лит.; 2009.

Immune Cellular Factors and the Level of Total Immunoglobulins E (IgE) Observed in the Course of Treatment of Patients with Vernal Catarrh

E.M. Kasimov[1], Ya.D. Abdiyeva[1], L.M. Akhmedova[2], N.A. Bagirov[1]

[1] Zarifa Aliyeva National Centre of Ophthalmology, Baku, Azerbaijan
[2] Azerbaijan State Aziz Aliyev Advanced Training Institute for Doctors, Baku, Azerbaijan
yazgula@yahoo.com

The paper presents a research in allergic background and cellular immunity factors in patients with vernal catarrh observed in the course of treatment. 50 patients with vernal catarrh were divided into two groups. Group 1 was composed of 20 patients who received generally accepted combined treatment involving two steroid preparations: Eyecrol – sodium cromoglycate and Medexol – dexamethasone phosphate. Group 2 (30 patients) received the same combined treatment supplemented by Reaferon-EC (Vector-Medica, Russia). Our study of the immune status of vernal catarrh patients revealed changes in the cellular section of immunity and an increased level of total immunoglobulins E (IgE)-antibodies during the exacerbation period. The results of study corroborated the recommendation to include Reaferon-EC in the combined treatment of vernal catarrh patients to achieve prolonged remission.

Keywords: vernal catarrh, Reaferon-EC, cellular immunity, total immunoglobulin E (IgE).

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 26–9

References

1. *Abdieva Ya.D.* Epidemiology of vernal catarrh. Zdorovie. 2007; 7: 182–5 (in Russian).
2. *Bonini S., Bonini S.* IgE and non-IgE mechanisms in ocular allergy. Ann. Allergology. 1993; 71: 296–9.
3. *Ballow M., Mendelson L.* Specific immunoglobulin E antibodies in tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. J. Allergy. Clin. Immunology. 1980; 66: 112–8.
4. *Aalders-Deenstra V., Kok P.T., Bruynzeel P.L.* Measurement of total IgE antibody levels in lacrimal fluid of patients suffering from atopic and non-atopic eye disorders. Evidence for local IgE production in atopic eye disorders. Br. J. Ophthalmology. 1985; 69: 380–4.
5. *Bonini S., Bonini S., Lambiase A., et al.* Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow up. Ophthalmol. 2000; 107: 1157–63.
6. *Trukhatcheva N.V.* Mathematical statistics in the medico-biological investigations with "Statistica" pocket: Moscow: GEOTAR Media; 2012 (in Russian).
7. *Novikov D.K., Novikov P.D.* Clinical immunopathology. Moscow: Med. lit.; 2009 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: AZ 1114, Азербайджан, Баку, ул. Джавадхана, д. 32/15, Национальный центр офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой
yazgula@yahoo.com

Получение кальций-фосфатных частиц, содержащих супероксиддисмутазу, и их влияние на воспалительный процесс в глазу при экспериментальном увеите у кроликов

Н.Б. Чеснокова[1], В.А. Галицкий[2], О.В. Безнос[1], Г.А. Бейшенова[1], О.А. Кост[2], И.И. Никольская[2]

[1] ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
[2] ФГБОУ высшего образования «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

Получены кальций-фосфатные частицы, содержащие супероксиддисмутазу. Изучены физико-химические характеристики частиц (форма, размер, заряд поверхности), их стабильность в различных условиях, кинетика высвобождения лекарственного вещества из частиц. На модели иммуногенного увеита у кроликов показана более высокая эффективность противовоспалительного действия супероксиддисмутазы в составе кальций-фосфатных частиц по сравнению с действием фермента в водном растворе, что свидетельствует об улучшении проникновения супероксиддисмутазы в составе этих частиц во внутренние структуры глаза.

Ключевые слова: офтальмология, кальций-фосфатные частицы, супероксиддисмутаза, увеит, воспаление.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 31–36

В настоящее время проблема лечения увеитов является одной из важнейших в офтальмологии во всем мире. Развитие воспаления в тканях глаза сопровождается окислительным стрессом, при котором резко усиливается образование свободных радикалов и истощается запас природных антиоксидантов. Свободные радикалы повреждают структурные и функциональные клеточные компоненты, стимулируют экспрессию генов факторов транскрипции, в том числе комплекс белков NF-kB, который усиливает синтез различных провоспалительных агентов, активируют Т-лимфоциты, усиливая иммунную реакцию, способствуют образованию токсических веществ, усугубляют нарушения микроциркуляции в тканях, приводящие к их ишемии и гипоксии тканей [1, 2]. Важно, что дефицит интраокулярных компонентов антиоксидантной защиты становится более выраженным по мере прогрессирования патологического процесса и зависит от его тяжести [3]. Экспериментально показано, что в развитии осложнений увеита (катаракта, глаукома, дегенерация сетчатки) ведущую роль играют свободнорадикальные процессы, интенсивность которых существенно возрастает во время заболевания [2]. Этот факт обосновывает целесообразность применения антиоксидантов для лечения увеита.

Ранее в экспериментах на животных была продемонстрирована эффективность лечения увеитов различной этиологии с помощью супероксиддисмутазы 1 (СОД, КФ 1.15.1.1), которая относится к группе антиоксидантных ферментов и катализирует реакцию дисмутации супероксид-аниона в кислород и пероксид водорода [4–8]. Однако важной задачей является увеличение проникновения СОД к внутренним тканям глаза, поскольку обычно только 5–10 % вводимого в виде глазных капель лекарственного препарата способно преодолеть барьер роговицы и проникнуть внутрь глаза [9].

Перспективным подходом к решению данной проблемы является использование микро- и наночастиц в качестве систем доставки, так как они

© Н.Б. Чеснокова, В.А. Галицкий, О.В. Безнос и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России;
ФГБОУ высшего образования «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

способны значительно увеличивать биодоступность лекарственного препарата [10, 11].

В качестве таких частиц могут быть предложены кальций-фосфатные частицы (CaPh-частицы), так как они нетоксичны, неиммуногенны и биосовместимы ввиду схожести их химического состава с гидроксиапатитом — основным структурным элементом костей и зубов человека [12, 13]. Неоспоримым преимуществом этих частиц является то, что их получают из водных растворов. Кроме того, с технологической точки зрения CaPh-частицы по сравнению с полимерными частицами просты в получении и могут обладать гораздо меньшей стоимостью. В экспериментах *in vivo* показано, что включение в CaPh-частицы низкомолекулярных препаратов, снижающих внутриглазное давление, позволяет повысить их эффективность по сравнению с водными растворами препаратов [14–18]. Однако в настоящее время в литературе отсутствуют данные по внедрению в CaPh-частицы ферментов.

ЦЕЛЬЮ данной работы являлось получение CaPh-частиц, содержащих СОД (Mr 32,5 кДа, рис. 1), их характеристика *in vitro* и проведение экспериментов *in vivo* для сравнения терапевтического действия СОД в растворе и СОД в составе CaPh-частиц на течение воспалительного процесса на модели иммуногенного увеита у кроликов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Получение CaPh-частиц проводили по методике, предложенной в работе [16]. Включение СОД (препарат «Рексод» производства ООО НПП «Ферментные технологии», Россия) в частицы проводили на стадии их получения. Активность СОД определяли с помощью кверцетина, при этом за единицу активности принимали такое количество фермента, которое в течение 20 мин вызывало ингибирование реакции окисления кверцетина на 50 % при pH 10,2 и температуре 25 °C [19]. Для оценки эффективности инкапсулирования СОД в CaPh-частицы раствор СОД-содержащих частиц фильтровали через мембрану Microcon 50 кДа (Amicon, США) центрифугированием при 9000 g в течение 5 мин, а затем определяли активность СОД в прошедшем через мембрану растворе. Количество внедренной в частицы СОД рассчитывали как разность между исходной активностью фермента и активностью фермента в фильтрате.

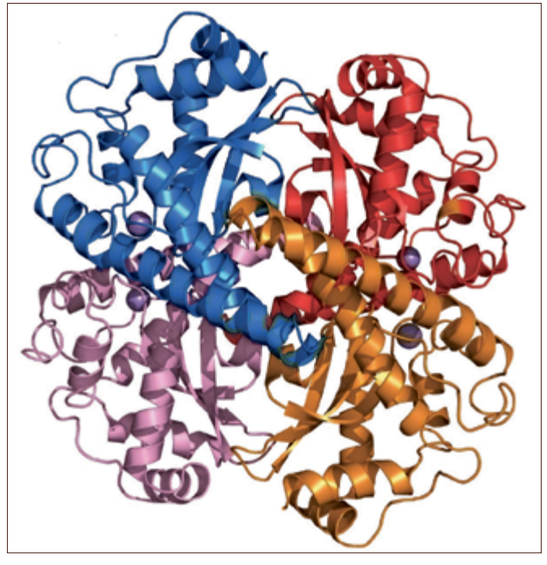


Рис. 1. Трехмерная структура СОД 1 человека (32,5 кДа), PDB 1SXA.

Изучение кинетики десорбции СОД из CaPh-частиц и времени установления равновесия между СОД в частицах и СОД в растворе проводили следующим образом. На шесть мембран Microcon 50 кДа помещали по 0,5 мл раствора CaPh-частиц с включенной в них СОД и осаждали частицы центрифугированием при 9000 g в течение 5 мин. Затем объем растворов над мембранами одновременно доводили до первоначального (0,5 мл) 0,15 М раствором NaCl, и суспензии инкубировали в течение 5, 10, 20, 30, 40 и 60 мин при комнатной температуре, после чего каждый раствор вновь центрифугировали. Количество высвободившейся СОД определяли в фильтратах, как описано выше. Суспензию частиц, в которой было достигнуто равновесие между СОД в составе частиц и СОД в растворе, повторно центрифугировали на нескольких мембранах, затем доводили до начального объема 0,15М раствором NaCl и инкубировали в течение разных промежутков времени. Данную операцию проводили 1–4 раза до полной десорбции СОД из частиц. Каждую серию экспериментов проводили не менее 3 раз.

Определение размеров и электрофоретической подвижности (ζ-потенциал) CaPh-частиц проводили методом динамического светорассеяния на многофункциональном приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instrument, Великобритания) в специализированных кюветах при температуре ячейки 25 °C. Перед анализом полученные частицы фильтровали через фильтры Macherey-Nagel (Германия) с диаметрами пор 0,45 мкм, а также анализировали нефильтрованный образец.

Форма частиц, а также структура их поверхности были изучены при помощи просвечивающего электронного микроскопа Libra 200 (Carl Zeiss, Германия). Для формирования изображения использовались пучки электронов с энергией 200 кЭв. Съемку проводили на предварительно лиофилизованных образцах.

Для экспериментов *in vivo* СОД-содержащие CaPh-частицы, полученные в результате синтеза, были сконцентрированы в 10 раз на фильтрах с диаметром пор 0,45 мкм. Сравнительное изучение терапевтического действия раствора СОД и СОД, включенной в CaPh-частицы, проводили на модели иммуногенного увеита. В эксперименте было задействовано 15 кроликов породы шиншилла массой 2–2,5 кг, которые были разбиты на 3 группы по 5 животных (10 глаз). У 10 животных воспроизводили иммуногенный увеит по методике, описанной в работе [20], 5 кроликов оставались интактными. Первой группе проводили инстилляции препарата Рексод (активность 200 kU/мл) в 0,15 М растворе NaCl pH 6,5, второй — суспензию СОД в составе CaPh-частиц в 0,15 М растворе NaCl, pH 6,5 с той же ферментативной активностью, третьей — плацебо (0,15 М раствор NaCl, pH 6,5). Инстилляции проводили 3 раза в день в оба глаза по 0,03 мл в течение 7 дней.

Клиническую картину увеита оценивали ежедневно в течение 8 дней путем биомикроскопии с помощью щелевой лампы. В условных баллах по 4-балльной шкале (0 — отсутствие признака, 1 — слабое проявление, 2 — среднее проявление, 3 — серьезное проявление) оценивали выраженность следующих признаков заболевания: отек радужки, отек роговицы, отек и гиперемия век, количество фибрина в передней камере глаза, наличие задних синехий, помутнение хрусталика, интенсивность неоваскуляризации роговицы. На 8-е сутки от начала увеита у всех кроликов проводили отбор водянистой влаги из передней камеры глаза путем парацентеза под местной анестезией алкаином и определяли в ней содержание белка [21]. Статистическую достоверность полученных результатов оценивали с помощью U-критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные СОД-содержащие CaPh-частицы характеризуются ζ-потенциалом -4 ± 2 мВ и размерами (средний гидродинамический радиус) в диапазоне 215–450 нм. Для удаления крупных частиц их суспензию пропускали через фильтр 0,45 мкм. В этом случае частицы имели средний гидродинамический радиус 230 ± 15 нм при том же ζ-потенциале. Все последующие эксперименты были проведены с частицами, подвергнутыми фильтрации через 0,45-мкм фильтр. По данным просвечивающей электронной микроскопии, частицы имели округлую форму (рис. 2). Процент внедрения СОД в частицы оказался высоким и составил 50 ± 5 %.

Удерживание частицами лекарственных препаратов, безусловно, зависит от структуры этих соединений. Проведенное нами исследование показало, что процесс десорбции СОД протекает достаточно быстро, и уже через 40 мин система достигает состояния равновесия (рис. 3). При этом в раствор переходит лишь около 25–30 % фермента. После отделения частиц от раствора и добавления к ним следующей порции 0,15 М NaCl состояние равновесия также достигается примерно через 40 мин, при этом вымывается еще 25–30 % СОД. Для полного высвобождения СОД из частиц оказалось достаточно 4 промывок физраствором. Эти данные существенно отличаются от результатов, полученных нами ранее при включении в CaPh-частицы низкомолекулярного соединения лизиноприла (Mr 357 Да), 10 % которого переходило в раствор при первом промывании, а при последующих еще только 4–5 % [18]. Таким образом, СОД обладает

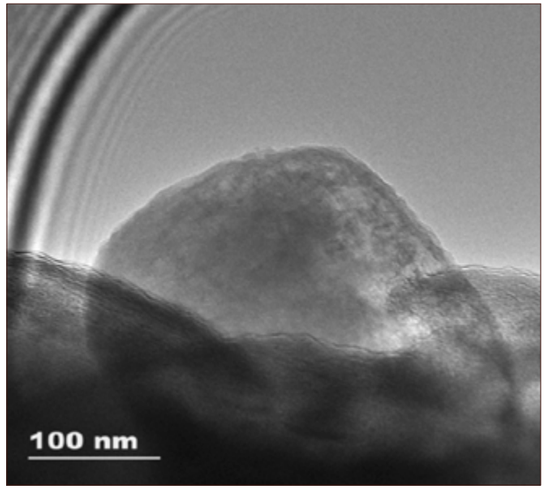


Рис. 2. Микрофотография CaPh-частицы, содержащей СОД, полученная методом просвечивающей электронной микроскопии.

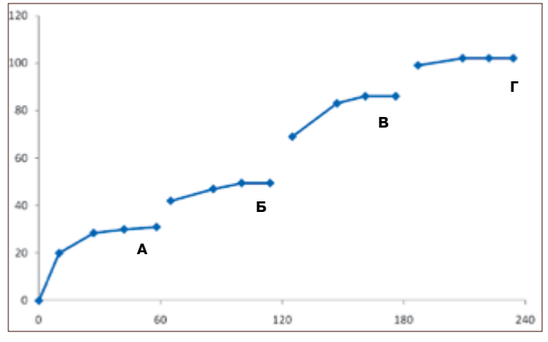


Рис. 3. Десорбция СОД из CaPh-частиц. А – высвобождение СОД в раствор при инкубировании СОД-содержащих CaPh-частиц в растворе 0,15 М NaCl во времени до установления равновесия; Б – повторное высвобождение СОД из CaPh-частиц после инкубирования частиц в солевом растворе в течение 60 мин, отделения частиц от раствора и внесения свежей порции солевого раствора; В, Г – последующие элюции СОД из частиц. По оси абсцисс — время инкубирования СОД-содержащих CaPh-частиц в солевом растворе в минутах. По оси ординат — содержание СОД в фильтрате относительно СОД в частицах в %.

гораздо меньшим сродством к CaPh-частицам по сравнению с лизиноприлом.

Одним из важных критериев для потенциального использовании лекарственных препаратов в медицине является их стабильность. Поэтому нами были изучены свойства СОД-содержащих CaPh-частиц (размер и ζ-потенциал частиц, активность включенного фермента) в зависимости от условий хранения. Выяснилось, что частицы в лиофильно высушенном состоянии могут храниться без потери своих свойств по крайней мере в течение 6 мес., а в растворе при 4 °С — не менее 3 мес. Кроме того, свойства частиц не изменялись при концентрировании, по крайней мере в 15 раз, или растворении в меньшем объеме после лиофилизации, что важно для подбора концентрации препарата при проведении терапии.

Сравнительный анализ действия *in vivo* раствора СОД (препарат Рексод) и СОД, включенной в CaPh-частицы, при местном применении в виде инстилляций проводили на модели иммуногенного увеита у кроликов. В предварительных экспериментах мы показали, что инстилляция суспензии пустых CaPh-частиц не вызывает раздражения или воспаления в глазу при их закапывании 3 раза в день в течение недели.

Показано, что СОД в составе частиц проявляет лучшую эффективность по сравнению с СОД в растворе по действию на такие проявления увеита, как отек и гиперемия век (снижение интенсивности воспаления в среднем на 20 %, $p < 0,05$) и образование задних синехий (меньше в среднем на 25 %, $p < 0,05$) в острый период воспаления (2–3-й день от начала увеита). Важно, что на протяжении всего периода наблюдения (1–9-е сутки) отмечено значительно меньшее (на 40 %, $p \leq 0,01$) количество фибриновых сгустков в передней камере глаза при лечении СОД в составе CaPh-частиц по сравнению с раствором СОД (рис. 4). Нерастворимый белок фибрин блокирует пути оттока внутриглазной жидкости, что является основной причиной возникновения вторичной глаукомы при тяжелом увеите, а также способствует снижению прозрачности оптических сред глаза из-за образования преципитатов на роговице и хрусталике. По остальным клиническим проявлениям увеита (отек радужки, отек роговицы, помутнение хрусталика, интенсивность неоваскуляризации роговицы) не было получено достоверных различий в действии двух форм СОД.

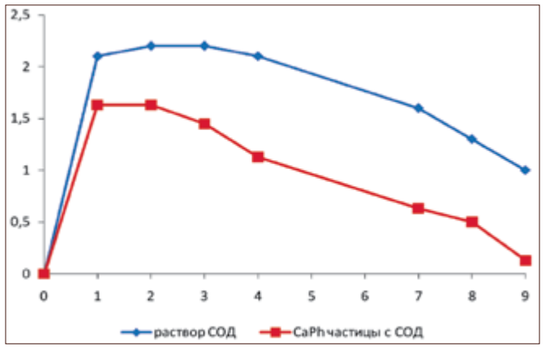


Рис. 4. Содержание фибрина в передней камере глаза при лечении увеита раствором СОД и CaPh-частицами, содержащими СОД. По оси абсцисс — время в сутках. По оси ординат — выраженность признака в условных баллах.

На 8-е сутки увеита у нелеченных животных концентрация общего белка во влаге передней камеры глаза увеличилась до 19,25 ± 3,17 мг/мл при норме 2,22 ± 0,31 мг/мл, что было вызвано нарушением проницаемости гематоофтальмического барьера и поступлением в водянистую влагу большого количества белков плазмы крови. Инстилляции раствора СОД, снижающие остроту воспаления, привели к снижению концентрации белка в водянистой влаге до 15,55 ± 2,29 мг/мл. Инстилляции СОД в составе CaPh-частиц вызвали еще более значительное снижение содержания белка в водянистой влаге — до 10,54 ± 1,09 мг/мл (различие при лечении СОД и СОД в составе CaPh-частиц статистически достоверно, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами получены CaPh-частицы, содержащие СОД, с достаточно высоким процентом внедрения фермента. Показана стабильность СОД-содержащих CaPh-частиц в различных условиях по таким параметрам, как размер и заряд поверхности частиц, а также активность внедренной СОД. Проведенные исследования *in vivo* продемонстрировали преимущество применения СОД-содержащих CaPh-частиц по сравнению с раствором СОД. Полученные данные свидетельствуют о том, что СОД в составе CaPh-частиц лучше проникает во внутренние структуры глаза при инстилляциях (увеличение биодоступности) по сравнению с раствором фермента, это проявляется в его более эффективном противовоспалительном действии.

Литература

1. *Gloire G., Legrand-Poels S., Piette J.* NF-kappa B activation by reactive oxygen species. Biochem. Pharmacol. 2006; 72: 1493–505.
2. *Yadav U.C.S., Kalariya N.M., Ramana K.V.* Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. Curr Med Chem. 2011; 18: 931–42.
3. *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; 119 (2): 17–20.
4. *Rao N.A., Calandra A.J., Sevanian A., et al.* Modulation of lens-induced uveitis by superoxide dismutase. Ophthalmic Res. 1986; 18: 41–6.
5. *Yamada M., Shichi H., Yuasa T., Tanouchi Y., Mimura Y.* Superoxide in ocular inflammation: human and experimental uveitis. J Free Radic Bio. Med. 1986; 2: 111–7.
6. *Rao N.A., Sevanian A., Fernandez M.A. et al.* Role of oxygen radicals in experimental allergic uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987; 28: 886–92.
7. *De 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: 230–4.
8. *Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В. и др.* Окислительный стресс при увеите и его коррекция антиоксидантным ферментом супероксиддисмутазой (экспериментальное исследование). Вестник офтальмологии. 2014; 130 (5): 30–4.
9. *Prausnitz M.R., Noonan J.S.* Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. J. Pharm. Sci. 1998; 87: 1479–88.
10. *Sahoo S.K., Dilnawaz F., Krishnakumar S.* Nanotechnology in ocular drug delivery. Drug Discov Today. 2008; 13: 144–51.
11. *Araujo J., Gonzalez E., Egea M.A., Garcia M.L., Souto E.B.* Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery. Nanomedicine. 2009; 5: 394–401.
12. *Bell S., Tulin M., He Q.* Therapeutic calcium phosphate particles and methods of manufacture and use. Patent US, № 6355271; 2002.
13. *Hu J., Kovtun A., Tomaszewski A., et al.* A new tool for the transfection of corneal endothelial cells: calcium phosphate nanoparticles. Acta Biomater. 2012; 8: 1156–63.
14. *He Q., Chu T.-C., Potter D.* Biodegradable Calcium Phosphate Nanoparticles as a New Vehicle for Ocular Delivery of a Potential Ocular Hypotensive Agent. J. Ocular Pharmacol. Therap. 2002; 18: 507–14.
15. *Zhang X., Yaun W., Zhau D., Wu J.* Lyceum Chinese and calcium phosphate nanoparticles for ophthalmic drug delivery. Nanotech. 2008; 2: 401–4.
16. *Шимановская Е.В., Безнос О.В., Клячко Н.Л. и др.* Получение кальций-фосфатных наночастиц, содержащих тимолол, и оценка их влияния на внутриглазное давление в эксперименте. Вестник офтальмологии. 2012; 128 (3): 15–8.
17. *Никольская И.И., Шимановская Е.В., Кост О.А. и др.* Способ снижения внутриглазного давления. Патент RU, №: 2472471; 2013.
18. *Шимановская Е.В., Никольская И.И., Биневский П.В. и др.* Лизиноприл в составе кальций-фосфатных наночастиц как перспективный антиглаукомный препарат. Российские нанотехнологии. 2014; 9 (3–4): 104–10.
19. *Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 1990; 36 (2): 88–91.
20. *Нероев В.В., Давыдова Г.А., Перова Т.С.* Моделирование иммуногенного увеита у кроликов. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 2006; 142 (5): 598–600.
21. *Lowry U.K., Rosenbrough N.J., Farr A.L., et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193: 265–71.

Obtaining Calcium-Phosphate Particles Containing Superoxide Dismutase and the Impact of these Particles on Eye Inflammation in the Experimental Uveitis in Rabbits

N.B. Chesnokova[1], V.A. Galitsky[2], O.V. Beznos[1], G.A. Beyshenova[1], O.A. Kost[2], I.I. Nikolskaya[2]

[1] Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
[2] Lomonosov Moscow State University, Russia
nchesnokova2012@yandex.ru

We prepared calcium phosphate particles enclosing superoxide dismutase and studied their physico-chemical characteristics, such as shape, size, surface charge, their stability under different conditions, and the kinetics of the drug release. A rabbit model of immunogenic uveitis was used to show that superoxide dismutase enclosed in calcium phosphate particles possessed higher anti-inflammatory effect than that of superoxide dismutase in water solution. These data indicate that calcium phosphate particles enhance the penetration of superoxide dismutase into the inner eye structures.

Keywords: ophthalmology, calcium phosphate particles, superoxide dismutase, uveitis, inflammation.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 31–6

References

1. *Gloire G., Legrand-Poels S., Piette J.* NF-kappa B activation by reactive oxygen species. Biochem Pharmacol. 2006; 72: 1493–505.
2. *Yadav U.C.S., Kalariya N.M., Ramana K.V.* Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. Curr Med Chem. 2011; 18: 931–42.
3. *Katargina L.A., Sidorova T.V., Chesnokova N.B., Kuznetsova T.P.* Clinical value of the anti-oxidative activity of blood serum and lacrimal fluid in endogenous uveitis in children. Vestnik oftal'mologii. 2003; 119 (2): 17–20 (in Russian).
4. *Rao N.A., Calandra A.J., Sevanian A., et al.* Modulation of lens-induced uveitis by superoxide dismutase. Ophthalmic Res. 1986; 18: 41–6.
5. *Yamada M., Shichi H., Yuasa T., Tanouchi Y., Mimura Y.* Superoxide in ocular inflammation: human and experimental uveitis. J. Free Radic Biol Med. 1986; 2: 111–7.
6. *Rao N.A., Sevanian A., Fernandez M.A., et al.* Role of oxygen radicals in experimental allergic uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987; 28: 886–92.
7. *De 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: 230–4.
8. *Chesnokova N.B., Neroev V.V., Beznos O.V., et al.* Oxidative stress in uveitis and its correction with superoxide dismutase antioxidative enzyme (experimental study). Vestnik oftal'mologii. 2014; 130(5): 30–4 (in Russian).
9. *Prausnitz M.R., Noonan J.S.* Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. J. Pharm. Sci. 1998; 87: 1479–88.
10. *Sahoo S.K., Dilnawaz F., Krishnakumar S.* Nanotechnology in ocular drug delivery. Drug Discov Today. 2008; 13: 144–51.
11. *Araujo J., Gonzalez E., Egea M.A., Garcia M.L., Souto E.B.* Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery. Nanomedicine. 2009; 5: 394–401.
12. *Bell S., Tulin M., He Q.* Therapeutic calcium phosphate particles and methods of manufacture and use. Patent US, № 6355271; 2002.

13. *Hu J., Kovtun A., Tomaszewski A., et al.* A new tool for the transfection of corneal endothelial cells: calcium phosphate nanoparticles. Acta Biomater. 2012; 8: 1156–63.
14. *He Q., Chu T.-C., Potter D.* Biodegradable Calcium Phosphate Nanoparticles as a New Vehicle for Ocular Delivery of a Potential Ocular Hypotensive Agent. J. Ocular. Pharmacol. Therap. 2002; 18: 507–14.
15. *Zhang X., Yaun W., Zhau D., Wu J.* Lyceum Chinese and calcium phosphate nanoparticles for ophthalmic drug delivery. Nanotech. 2008; 2: 401–4.
16. *Shimanovskaia E.V., Beznos O.V., Klyachko N.L., et al.* Production of timolol containing calcium-phosphate nanoparticles and evaluation of their effect on intraocular pressure in experiment. Vestnik oftal'mologii. 2012; 128 (3): 15–8 (in Russian).
17. *Nikolskaya I.I., Shimanovskaya E.V., Kost O.A., et al.* Method of reducing intraocular pressure. Patent RF, № 2472471; 2013 (in Russian).
18. *Shimanovskaya E.V., Nikolskaya I.I., Binevsky P.V., et al.* Lisinopril in the composition of calcium phosphate nanoparticles as a promising antiglaucoma agent. Nanotechnologies in Russia. 2014; 9 (3–4): 104–10 (in Russian).
19. *Kostiuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V.* A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation. Voprosy Meditsinskoj Khimii. 1990; 36 (2): 88–91 (in Russian).
20. *Neroev V.V., Davydova G.A., Perova T.S.* Model of immunogenic uveitis in rabbits. Bull Exp Biol Med. 2006; 142(5): 598–600 (in Russian).
21. *Lowry U.K., Rosenbrough N.J., Farr A.L., et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193: 265–71.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
nchesnokova2012@yandex.ru

Глазная мазь Офтоципро в комплексном лечении кератитов у детей

Г.З. Галеева[1, 2], А.Ю. Расческов[2]

[1] ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
[2] ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан

В статье дана развернутая характеристика этиологической структуры и изменчивости клинических форм кератитов у детей раннего возраста. В 35 % случаев не удается определить этиологию кератитов, что требует назначения комбинированной терапии и более тщательного подхода к выбору антибактериальных препаратов. В связи с этим исследовано влияние консервантов глазных капельных форм современных антибактериальных препаратов на эпителий роговицы и обоснованы преимущества применения современной мазевой формы на основе ланолина и консерванта нипагина (метилпарагидроксибензоат) для лечения кератитов.

Ключевые слова: кератит, этиологическая структура, дети раннего возраста, эпителиопатия роговицы, консерванты глазных лекарственных форм.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 38–41

Кератиты занимают весомое место в структуре глазной заболеваемости детей раннего возраста. Следует отметить, что большинство детей с данной нозологией являются пациентами офтальмологических стационаров. По данным офтальмологического отделения Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ), в последние 3 года отмечается рост числа пациентов с кератитом. Удельный вес стационированных больных с кератитом в 2012 г. составлял 5,6 %, в 2014-м — 6,6 %. Обращает на себя внимание не только увеличение числа пациентов, но и рост частоты рецидивов кератита, достигающей у некоторых детей 7–8 раз в год.

В современных условиях детский организм подвергается воздействию множества неблагоприятных факторов окружающей среды. Их реализация происходит через снижение иммунологической реактивности организма и локальных механизмов неспецифической резистентности [1]. Возникает крайнее напряжение процессов иммунного реагирования при недостаточности резервных возможностей [2].

Описанный выше механизм затрагивает все органы и системы, в том числе и орган зрения. Этот механизм, на наш взгляд, является ведущим в изменении характера течения и клинических проявлений кератита у детей раннего возраста, в появлении затяжных, неоднократно рецидивирующих случаев заболевания, тяжело поддающихся терапии, особенно в амбулаторных условиях.

В связи со всем вышесказанным **ЦЕЛЬЮ** нашего исследования явилось определение этиологической структуры и клинической картины кератитов у детей раннего возраста по данным офтальмологического отделения ДРКБ и определение роли глазной мази Офтоципро в их комплексном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 2012 по 2014 г. на базе офтальмологического отделения ДРКБ. Под нашим наблюдением находилось 56 детей (88 глаз) в возрасте от 2 до 7 лет с диагнозом «кератит», из них 24 ребенка были с односторонним процессом, 32 ребенка — с двусторонним. Всем детям проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее проверку остроты зрения и рефракции в условиях циклоплегии, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, определение чувствительности роговицы, окрашивание роговицы 1 % раствором флюоресцеина (для определения степени эпителизации инфильтрата и выраженности эпителиопатии роговицы). Дополнительные методы исследования включали общий анализ крови и мочи, анализ крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела (IgG, IgM) к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), количественный анализ на антитела к лямблиям, аскаридам, анализ крови на общий IgE, посев мазка с конъюнктивы на микрофлору, определение эозинофилов в соскобе с конъюнктивы, осмотр педиатра, отоларинголога, инфекциониста.

Диагноз «герпетический кератит» устанавливался на основании анамнеза, клинических данных (характерная форма инфильтрата, снижение чувствительности роговицы), лабораторных методов исследования (повышенный титр антител IgM к ВПГ, обнаружение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса в крови методом ПЦР, нарастание IgG методом парных сывороток), заключения инфекциониста.

ЦМВИ-этиология кератита устанавливалась на основании анамнеза, лабораторных методов исследования (повышенный титр антител IgM к ЦМВИ, обнаружение ДНК вируса в крови методом ПЦР, нарастание IgG методом парных сывороток), заключения инфекциониста. Характерная клиническая картина данного вида кератита в литературе не описана.

Аллергический кератит диагностировался на основании характерного анамнеза, жалоб, клинической картины (периферическое расположение инфильтрата), обнаружения эозинофилов в соскобе с конъюнктивы, повышенного уровня общего IgE, заключения педиатра, отоларинголога.

Посттравматический кератит устанавливался на основании анамнеза, клиники, отрицательных результатов лабораторных исследований.

Бактериальная этиология определялась на основании анамнеза, жалоб, клиники (инфильтрат желтоватого цвета в центральных и парацентральных отделах роговицы), положительного результата посева мазка с конъюнктивы с обнаружением патогенной микрофлоры.

Кератит невыясненной этиологии нами диагностировался при отсутствии характерных жалоб, анамнеза, клинической картины (соответствующей какому-либо виду кератита) и при отрицательных результатах лабораторных методов исследования.

Дети со всеми видами кератита, кроме аллергического (52 ребенка, 80 глаз), разделены на 2 группы, идентичные по возрасту. В группу 1 вошли 24 ребенка (38 глаз), в группу 2 — 28 детей (42 глаза). Различие между группами состояло в подходах к лечению. Дети из групп 1 и 2 получали, в зависимости от этиологии кератита, инстилляции нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), противовирусных препаратов (натуральные и рекомбинантные интерфероны, индукторы интерферона, препараты ацикловира), кератопротекторов. Дети из группы 1 получали антибактериальные препараты в форме капель (фторхинолоны 2-го и 3-го поколения, аминогликозиды), содержащие в составе консервант бензалкония хлорид. Дети из группы 2 получали данную форму антибактериальных препаратов лишь на начальной стадии лечения, при первых признаках эпителизации инфильтрата мы переходили на глазную мазь Офтоципро, содержащую ципрофлоксацин в качестве антибактериального агента и консервант метилпарагидроксибензоат. Определялось наличие эпителиопатии роговицы и конъюнктивы в группах 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаружено, что кератит локализовался в центральных и парацентральных отделах у 37 детей (58 глаз, 65,9 %)[1], на периферии — у 19 детей (30 глаз, 34,1 %)[2]. Поверхностный процесс отмечался у 39 детей на 64 глазах (72,7 %)[1], локализация в средних слоях стромы определена у 17 детей на 24 глазах (27,3 %)[1].

Результаты лабораторных исследований детей с кератитом представлены в таблице.

Анализируя таблицу, следует отметить большое число детей с наличием антител IgG к ВПГ и ЦМВИ (57,1 и 32,1 % соответственно) при сравнительно низком выявлении положительного IgM к тем же инфекциям (8,9 и 7,1 % соответственно). Число детей, у которых выявлено повышение общего IgE и антител к лямблиям, невелико. Антитела к аскаридам у обследуемых нами пациентов не выявлены.

На рисунке 1 представлена этиологическая структура кератитов у детей по данным нашего исследования. В первую очередь обращает на себя внимание невыясненная этиология кератита у 20 (35,8 %) детей, несмотря на масштабное исследование, направленное на выяснение причин кератита. Среди установленных причин кератита у 10,7 % (6 человек) — ЦМВИ-этиология, у 25 % (14) — герпетическая, у 7,1 % (4) — аллергическая, у 12,5 % (7) — бактериальная, у 8,9 % (5) причиной явилась травма глаза.

Следует отметить, что кератиты герпетической и ЦМВИ-этиологии у детей имеют длительное, торпидное течение, частые рецидивы, число которых доходит до 7–8 в год. Персистенция вышеуказанных вирусов в организме ребенка приводит к вторичному иммунодефициту, что требует дополнительного обследования и коррекции иммунного статуса для успешной терапии кератита.

В группе кератитов невыясненной этиологии также встречаются неоднократно рецидивирующие кератиты с затяжным течением.

Результаты посева мазка с конъюнктивы на микрофлору представлены следующим образом: на 58 глазах (65,7 %) микрофлора не выделена, на 17 (19,3 %) — *H. Influenza*, на 8 (9,1 %) — *S. pneumonia*, на 5 (5,7 %) — *S. aureus.*

[1] Процент определен от количества глаз.
[2] Процент определен от количества детей.

© Г.З. Галеева, А.Ю. Расческов
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Таблица. Результаты лабораторных анализов у детей с кератитом

Лабораторный показатель	IgG к ВПГ	IgM к ВПГ	IgG к ЦМВИ	IgM к ЦМВИ	Общий Ig E	Антитела к лямблиям	Антитела к аскаридам
Число детей*	32 (57,1 %)	5 (8,9 %)	18 (32,1 %)	4 (7,1 %)	4 (7,1 %)	5 (8,9 %)	–

Примечание. * – процент определен от количества детей.

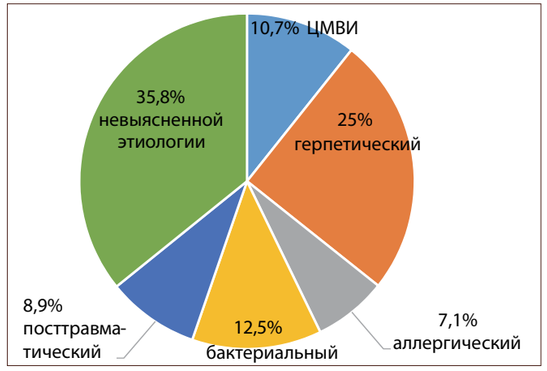


Рис. 1. Этиологическая структура кератитов у детей по данным ДРКБ Республики Татарстан, Казань.

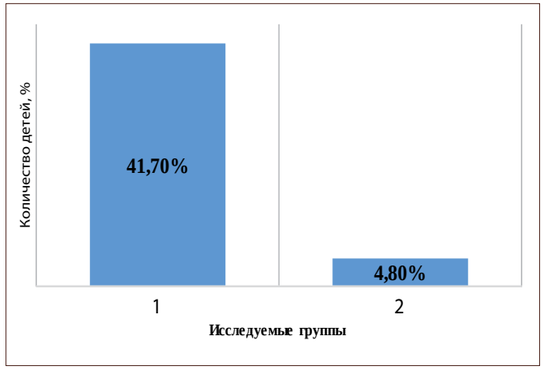


Рис. 2. Количество детей с эпителиопатией роговицы и конъюнктивы в группах 1 и 2. Процент определен от количества глаз.

Обращает на себя внимание несоответствие части наблюдаемых нами кератитов общепринятой клинической картине. В частности, у детей с, казалось бы, типичной клиникой герпетического кератита (наличие инфильтрата в форме веточки в поверхностных слоях роговицы, классической для данного кератита светобоязнью, болями в глазах) отсутствует такой патогномоничный признак, как снижение чувствительности роговицы. А лабораторные анализы в данной ситуации показывают умеренное повышение антител класса G с высокой авидностью. Инфекционист в данной ситуации не выставляет диагноз «герпес-вирусная инфекция».

Таким образом, полиморфизм проявлений, отсутствие классической клиники, наличие иммуносупрессии и неоднозначность лабораторных показателей вынуждают проводить лечение, воздействующее на различные звенья развития кератита у большинства детей.

Эти дети получают инстилляции НПВС, антибиотиков или антисептиков, противовирусных препаратов, индукторов выработки интерферона, кератопротекторов в разных комбинациях.

Несомненно, данная терапия оправдывает себя, так как позволяет достигнуть выздоровления или длительной ремиссии при рецидивирующем течении кератита. Однако у нее есть и другая сторона. Неокрепший организм ребенка, особенно раннего возраста, и незрелость местных защитных барьеров в сочетании с частым и длительным закапыванием капель, в состав которых входят консерванты, приводят к развитию эпителиопатии роговицы и конъюнктивы на финальной стадии лечения после эпителизации роговицы и рассасывания инфильтрата у части наблюдаемых нами детей.

Количество детей с эпителиопатией роговицы и конъюнктивы в группах 1 и 2 представлено на рисунке 2.

Следует отметить, что в группе 2 количество глаз с эпителиопатией роговицы и конъюнктивы гораздо ниже (у 2 детей на 2 глазах, 4,8 %), чем в группе 1 (у 10 детей на 18 глазах, 41,7 %).

Для предупреждения и борьбы с эпителиопатией в комплексном лечении кератита у детей в качестве антимикробного агента мы применяли глазную мазь Офтоципро. Наш выбор обоснован следующим. Данная мазь имеет действующее вещество ципрофлоксацин — фторхинолон 2-го поколения. Фторхинолоны являются наиболее перспективными антибактериальными препаратами в современной офтальмологии, так как имеют широкий спектр антимикробного действия и сложный механизм (по сравнению с другими группами антибиотиков) развития лекарственной устойчивости к ним. Добавление в мазевую основу ланолина обеспечивает хорошую смачиваемость мази слезной жидкостью и фиксирование мази на конъюнктиве и роговице глаза. Консервант, входящий в состав мази, — метилпарагидроксибензоат — является менее токсичным для клеток эпителия роговицы и конъюнктивы по сравнению с бензалкония гидрохлоридом, входящим в состав глазных капель [3]. Кроме того, мазь дольше удерживается в конъюнктивальной полости и требует меньшей по сравнению с каплями кратности инстилляций.

ВЫВОДЫ

У большинства детей (35,8 %) этиологию кератита установить не удалось. Среди случаев установленной этиологии 25 % составляют герпетические кератиты, 12,5 % — бактериальные, 10,7 % — ЦМВИ-этиологии, 8,9 % — посттравматические, 7,1 % — аллергические.

Клинически воспаление роговицы у детей представлено преимущественно в форме поверхностного (69,9 %) центрального (72,7 %) кератита.

Эпителиопатия роговицы и конъюнктивы в ответ на инстилляцию глазных капель, содержащих в составе консервант бензалкония хлорид, в финальной стадии лечения кератита возникает в 41,7 %.

Применение глазной мази Офтоципро в комплексном лечении кератита у детей позволяет значительно снизить количество случаев эпителиопатии — до 4,8 % благодаря длительной фиксации мази на роговице, что позволяет уменьшить число инстилляций, а также хорошей смачиваемости мази слезной жидкостью и использованию в качестве консерванта метилпарагидроксибензоата, который является менее токсичным для эпителиальных структур глаза, чем бензалкония хлорид.

Литература

1. *Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В.* Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. Consilium medicum. Приложение Педиатрия. 2006; 8(1): 13–8.
2. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И.* Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009.
3. Патент РФ № 2317810 «Состав и способ получения глазной мази ципрофлоксацина» ЗАО «Татхимфармпрепараты» от 27.07.2006.

Oftocipro Eye Ointment in the Combined Treatment of Keratitis in Children

G.Z. Galeeva[1,2], A.Yu. Raschеskov[2]

[1] Kazan State Medical University, Russia
[2] Children Tatarstan Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia
guzel-@list.ru

The paper provides a detailed characterization of the etiological structure and variability of the clinical forms of keratitis in infants. In 35 % of cases, the etiology of keratitis could not be determined, which requires combined therapy and a more careful approach to the choice of antibacterial drugs. For this reason, the effect of preservatives of eye drop forms of modern antibacterial drugs on the corneal epithelium was studied. Advantages of using modern ointment forms on the basis of lanolin and the preservative nipagin (methyl parahydroxybenzoate) for the treatment of keratitis were demonstrated.

Keywords: keratitis, etiology structure, infants, corneal epitheliopathy, eye drop preservatives.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 38–41

References

1. *Yartsev M.N., Yakovleva K.P., Plakhtienko M.V.* Immune insufficiently and frequently ill children. Consilium medicum. Suppl. Pediatrija. 2006; 8 (1): 13–8 (in Russian).
2. *Romantsov M.G., Ershov F.I.* Frequently ill children: modern pharmacotherapy. Guidelines for physicians. Moscow: GEOTAR-Media. 2009 (in Russian).
3. Patent RF № 2317810, 27.07.2006 “Composition and technique for the obtaining of Ciprofloxacin eye ointment. ZAO “Tatkhim-farmpreparaty” (in Russian).

Адрес для корреспонденции: Республика Татарстан, 420138 г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140. «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан
guzel-@list.ru

Амиодарон-индуцированная оптическая нейропатия: клинические случаи

А.А. Казарян, Л.В. Обвинцева, О.А. Лебенкова, А.С. Барсегян

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва

Диагностированы и описаны 2 клинических случая амиодарон-индуцированной оптической нейропатии (АИОН) с необратимой потерей зрительных функций, развившейся у пациентов на фоне приема амиодарона (торговое навание — кордарон). Диагностика АИОН в обычной практике врача-офтальмолога является сложной задачей из-за редкой встречаемости данной патологии, очень схожей клинической картины с передней ишемической нейропатией и отсутствия достаточной информированности врачей о побочных эффектах препарата. Представлен обзор по данной проблеме, и впервые дано подробное описание морфофункциональных изменений при этом заболевании.

Ключевые слова: амиодарон, кордарон, оптическая нейропатия.

Российский офтальмологический журнал 2015; 4: 43–53

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире и в России в том числе. Использование антиаритмических препаратов за прошедшие годы значительно снизило смертность от сердечных заболеваний. Амиодарон является эффективным антиаритмическим препаратом III класса (ингибитор реполяризации), обладающим антиангинальным, коронародилатирующим, альфа- и бета-адреноблокирующим и гипотензивным действием.

Амиодарон, синтезированный в 1960 г. в Бельгии, первоначально использовался как антиангинальный препарат, обладающий выраженным вазодилатирующим действием. В 1968 г. R. Charlier и соавт. [1] выявили, что этот препарат имеет еще антиаритмические свойства. В этом качестве амиодарон быстро распространился по всему миру. В настоящее время амиодарон занимает первое место по частоте применения у больных с нарушениями ритма сердца, что обусловлено высокой антиаритмической эффективностью данного препарата, при минимальных показателях аритмогенности в сравнении с другими средствами [2, 3]. На сегодняшний день при необходимости назначения антиаритмической терапии свой выбор в пользу амиодарона делают 24,1 % врачей в США, 34,5 % — в Европе и 73,8 % — в Латинской Америке [4].

По своей химической структуре амиодарон является йодированным производным бензофурана, активно связывается как с белками, так и с липидами. Каждая доза амиодарона (200 мг) содержит 75 мг йода. Препарат выпускается как в виде таблеток, так и в виде раствора для внутривенного введения.

Фармакокинетика. Амиодарон при приеме внутрь медленно и не полностью (35–65 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте и только 50 % от принимаемой дозы попадает в системное кровообращение. Несмотря на то, что максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 3–7 ч после приема, основной антиаритмический эффект достигается через 1–3 недели. Скорость и доза всасывания препарата увеличиваются, если он принимается вместе с жирной пищей. Прием препарата вместе с пищей в 4 раза увеличивает его концентрацию в крови и на 40 % ускоряет повышение его концентрации до максимального уровня. В плазме крови амиодарон на 96 % связан с белками.

Биодоступность амиодарона после перорального приема составляет 30–80 %. В организме человека амиодарон превращается в активные йодсодержащие метаболиты. Из них единственным известным является диэтиламиодарон, обладающий антиаритмической активностью, присущей амиодарону. Только 36 % йода, содержащегося в плазме крови, приходится на амиодарон и диэтиламиодарон, остальные 64 % — на неидентифицированные метаболиты

© А.А. Казарян, Л.В. Обвинцева, О.А. Лебенкова, А.С. Барсегян
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва

препарата [2]. Экспериментальные исследования на животных [5] показали, что амиодарон является клеточным токсином.

Благодаря своим амфифильным свойствам препарат быстро распределяется по всем тканям и органам. Как и другие катионоактивные амфифильные соединения, амиодарон препятствует движению фосфолипидов через внутриклеточные мембраны, что приводит к повышению концентрации безвозвратно связанных с фосфолипидами препарата в таких богатых мембранами структурах, как лизосомы [2]. Он также ингибирует лизосомальную фосфолипазу, что приводит к накоплению амиодарон-липидных комплексов в виде внутрицитоплазматических ламеллярных включений [6, 7]. Амиодарон в больших количествах накапливается в печени, легких, коже, жировой ткани и других органах.

Наибольшая концентрация амиодарона наблюдается в жировой ткани, а также в органах с повышенным кровоснабжением — легких, печени, миокарде, лимфатических узлах, щитовидной железе, головном мозге. Концентрация амиодарона в миокарде в 10–50 раз выше, чем в плазме крови.

Терапевтическая концентрация амиодарона в плазме крови варьирует в широких пределах. Длительный прием амиодарона создает тканевое депо препарата [8]. Его медленное накопление в тканях требует длительного (до нескольких месяцев) периода насыщения до достижения равновесного состояния. Концентрация 0,6–2,8 мкг/мл обнаруживается у пациентов, принимающих амиодарон длительное время. Рецидивы нарушений сердечного ритма наблюдаются у пациентов, у которых концентрация амиодарона не превышает 1,0 мкг/мл, а токсические побочные эффекты чаще возникают при концентрации препарата более 2,5 мкг/мл (инструкция препарата).

Основной путь элиминации амиодарона — печеночная экскреция. Препарат практически не выводится почками, что делает возможным его применение у больных с почечной недостаточностью.

Характерной особенностью препарата является длительный период полувыведения. Для амиодарона он колеблется от 35 до 68 дней, диэтиламиодарона — от 31 до 110, других йодсодержащих метаболитов — от 57 до 160 дней.

Антиаритмический эффект амиодарона обусловлен его разносторонним действием на де- и реполяризацию миокарда. Его главным эффектом является блокирование каналов ионов K^+. Но одновременно он может блокировать каналы натрия и кальция, а также бета- и альфа-адренергические рецепторы.

Несмотря на такое разностороннее действие препарата, клиническое применение амиодарона лимитировано рефрактерными желудочковыми аритмиями из-за высокого риска развития тяжелых побочных эффектов, вплоть до летального исхода [9].

Назначение низких доз амиодарона (200–300 мг/день) позволяет безопасно и эффективно рекомендовать препарат при фибрилляции или трепетании предсердий. Однако, как будет описано ниже, даже низкие дозы амиодарона могут иметь побочные эффекты на легкие, щитовидную железу, нервную ткань, кожу, орган зрения. Многие из этих эффектов развиваются вследствие кумуляции амиодарона в пораженных тканях при длительном пероральном применении и не встречаются при кратковременном в/в введении. Согласно Методическим рекомендациям по применению амиодарона Северо-Американского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии, опубликованным в 2000 г. [10], частота побочных эффектов от применения амиодарона в течение первого года его применения составляет 15 %, а при длительном применении — 50 %. Побочные эффекты развиваются со стороны легких («амиодароновое легкое», фосфолипидоз легких [11]), щитовидной железы (дисфункция щитовидной железы в виде гипо- и гипертиреоидизма [12]), сердца (синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада [10]). Амиодарон имеет также гепатотоксический эффект, проявляющийся в 25 % случаев повышением уровня сывороточных аминотрансфераз, в 3 % случаев — симптоматическим гепатитом, возможно циррозом [13].

Нейротоксический эффект амиодарона проявляется сенсомоторной полинейропатией, тремором, атаксией, миопатией, дисфункцией базальных ганглиев, энцефалопатией, псевдотумором головного мозга.

Токсическое влияние на ткани органа зрения проявляется поражением роговицы и зрительного нерва. С помощью электронной микроскопии обнаружены лизосомоподобные внутрицитоплазматические мембранные ламеллярные тельца в экстраокулярных мышцах, в роговице (в эпителии, строме и эндотелии), конъюнктиве, эпителии хрусталика, сосудистой оболочке, сетчатке (особенно в пигментном эпителии сетчатки, ганглиозных клетках), в широких аксонах зрительного нерва, в эндотелии всех глазных сосудов [14–16].

Поражение роговицы. Амиодарон выделяется слезной железой и аккумулируется на поверхности роговицы, что является причиной появления роговичных микродепозитов. Они выявляются при исследовании с помощью щелевой лампы в виде коричневатых вихреобразных завитков и описаны как «кошачьи усы». Амиодароновая, или «мутавчатая» кератопатия встречается почти у 100 % больных, принимающих амиодарон [16–18].

Формирование микродепозитов является дозозависимым и обратимым процессом: в течение 7 мес. после отмены амиодарона изменения роговицы исчезают [17]. Роговичные микродепозиты не снижают остроты зрения, однако могут быть причиной появления таких глазных симптомов, как зрительный ореол (halo — цветовые круги вокруг источника света), особенно ночью, фотофобии, затуманивание зрения, что, по данным более ранних исследований, встречается в 6 % случаев [17], в то время как согласно данным более позднего метаанализа клинических исследований по хроническому приему низких доз амиодарона (суточная доза 150–330 мг) — всего в 1,5 % [12]. Появление роговичных микродепозитов не является причиной прекращения приема амиодарона, если зрительные функции не снижаются [16, 17].

Оптическая нейропатия. Амиодарон может быть причиной развития монолатеральной или чаще билатеральной оптической нейропатии [16, 19]. Амиодарон-индуцированная оптическая нейропатия (АИОН), впервые описанная в 1987 г. [20], развивается после длительного приема препарата — в течение 10 лет [16]. Клиническая картина АИОН достаточно вариабельна [21], что может быть причиной диагностических ошибок. Она чаще проявляется выраженным отеком диска зрительного нерва (ДЗН), перипапиллярной геморрагией, в редких случаях протекает без офтальмоскопических симптомов [22–24].

Снижение зрительных функций при АИОН варьируется от умеренной и обратимой дисфункции зрительного нерва до тяжелых и безвозвратных потерь зрения. Были предприняты большие усилия для выявления характерных клинических симптомов, функциональных параметров и специфических сывороточных биомаркеров для диагностики, мониторинга и прогнозирования развития амиодароновой токсичности [19, 25, 26]. У пациентов, принимающих амиодарон, имеются сосудистые факторы риска, часто приводящие к развитию передней ишемической нейропатии (ПИН), по клинической картине схожей с АИОН. Дифференциация между этими двумя нейропатиями затруднена, и, следовательно, назначение адекватной терапии достаточно сложно [27].

По мнению L. Johnson и соавт. [28], индуцированная амиодароном нейропатия может проявляться в 5 разных клинических формах: нейропатия, развивающаяся бессимптомно (43 %) и остро (28 %), ретробульбарная (13 %), с повышением внутричерепного давления (8 %) и медленно прогрессирующая нейропатия (8 %). В отличие от остроты зрения, потеря полей зрения необратима, несмотря на прекращение приема амиодарона. Отек ДЗН постепенно переходит в его бледность, т. е. развивается атрофия зрительного нерва [28–30]. Однако есть сообщения, что после прекращения приема амиодарона у пациентов не только улучшается острота зрения и восстанавливается цветовосприятие, но и расширяется поле зрения, но, в отличие от типичной ПИН, улучшение зрительных функций происходит очень медленно, а расширение полей зрения — незначительное [19, 23]. Отек ДЗН рассасывается значительно медленнее, чем при ПИН, — в течение месяцев [19]. Предполагается, что причиной этому являются ультраструктурные изменения зрительного нерва.

При проведении дифференциальной диагностики между АИОН и ПИН необходимо обратить внимание на следующие факторы: межполовое распределение, офтальмоскопическая картина ДЗН, продолжительность отека ДЗН. АИОН чаще встречается у мужчин, в то время как ПИН — у обоих полов с одинаковой частотой. ПИН начинается остро с внезапной потери зрительных функций, в то время как АИОН имеет затяжное начало. ПИН протекает монолатерально, АИОН — чаще билатерально (2/3 случаев) [19, 28]. Отек ДЗН при ПИН рассасывается в течение недель, в то время как при АИОН — 3 мес. ПИН часто встречается у больных с маленькой экскавацией ДЗН, а для развития АИОН размер экскавации не имеет значения [28, 31].

Динамика зрительных функций у больных с АИОН разная: 1) одни больные отмечают улучшение зрительных функций после прекращения приема препарата [23]; 2) у других больных улучшение зрительных функций наблюдается даже без прекращения приема лекарства [20]; 3) у некоторых пациентов с асимптомным течением отека ДЗН отмечается ухудшение зрительных функций и прогрессирование нейропатии даже после прекращения приема препарата [23, 30, 32]. Это схоже с обычной ПИН, когда ухудшению зрительных функций за несколько недель или месяцев предшествует асимптомный отек ДЗН [33].

В опубликованной в 2012 г. статье приведен анализ 296 публикаций, инициированных Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FDA-AERS) с участием большого количества авторов и организаций [34], который показал, что ухудшение зрительных функций при АИОН наступает в среднем через 9 мес. после начала приема амиодарона. Затяжное начало АИОН встречается у 44 % больных, у 1/3 АИОН течет асимптомно. Отек ДЗН встречается в 85 % случаев, после прекращения приема амиодарона улучшение зрительных функций отмечается в 58 %, в 21 % случаев нет изменений, в 21 %, несмотря на отмену препарата, продолжается ухудшение зрительных функций.

Патофизиология АИОН окончательно не выяснена. Предполагается, что развитие этого заболевания имеет многофакторный характер. Ультраструктурные изменения зрительного нерва при АИОН идентичны изменениям, наблюдаемым при амиодарон-ассоциированной периферической нейропатии. У пациентов, получавших амиодарон без зрительных нарушений, в крупных аксонах зрительного нерва обнаружены ламеллярные включения (амиодарон-липидные включения) без демиелинизации и потери аксонов [35]. Идентичные изменения выявлены в аксоплазме Шванновских клеток периферических нервов — при амиодарон-ассоциированной периферической нейропатии [36]. Такие же ламеллярные включения обнаружены в глиальных клетках экспериментальных мышей, получавших амиодарон [37].

Внутринейрональная аккумуляция этих включений может привести или к прямому отеку аксонов зрительного нерва, или к вторичному нарушению аксонального транспорта. Любой из этих процессов может вызвать отек ДЗН. Это, по мнению авторов, является амиодарон-индуцированным липидозом [35]. Связанные с мембраной внутрицитоплазматические ламеллярные тела, сходные (intracytoplasmic membrane-bound lamellar bodies similar to myelin) с миелином, выявлены в разных структурах глаза: в эпителии и эндотелии роговицы, конъюнктиве, склере, хрусталике, цилиарном теле, хориоидее, сетчатке [38].

Тактика ведения больных, принимающих амиодарон. M. Murphy и J. Murphy [39] четко представили тактику ведения пациентов с разной степенью поражения зрительных нервов при АИОН, сопровождающегося нарушением зрительных функций или без таковых.

Скрининг. Пациентам, принимающим амиодарон, рекомендуется проходить ежегодный офтальмологический скрининг [39].

Какова тактика ведения пациентов, у которых выявляется асимптомный отек ДЗН без изменения зрительных функций? Асимптомный отек ДЗН у больных, принимающих амиодарон, самостоятельно резорбируется, не вызывая нарушения зрительных функций, но у 1/3 больных развивается картина ПИН. Y. Almog и M. Goldstein [40] исследовали таких пациентов без симптомов дисфункции зрительного нерва: в течение 16,8 недели из 23 пациентов в 9 глазах асимптомный отек ДЗН прогрессировал и развилась картина ПИН; в 16 глазах отек ДЗН регрессировал в течение 15,5 недели без потери зрительных функций.

Какова тактика ведения тех больных, у которых в парном глазу имеется ПИН, а в другом — асимптомный отек ДЗН? Считается, что прекращение приема лекарственного препарата недостаточно защищает зрительный нерв, так как оптическая нейропатия прогрессирует в течение месяца после прекращения приема препарата [32]. Следовательно, прекращение приема препарата не обладает достаточным защитным эффектом.

Наконец, *какова должна быть тактика ведения пациентов с двухсторонней оптической нейропатией на фоне приема амиодарона?* Ответ неясен, так как после прекращения приема лекарства у одних пациентов отмечается улучшение, а у других — ухудшение зрительных функций. Несмотря на все вышесказанное, при выявлении асимптомного отека ДЗН или оптической нейропатии у больных, принимающих амиодарон, офтальмологам нужно быть очень осторожными и внимательными в определении этиологии и связи этих изменений с приемом амиодарона, а также в рекомендации отмены приема препарата, так как иногда отмена приема препарата может быть фатальной для пациента [39].

Поиск данных в базе Medline/Pubmed, Рунете, отечественной периодике показал, что в зарубежной литературе опубликовано 80 статьей с описанием АИОН, из них только в 2 статьях [41, 42] описаны данные оптической когерентной томографии (ОКТ) — толщина слоя нервных волокон сетчатки и только в одной — данные зрительно вызванных корковых потенциалов [43]. Ни в одной статье не приведены подробные данные ОКТ, изменения сетчатки и зрительного нерва, а также данные электроретинографии (ЭРГ). В отечественной литературе найдены только 2 статьи [44, 45], посвященные амиодароновой кератопатии, и ни одной — АИОН. Таким образом, актуальность проблемы обусловлена редкой встречаемостью/выявляемостью АИОН, отсутствием осведомленности практикующих офтальмологов по этому вопросу, полным отсутствием каких-либо наблюдений в отечественной офтальмологической литературе, исключая официальные инструкции к препарату. Актуальность темы продиктована в том числе достаточно широким применением амиодарона в медицине, а также необратимостью и фатальным нарушением зрительных функций даже после отмены приема препарата.

ЦЕЛЬ работы — описать клинические проявления, течение заболевания и исход впервые зарегистрированных в России двух случаев оптической нейропатии, развившихся на фоне приема амиодарона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Кроме стандартного офтальмологического осмотра (визометрия, тонометрия, офтальмоскопия, периметрия), пациентам проводилась ОКТ сетчатки и зрительного нерва (Optovue RTVue-100 FD-OCT) и электроретинография (ЭРГ, МБН, Россия). ОКТ ДЗН и сетчатки включала определение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), толщины комплекса ганглиозных клеток (КГК) с объемом глобальных и фокальных потерь, исследование толщины наружных и внутренних слоев сетчатки; на электроретинографе регистрировалась общая ЭРГ, макулярная ЭРГ на красный, зеленый и синий стимулы, осцилляторные потенциалы (ОП), ритмическая 30 Гц ЭРГ, паттерн ЭРГ, зрительные вызванные потенциалы (ЗВП).

Случай 1. Пациент Р., 70 лет, в январе 2013 г. обратился за консультацией в ФНКЦ с жалобами на снижение остроты зрения и нарушение цветовосприятия обоих глаз.

При осмотре острота зрения OD = 0,06 sph-1,0 cyl-0,5ax 90 = 0,1, OS = счет пальцев с 20 см, внутриглазное давление в пределах нормы, биомикроскопия переднего отрезка глаза выявила вихреподобные субэпителиальные помутнения роговицы обоих глаз, относительный афферентный зрачковый дефект слева.

Из сопутствующих заболеваний имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь III ст., риск 3, пароксизмальная желудочковая тахикардия, в связи с чем принимал амиодарон с января 2012 г. по ноябрь 2012 г. в суточной дозе 200 мг. В 2014 г. проведена радиочастотная катетерная абляция эктопического очага.

Зрение снижалось постепенно, начиная с апреля 2012 г. по июнь 2012 г., когда пациент обратился к офтальмологу одной из московских клиник. По данным обследования, острота зрения OD = 0,01 н/к, OS = движение руки у лица; диагноз: «OU застойные ДЗН». Пациент был обследован: МРТ-исследование артерий головного мозга от 26.06.2012: МРА-картина варианта развития виллизиева круга в виде неслияния позвоночных артерий; значительное сужение просвета, снижение кровотока, извитость V4-сегмента левой позвоночной артерии; снижение кровотока и сужение просвета по обеим задним соединительным артериям. МР-признаки атеросклеротических

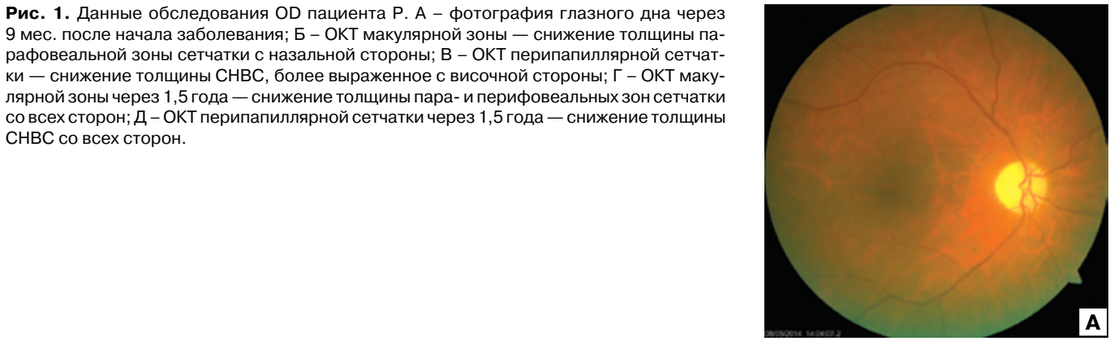
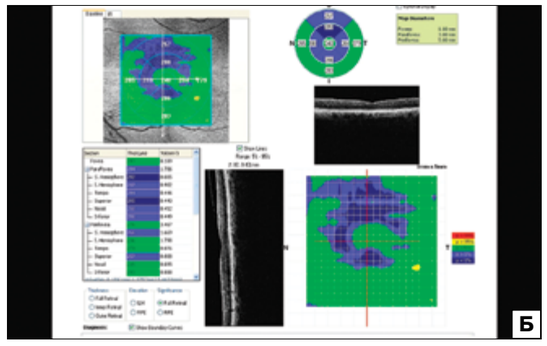
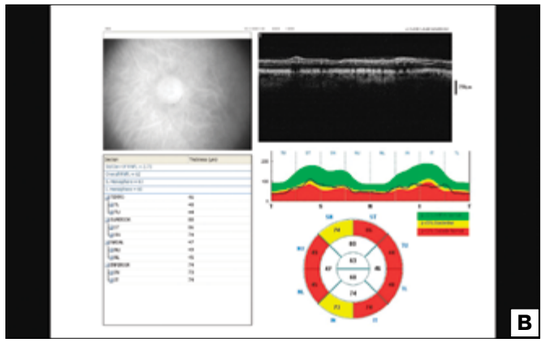


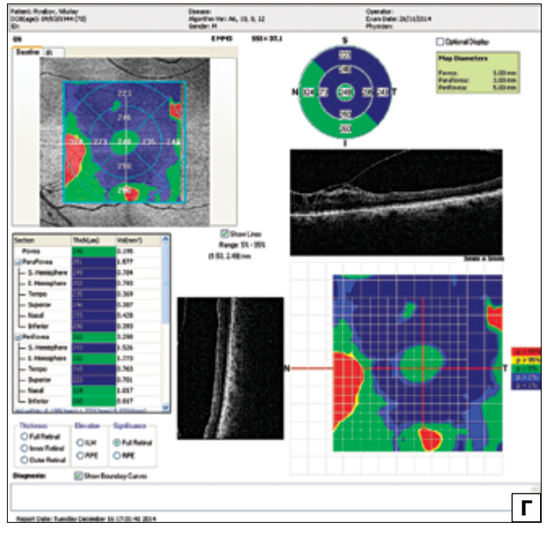
Рис. 1. Данные обследования OD пациента Р. А – фотография глазного дна через 9 мес. после начала заболевания; Б – ОКТ макулярной зоны — снижение толщины парафовеальной зоны сетчатки с назальной стороны; В – ОКТ перипапиллярной сетчатки — снижение толщины СНВС, более выраженное с височной стороны; Г – ОКТ макулярной зоны через 1,5 года — снижение толщины пара- и перифовеальных зон сетчатки со всех сторон; Д – ОКТ перипапиллярной сетчатки через 1,5 года — снижение толщины СНВС со всех сторон.

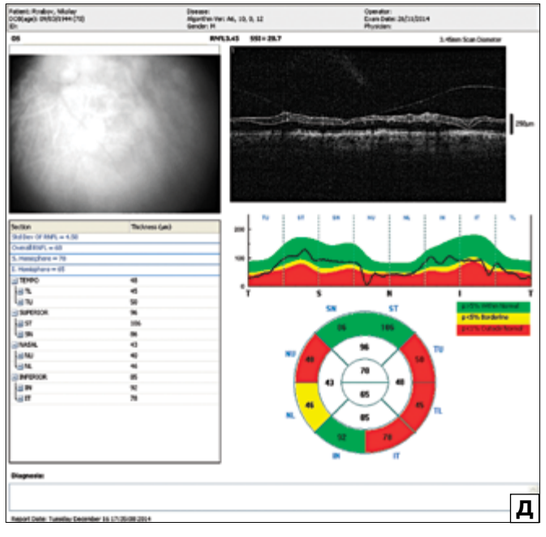
изменений артерий головного мозга. В неврологическом стационаре пациенту проводилось лечение, включающее в себя дегидратацию и препараты, улучшающие микроциркуляцию. Однако зрительные функции оставались прежними. Со слов пациента, в сентябре 2012 г. был отменен прием амиодарона, после чего частично восстановилось красно-зеленое цветовосприятие и улучшились зрительные функции. Однако в ноябре 2012 г. кардиологом опять назначен амиодарон в суточной дозе 200 мг. Так как пациент к нам обратился лишь спустя 9 мес. после начала заболевания и нескольких курсов лечения в московских клиниках, офтальмоскопическая картина глазного дна соответствовала только отдаленной картине заболевания, а именно атрофии зрительных нервов (рис. 1, А; 2, А).

Рис. 2. Данные обследования OS пациента Р. А – фотография глазного дна через 9 мес. после начала заболевания; Б – ОКТ макулярной зоны — снижение толщины пара- и перифовеальной зон сетчатки; В – ОКТ перипапиллярной сетчатки — снижение толщины СНВС, почти со всех сторон; Г – ОКТ макулярной зоны через 1,5 года — снижение толщины пара- и перифовеальных зон сетчатки со всех сторон; Д – ОКТ перипапиллярной сетчатки через 1,5 года — снижение толщины СНВС со всех сторон. В трех секторах карта толщины СНВС показывает ложно нормальную толщину из-за витреоретинального тракционного синдрома.









Данные аппаратных исследований: 1) периметрия обоих глаз показала тотальное снижение светочувствительности; 2) ОКТ демонстрировала снижение толщины сетчатки (284 мкм) со всех сторон в парафовеальной зоне левого глаза (рис. 2, Б), в то время как справа — только с носовой стороны (рис. 1, Б); увеличение объема фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС): FLV — OD/OS 11,1/10,6, GLV — 16,6/24,3; снижение перипапиллярной толщины СНВС — OD/OS 64/62 мкм (рис. 1, В, 2, В); 3) анализ данных ЗВП выявил отсутствие идентифицируемого компонента N75, значительное снижение амплитуды Р100 обоих глаз — OD/OS 4,1/2,9 мкВ; 4) ЭРГ-исследование выявило снижение амплитуды b-волны общей ЭРГ (OD/OS — 255/287мкВ), b-волны макулярной ЭРГ на красный стимул (OD — 8,7 мкВт, OS — не регистрируется), снижение индекса ОП (OD/OS 6,67/3,1). Макулярная ЭРГ на зеленый и синий стимулы, а также паттерн ЭРГ (ПЭРГ) у пациента не регистрировались.

Острота зрения через 1,5 года не изменилась, однако ОКТ показала выраженное снижение толщины сетчатки макулярной зоны (рис. 1, Г, 2, Г), КГК, СНВС обоих глаз (рис. 1, Д, 2, Д), что свидетельствует о прогрессировании атрофических процессов в сетчатке и в ДЗН.

Случай 2. Пациент К., 58 лет, 14.08.2014 обратился в нашу клинику с жалобами на снижение остроты зрения и нарушение цветовосприятия левого глаза. При осмотре острота зрения OD — 1,0, OS — 0,1 эксцентрично н/к. Данные экзоофтальмометрии: OD — 16 мм, OS — 20 мм. Биомикроскопия роговицы выявила вихреподобные субэпителиальные помутнения. Глазное дно: ДЗН справа — бледно-розовой окраски, слева — бледный с четкими границами. В остальном глазное дно соответствовало возрастной норме (рис. 3, А).

Сопутствующие заболевания: ИБС, пароксизмальная форма типичного трепетания предсердий. Операция — радиочастотная абляция типичного трепетания предсердий от 2012 г. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3.6. Кордарон-индуцированный тиреотоксикоз тип 2. С 2008 по 2012 г. периодические приступы фибрилляций предсердий, которые были купированы приемом амиодарона. В ноябре 2012 г. выполнена радиочастотная абляция типичного трепетания предсердий, после чего постоянно принимал амиодарон по 200 мг с уменьшением дозы до 100 мг/сут. С мая 2014 г. заметил снижение зрительных функций левого глаза, в связи с чем обратился к офтальмологу: диагностирован застойный диск и проведено дегидратирующее и противоотечное лечение (в выписке не указано, какими препаратами) без улучшения зрительных функций. С июня 2014 г. увеличена суточная доза препарата до 400 мг. На фоне приема указанной дозы у больного развился амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, в связи с чем препарат был полностью отменен.

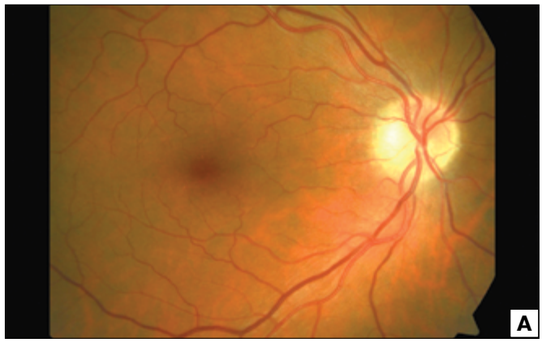
Данные аппаратных исследований: 1) периметрия (компьютерный периметр «Хамфри 30-2») выявила среднее отклонение от возрастной нормы (MD): OD — 2,81 DB, OS — 21,98 DB (рис. 3, А; 3, Б; 4, А; 4, Б); 2) ОКТ показала снижение толщины сетчатки в парафовеальной (OD/OS 314/265 мкм) и перифовеальной (OD/OS 284/251 мкм) зонах левого глаза (рис. 3, В; 4, В); увеличение объема фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь комплекса ГКС OS (рис. 3, Г; 4, Г): FLV — OD/OS 0,0018/9,02, GLV — OD/OS 3,5/25,6; снижение перипапиллярной толщины СНВС: OD/OS 111/69 мкм (рис. 3, Д; 4, Д); 3) ЗВП удалось регистрировать только с правой стороны (в пределах нормы); слева идентифицируемые компоненты не были регистрированы; 4) ЭРГ-исследование показало снижение амплитуды b-волны макулярной ЭРГ на красный стимул (OD — 13 мкВт, OS — 8,3 мкВт), снижение амплитуды N95 ПЭРГ (OD/OS 4,56/1,15). Макулярная ЭРГ на зеленый и синий стимулы была в пределах нормы.

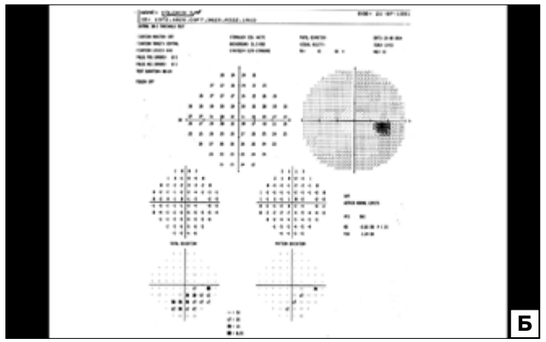
ОБСУЖДЕНИЕ

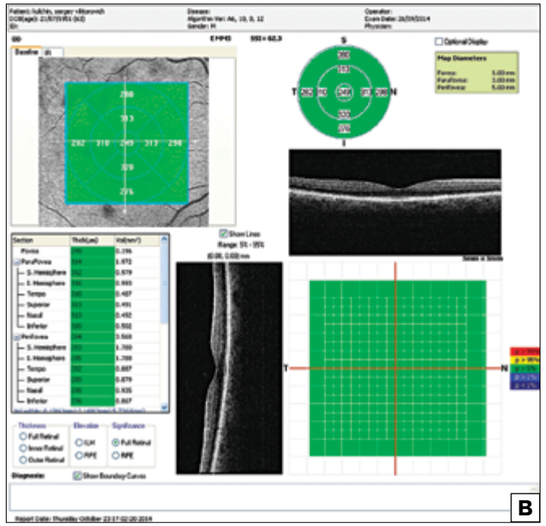
Нами описаны 2 случая развития нейропатии с последующей атрофией зрительного нерва на фоне приема амиодарона. Больные обращались к нам, к сожалению, в одном случае через 2–3 мес., в другом — через 9 мес. после начала заболевания (после нескольких этапов диагностики и лечения в разных клиниках). В момент осмотра нами офтальмоскопическая картина глазного дна соответствовала только частичной атрофии зрительного нерва. О наличии отека ДЗН и перипапиллярной сетчатки свидетельствовали выписки из других клиник.

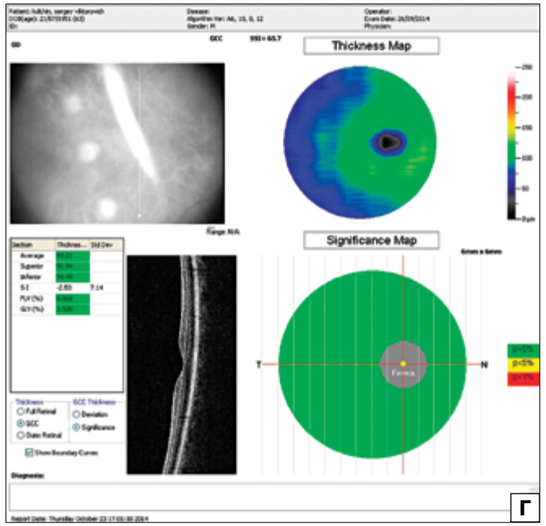
В литературе нами найдено немного работ, касающихся электрофизиологических методов диагностики и мониторинга АИОН. Изменения проявляются разными ЭРГ-симптомами: удлинением латентности ЗВП через 10 мес. после начала приема амиодарона с восстановлением нормы через 8 мес. после отмены препарата; снижением остроты зрения и амплитуды ЗВП через 7 лет после начала приема амиодарона с последующим восстановлением остроты зрения после отмены препарата (в статье нет информации о динамике ЗВП) [32]. Есть наблюдения даже асимптомного изменения ЗВП: удлинение латентности и снижение амплитуды у больных, принимающих амиодарон, со средней суточной дозой 172 мг. Причем корреляция между степенью АИОН и продолжительностью приема препарата не выявлена [43].

Литературные данные, касающиеся истончения сетчатки макулярной зоны и СНВС и, следовательно, потери аксонов, противоречивы. V. Purvin и соавт. [21] и A. Mansour и соавт. [35] не выявили потерю аксонов при АИОН, в то время как G. Van Elmbt









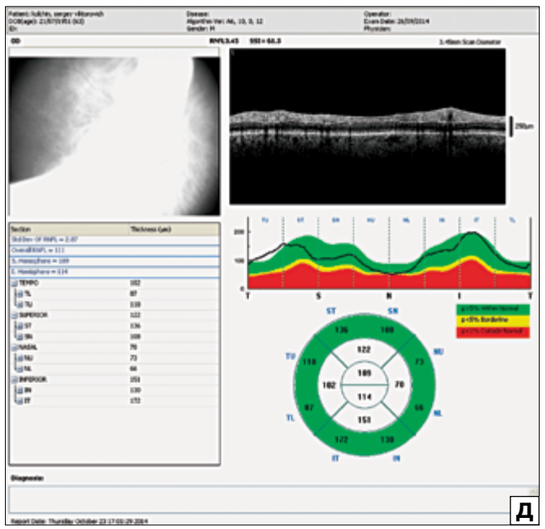
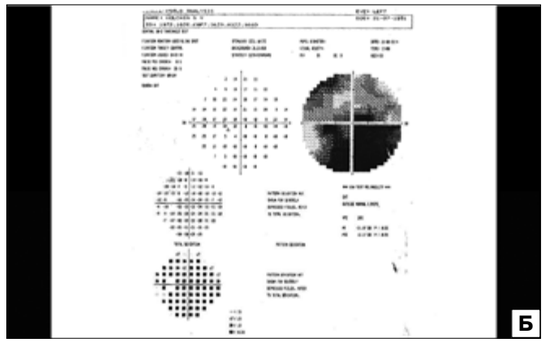
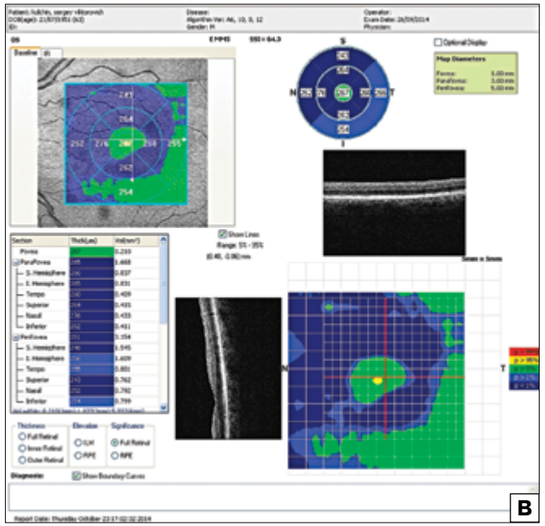
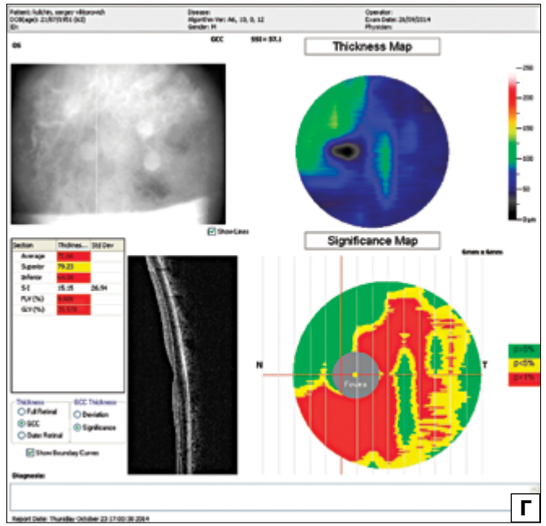


Рис. 3. Данные обследования OD пациента К. А – фотография глазного дна здорового глаза; Б – периметрия — единичные парацентральные относительные скотомы; В – ОКТ макулярной зоны — толщина сетчатки в пределах нормы; Г – ОКТ. Толщина комплекса ГКС в пределах нормы; Д – ОКТ перипапиллярной сетчатки — толщина СНВС в пределах нормы.







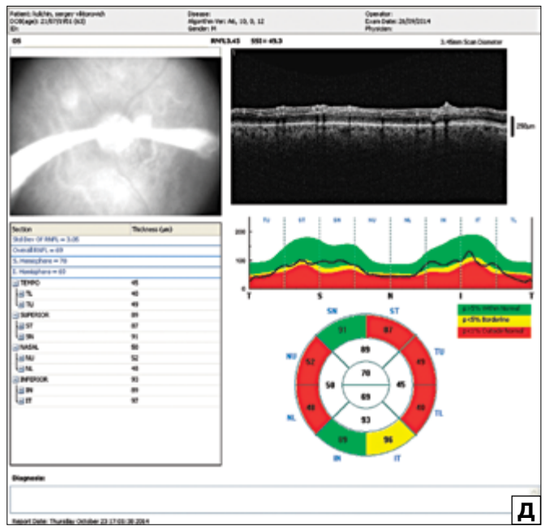


Рис. 4. Данные обследования OS пациента К. А – фотография глазного дна через 3 мес. после начала заболевания; Б – периметрия — выраженное снижение светочувствительности; В – ОКТ макулярной зоны — снижение толщины пара- и перифовеальных зон сетчатки со всех сторон; Г – ОКТ.Толщина комплекса ГКС снижена; Д – ОКТ перипапиллярной сетчатки — выраженное снижение толщины СНВС.

и соавт. [41] отмечали атрофические изменения ДЗН после рассасывания его отека, а K. Sühs и соавт. [46] — истончение СНВС после рассасывания кратковременного отека ДЗН.

Полученные нами данные по СНВС после рассасывания отека ДЗН коррелируют с данными A. Martínez-López-Portillo и соавт. [42]. В наших наблюдениях в стадии развития атрофии зрительного нерва у больных выявлено истончение не только перипапиллярного СНВС, но и внутренних слоев макулярной зоны, снижение амплитудных показателей ЭРГ и отсутствие идентифицируемых компонентов ЗВП без удлинения латентности, в отличие от других авторов, регистрирующих ЗВП при данной патологии. Все эти изменения свидетельствуют о достаточно распространенном поражении внутренних слоев сетчатки. В нашем наблюдении интересным является прогрессирование истончения внутренних слоев сетчатки через 1,5 года без дальнейшего ухудшения остроты зрения. Однако для глубокого анализа патологического процесса в динамике необходимо большее количество наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные, предъявляющие какие-либо жалобы со стороны органа зрения, должны обследоваться у офтальмолога до начала приема амиодарона. Больные, принимающие данный препарат, должны проходить ежегодный осмотр офтальмолога, а больные, которым был отменен амиодарон из-за возникших проблем со зрительными функциями, должны проходить ежегодный осмотр офтальмолога ввиду прогрессирования атрофических изменений сетчатки даже после отмены препарата.

Литература/References

1. *Charlier R., Deltour G., Baudine A., Chaillet F.* Pharmacology of amiodarone, and anti-anginal drug with a new biological profile. Arzneimittelforschung. 1968; 18 (11): 1408–17.
2. *Голицын С.П., Бакалов С.А., Свириденко Н.Ю. и др.* Применение амиодорона в кардиологической практике. Avaible at: http://medi.ru/doc/a1511103_2.htm.
   Golitsyn C.P., Bakalov S.A., Sviridenko N.Yu., et al. Administration of amiodarone in cardiological practice. Avaible at: http://medi.ru/doc/a1511103_2.htm (in Russian).
3. *DiCarlo L.A., Morady F., de Buitleir M.* Effects of chronic amiodarone therapy on ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation. Am Heart J. 1987; 113: 57–64.
4. *Fang M.C. Stafford R.S., Ruskin J.N., Singer D.E.* National trends in antiarrhythmics and antithrombotic medications used in atrial fibrillation. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 55–60.
5. *Spaniol M., Bracher R., Ha H.R., Follath F., Krachenbuhl S.* Toxicity of amiodarone and amiodarone analogues on isolated rat liver mitochondria. J. Hepatol. 2001; 35 (5): 628–36.
6. *Garrett S.N., Kearney J.J., Schiffman J.S.* Amiodarone optic neuropathy. J. Clin. Neuro- Ophthalmol. 1988; 8: 105–11.
7. *Vereckei A., Blazovics A., Gyorgy I., et al.* The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. J Cardiovasc. Electrophysiol. 1993; 4 (2): 161–77.
8. *Kannan R., Nademanee K., Hendrickson, et al.* Amiodarone kinetics after oral doses. Clin Pharmacol Ther. 1982; 31: 438–44.
9. *Greene H.L., Graham E.L., Werner J.A., et al.* Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. J. Am. Coll. Cardiol. 1983; 2:1114.
10. *Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G., et al.* Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1741.
11. *Martin W.J., Rosenow E.C.* Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). Chest. 1988; 93: 1067.
12. *Vorperian V.R., Havighurst T.C., Miller S., January C.T.* Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J. Am. Coll Cardiol. 1997; 30: 791–8.
13. *Lewis J.H., Ranard R.C., Caruso A., et al.* Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology. 1989; 9: 679–85.
14. *Ghosh M., McCulloch C.* Amiodarone-induced ultrastructural changes in human eyes. Can. J. Ophthalmol. 1984; 19: 178–86.
15. *Haug S.J., Friedman A.H.* Identification of amiodarone in corneal deposits. Am. J. Ophthalmol. 1991; 111: 518–9.
16. *Mantyjarvi M., Tuppurainen K., Ikaheimo K.* Ocular side effects of amiodarone. Surv Ophthalmol. 1998; 42: 360–6.
17. *Ingram D.V.* Ocular effects in long-term amiodarone therapy. Am Heart J. 1983; 106: 902-5.
18. *Flach A.J., Dolan B.J.* Progression of amiodarone induced cataracts. Doc Ophthalmol. 1993; 83: 323–9.
19. *Macaluso D.C., Shults W.T., Fraunfelder F.T.* Features of amiodarone optic-neuropathy. Am. J. Ophthalmol. 1999; 127: 610–2.
20. *Gittinger J.W. Jr., Asdourian G.K.* Papillopathy caused by amiodarone. Arch Ophthalmol. 1987; 105: 349–51.
21. *Purvin V., Kawasaki A., Borruat F.X.* Optic Neuropathy in Patients Using Amiodarone. Arch Ophthalmol. 2006; 124: 696–701.
22. *Castello D.D., Teitelbaum B.A, Tresley D.J.* Visual changes secondary to initiation of amiodarone: A case report and review involving ocular management in cardiac polypharmacy. Optometry. 2002; 73: 113–21.
23. *Nagra P.K., Foroozan R., Savino P.J., et al.* Amiodarone induced optic neuropathy. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87: 420–2.
24. *Speicher M.A., Goldman M.H., Chrousos G.A.* Amiodarone optic neuropathy without disc edema. J. Neuroophthalmol. 2000; 20: 171–2.
25. *Nicholson A.A., Caplin J.L., Steventon D.M.* Measurement of tissue-bound amiodarone and its metabolites by computed tomography. Clin Radiol. 1994; 49: 14–8.
26. *Burns K.E., Piliotis E., Garcia B.M., Ferguson K.A.* Amiodarone pulmonary, neuromuscular and ophthalmological toxicity. Can Respir J. 2000; 7 (2): 193–7.
27. *Fraunfelder F.T., Fraunfelder F.W.* Cardiac, vascular and renal agents. In: Randall JA., ed. Drug-Induced Ocular Side Effects. Boston: Butterworth-Heinemann; 2001: 273–8.
28. *Johnson L.N, Krohel G.B., Thomas E.R.* The clinical spectrum of amiodarone-associated optic neuropathy. J. Natl Med Assoc. 2004; 96 (11): 1477–91.
29. *Mindel J.M.* Amiodarone and optic neuropathy. A medicolegal issue. Surv Ophthalmol. 1998; 42: 358–9.
30. *Nazarian S.M., Jay W.M.* Bilateral optic neuropathy associated with amiodarone therapy. J. Clin Neuroophthalmol. 1988; 8: 25–8.
31. *Burde R.M.* Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am. J. Ophthalmol. 1993; 116(6): 759–64.
32. *Feiner L.A., Younge B.R., Kazmier F.J., et al.* Optic neuropathy and amiodarone therapy. Mayo Clin Proc. 1987; 62: 702–17.
33. *Hayreh S.S.* Anterior ischemic optic neuropathy. Optic disc edema as an early sign. Arch Ophthalmol. 1981; 99: 1030–4.
34. *Passman R.S., Bennett C.L., Purpura J.M., et al.* Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: A Critical Review Am. J. Med. 2012; 125 (5 May): 447–53.
35. *Mansour A.M., Puklin J.E., O'Grady R.* Optic nerve ultrastructure following amiodarone therapy. J Clin Neuroophthalmol. 1988; 8: 231–7.
36. *Jacobs J.M., Costa-Jussa F.R.* The pathology of amiodarone neurotoxicity. II. Peripheral neuropathy in man. Brain. 1985; 108: 753–69.
37. *Costa-Jussa F.R., Jacobs J.M.* The pathology of amiodarone neurotoxicity, I: experimental studies with reference to changes in other tissues. Brain. 1985; 108 (pt 3): 735–52.
38. *Bockhardt H., Drenckhahn D., Lullmann-Rauch R.* Amiodarone-induced lipidosis-like alterations in ocular tissues of rats. Graefes Arch Clin. Exp Opthalmol. 1978; 17: 91–6.
39. *Murphy M.A., Murphy J.F.* Amiodarone and Optic Neuropathy: The Heart of the Matter. Journal of Neuro-Ophthalmology: 2005; 25 (3): 232–6.
40. *Almog Y., Goldstein M.* Visual outcome in eyes with asymptomatic optic disc edema. J. Neuroophthalmol. 2003; 23: 204–7.
41. *Van Elmbt G., Andris C., Collignon N.* Amiodarone associated optic neuropathies - two cases reports. Bull. Soc. Belge Ophthalmol. 2007; (303): 73–8.
42. *Martínez-López-Portillo A., Martínez-Gamero B.O., Mohamed-Noriega J., Cavazos-Adame H., Mohamed-Hamsho J.* Behavior of disc oedema during and after amiodarone optic neuropathy: case report. J Clin Diagn Res. 2014; 8 (4): VD04–VD05.
43. *Domingues M.F., Barros H., Falcao-Reis F.M.* Amiodarone and optic neuropathy. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2004; 82(3): 277–82.
44. *Рейнгардене Д.И., Азаравичене А.П., Вашкелене И.И.* Амиодароновая кератопатия. Кардиология. 2003; 43 (5): 56–60.
    Reyngardene D.I., Azaravichene A.P., Vashkelene I.I. Amiodarone keratopathy. Kardiologiya. 2003; 43 (5): 56–60 (in Russian).
45. *Черепнин А.И., Сипина Ю.В., Черепнин Д.А., Елсакова Н.В.* Клинические случаи кератопатии, возникшие при приеме антиаритмического препарата Кордарон. Современные технологии в офтальмологии. 2014; 2: 168–70.
    Cherepnin A.I., Sipina Yu.V., Cherepnin D.A., Elsakova N.V. Clinical cases of keratopathy caused after taking anti-arrhythmic drug cordarone. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2014; 2: 168–70 (in Russian).
46. *Sühs K.W., Hein K., Pehalke J.R., et al.* Retinal nerve fibre layer thinning in patients with clinically isolated optic neuritis and early treatment with interferon-beta. PLos ONE. 2012; 7 (12): e51645.

Amiodarone-induced optic neuropathy: clinical cases

A.A. Kazaryan, L.V. Obvintseva, O.A. Lebenkova, A.S. Barsegyan

FSBI Federal scientific and clinical center for Federal Biomedical Agency of Russia
arminekaz1990@gmail.com

Two clinical cases of amiodarone-induced optic neuropathy (AION) with irreversible loss of visual functions in patients taking amiodarone (cordarone) were diagnosed and described. The diagnosis of AION is a difficult task in general ophthalmological practice because of its rare occurrence, the closeness of the clinical picture to that of anterior ischemic optic neuropathy, and insufficient awareness of doctors about the side effects of the drug. The paper provides a broad overview of the issue and, for the first time, gives a detailed description of morphofunctional changes in AION.

Keywords: amiodarone, cordarone, optic neuropathy.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 43–53

Адрес для корреспонденции: 115682 Москва, Бульвар Ореховый, д. 28; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА РФ»
arminekaz1990@gmail.com

Слезозаместительная терапия катионной эмульсией в комплексном лечении синдрома рецидивирующей эрозии роговицы

С.В. Труфанов, С.А. Маложен, Л.Ю. Текеева, Е.А. Пивин

ФГБНУ НИИ глазных болезней, Москва

Цель исследования — оценка эффективности слезозаместительной терапии катионной эмульсией в комбинации с ингибиторами матриксных металлопротеиназ при лечении синдрома рецидивирующей эрозии роговицы (РЭР). В клиническое исследование вошли 22 пациента (24 глаза), страдающих упорно протекающей, устойчивой к традиционному лечению РЭР. При этом продолжительность заболевания составляла не менее полугода с эпизодами обострений не реже одного раза в 2 мес. (в среднем 0,6 раз в мес.). Всем пациентам в качестве базисной терапии местно назначали офтан дексаметазон 3 раза в день, баларпан 3 раза в день, катионную эмульсию Катионорм 4–6 раз в день. Внутрь больные получали доксициклин 50 мг 2 раза в день на протяжении 2 месяцев. При сроках наблюдения от 6 до 13 мес. от начала курса терапии в 16 случаях из 24 эпизоды РЭР более не повторялись. На 5 глазах их частота и интенсивность существенно уменьшились (средняя частота рецидивов составила 0,3 в месяц). В 3 случаях проводимое лечение оказало только временный эффект на течение патологического процесса. Анализ полученных результатов у больных с выявленным сопутствующим синдромом сухого глаза показал, что на фоне комплексной терапии, включающей слезозаместительный препарат нового поколения Катионорм, отмечалось повышение стабильности слезной пленки (повышение значений пробы Норна с 7,7 ± 0,4 до 10,2 ± 0,5 с) и нормализация показателей теста Ширмера (с 9,5 ± 0,5 до 15,2 ± 0,4 мм). В результате лечения 22 пациентов с упорно протекающим синдромом РЭР подтверждена высокая эффективность комплексной терапии, включающей ингибиторы металлопротеиназ и слезозаместительный препарат последнего поколения — Катионорм. Исходя из этих результатов, Катионорм может считаться слезозаместительным препаратом выбора в комплексной терапии РЭР.

Ключевые слова: рецидивирующая эрозия роговицы, слезозаместительная терапия, Катионорм, ингибиторы металлопротеиназ.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 54–58

Рецидивирующая эрозия роговицы (РЭР) — относительно часто встречающееся заболевание глаза, характеризующееся комплексом симптомов, которые, как правило, появляются и протекают наиболее остро в утренние часы после пробуждения. Эти симптомы включают в себя острую боль, чувство инородного тела, светобоязнь, слезотечение. Симптомы, как правило, продолжаются от нескольких минут до нескольких часов, реже — дней. Рецидивы могут повторяться как на протяжении нескольких недель, так и длиться несколько лет [1–3].

В патогенеенезе развития РЭР ключевую роль играет неполноценность базальной мембраны и нестабильность эпителиальной адгезии к строме. Ультраструктурные изменения, обнаруженные при РЭР, включают аномалии слоя базальных эпителиальных клеток, эпителиальной базальной мембраны, отсутствие или неполноценность полудесмосом, утрату якорных фибрилл. При этом определяется повышенная концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП) и коллагеназ, способствующих разрушению базальной мембраны, что приводит к формированию постоянных циклов повторяющихся эрозий и дальнейшему образованию аномальной базальной мембраны.

Основная часть пациентов, страдающих РЭР, имеет в анамнезе микротравму роговой оболочки. В ряде случаев нетравматического спонтанного развития РЭР, которые можно отнести к первичным формам заболевания, причиной являются дистрофии передних слоев роговицы [4]. Другими возможными причинами РЭР вторичного характера, помимо травмы, либо факторами, повышающими вероятность развития синдрома, считаются дисфункция мейбомиевых желез, сухой кератоконъюнктивит, вирус герпеса, диабет, состояние после LASIK и др. [5–8].

Известно, что риск отслоения эпителиального пласта наиболее высок в ночное время из-за поверхностного отека эпителия, вызванного гипоосмолярностью слезы при отсутствии ее испарения [9]. Во время сна под закрытыми веками поверхностное натяжение слезы способствует прямому контакту век с эпителием роговицы. Быстрое открывание глаз провоцирует сдвиг эпителиального слоя, который больше, чем сила адгезии пораженного участка эпителия, что приводит к его отрыву. В дальнейшем типичными для этого состояния проблемами являются задержка эпителизации, неполноценность вновь образованного эпителия и повторные эпизоды его потери.

Помимо купирования болевых ощущений в острой фазе, основная цель лечения РЭР — стимуляция реэпителизации и восстановление полноценного «комплекса адгезии» базальной мембраны.

Большинство случаев поддается простому консервативному лечению, включающему слезозаместительную терапию, препараты, стимулирующие эпителизацию, «заклейки» глаза. Устойчивые к простым методам лечения РЭР требуют более сложных подходов, основанных на характере и степени выраженности синдрома, чувствительности к проводимой терапии, наличии сопутствующей патологии.

ЦЕЛЬ исследования — оценка эффективности слезозаместительной терапии катионной эмульсией в комбинации с ингибиторами металлопротеиназ при лечении синдрома РЭР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование вошли 22 пациента (24 глаза), страдающих упорно протекающей РЭР. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Отбирались больные с характерными для синдрома жалобами, у которых в момент осмотра при биомикроскопии эпителиальные повреждения варьировали от макроэрозии до локальных субэпителиальных включений и микрокист (рис. 1, 2). При этом продолжительность заболевания составляла не менее полугода с эпизодами обострений не реже одного раза в 2 мес. (в среднем 0,6 раз в месяц). Ранее пациенты получали традиционное консервативное лечение: лубриканты и препараты, способствующие регенерации роговичного эпителия. По необходимости им также проводили терапию, учитывающую полиэтиологичность заболевания, в том числе средства гигиены век, противовирусные препараты.

Все пациенты проходили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, пневмотонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Кроме того, определяли суммарную слезопродукцию (тест Ширмера), стабильность слезной пленки (проба Норна), уделяли пристальное внимание состоянию век (воспаленные края век, видимая закупорка протоков мейбомиевых желез, телеангиэктазия на задней поверхности века, наличие или отсутствие чешуек, корочек, потеря ресниц), свидетельствующему о дисфункции мейбомиевых желез. При наличии герпетической инфекции в анамнезе проводили иммунофлюоресцентный анализ соскоба с конъюнктивы пораженного глаза и крови на вирус простого герпеса. Причины и факторы, способствующие развитию РЭР у изучаемого контингента больных, отражены в таблице 2, вид и локализация эпителиального дефекта — в таблицах 3, 4.

Всем пациентам в качестве базисной терапии местно назначали офтан дексаметазон 3 раза в день, баларпан 3 раза в день, катионорм 4–6 раз в день.

Таблица 1. Характеристика пациентов, участвующих в исследовании (n = 22)

Характеристики	Показатели
Количество мужчин	13
Количество женщин	9
Средний возраст, лет	38,3 ± 8,0 (от 23 до 61 года)
Средняя продолжительность заболевания	1,2 ± 0,7 года (от 6 мес. до 2,5 года)
Средняя частота обострений в месяц, количество раз	0,6 ± 0,4

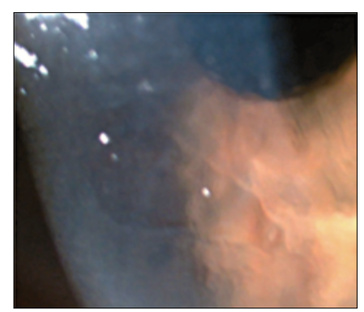


Рис. 1. Макроформа эрозии.

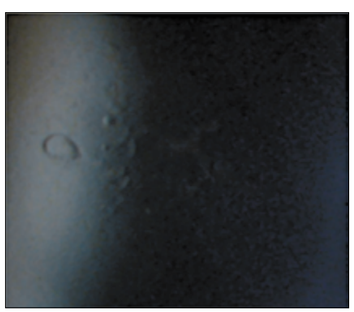


Рис. 2. Микрокисты и субэпителиальные включения.

© С.В. Труфанов, С.А. Маложен, Л.Ю. Текеева, Е.А. Пивин
ФГБНУ НИИ глазных болезней, Москва

Таблица 2. Причины и факторы, способствующие развитию РЭР (n = 24)

Факторы	Этиология (количество глаз)	
	микротравма	спонтанно
Синдром сухого глаза	3	4
Хронический блефарит	2	4
Дистрофия передних слоев роговицы	0	4
Состояние после LASIK	0	2
Вирус герпеса	3	1
Сахарный диабет	2	1
Вульгарный ихтиоз	0	2
Не выявлено	4	3

Таблица 3. Вид эпителиального дефекта на момент первичного осмотра и начала лечения (n = 24)

Вид дефекта	Количество глаз
Макроэрозия	2
Микроэрозия	6
Эпителиальные микрокисты, включения, отек	16

Таблица 4. Локализация эпителиального дефекта на момент первичного осмотра и лечения (n = 24)

Локализация дефекта	Количество глаз
Центральная	2
Нижне-наружный квадрант	12
Нижне-внутренний квадрант	8
Другая	2

Внутрь больные получали доксициклин 50 мг 2 раза в день на протяжении 2 мес.

Так как все пациенты ранее уже применяли различные слезозаменители без существенного эффекта, представлялось целесообразным использование у этой категории больных самого современного высокотехнологичного препарата искусственной слезы последнего поколения — катионной наноэмульсии Катионорм (АО «Сантэн», Финляндия). Данная катионная наноэмульсия, созданная по технологии Novasorb®, оптимально и быстро распределяется по поверхности глаза за счет электростатического взаимодействия между положительно заряженными частичками эмульсии и отрицательно заряженной поверхностью глаза, восстанавливает все три слоя слезной пленки и во многом воспроизводит физиологию естественной слезы. Катионорм имеет уровень pH ≈ 7 и очень низкую вязкость (кинематическая вязкость составляет 1,1 м²/с), препарат хорошо переносится и не затуманивает зрение. Кроме того, он не содержит консервантов.

При наличии у пациента клинических признаков дисфункции мейбомиевых желез рекомендовали проводить комплекс мер по гигиене век.

В случаях лабораторного выявления вируса простого герпеса дополнительно назначали инстилляции индуктора интерферона.

Если эпителий в зоне рецидивов был существенно отечен, приподнят либо представлял собой подвижные лоскуты, его удаляли в пределах относительно полноценного эпителия.

При наличии незаживающих макроэрозий после удаления крупных фрагментов эпителия с профилактической целью применяли антибактериальные капли 0,5 % левофлоксацина (офтаквикс).

При положительной динамике длительность лечения составляла около 2 мес., а слезозаместительной терапии — от 4 до 6 мес. по индивидуальной схеме.

В комплексной оценке эффективности лечения учитывали индивидуальную переносимость препаратов, включая катионорм, и скорость исчезновения жалоб, связанных с синдромом РЭР. При опросе пациентов проводилась субъективная оценка качества и эффективности лечения. Выраженность симптомов оценивалась по баллам: отсутствие жалоб расценивалось как 0 баллов, слабое проявление — 1 балл, умеренное — 2 балла, выраженное — 3 балла, сильное и очень сильное — 4 балла.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сроках наблюдения от 6 до 13 мес. от начала курса терапии в 16 случаях из 24 эпизоды РЭР более не повторялись. На 5 глазах их частота и интенсивность существенно уменьшились: средняя частота рецидивов составила 0,3 в месяц. В 3 случаях проводимое лечение оказало только временный эффект на течение патологического процесса.

По данным биомикроскопии, полноценная эпителизация в сроки от 5 дней до 2 мес. после начала лечения была достигнута в 15 случаях. На 9 оставшихся глазах также отмечалась полная эпителизация в зоне рецидивов, но в эпителиальном слое просматривались включения патологического эпителия, микрокисты (табл. 5). Тем не менее у одного больного с неполноценной эпителизацией рецидивов больше не отмечалось.

Динамика средних субъективных изменений симптоматики, оцененная больными, на фоне курса комплексной терапии синдрома РЭР, включающей препарат Катионорм, представлена на рисунке 3.

Таблица 5. Период заживления эпителиального дефекта на фоне проводимой терапии (n = 24)

Период	Количество глаз
В пределах 1 недели	4
В пределах 2 недель	7
В пределах 1 месяца	2
В пределах 2 месяцев	2
Отсутствие полноценной эпителизации	9

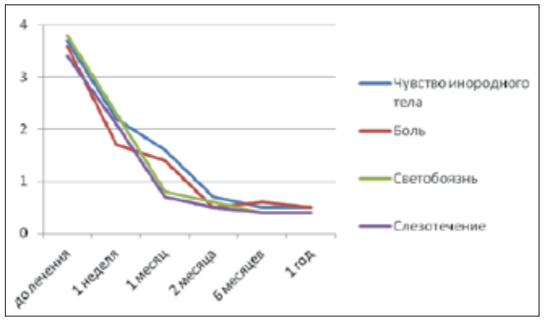


Рис. 3. Средние показатели динамики выраженности жалоб пациентов на фоне проводимого лечения (n = 24).

Анализ полученных результатов у больных с выявленным сопутствующим синдромом сухого глаза (ССГ) показал, что на фоне комплексной терапии, включающей слезозаместительный препарат нового поколения Катионорм, отмечалось повышение стабильности слезной пленки (повышение значений пробы Норна с 7,7 ± 0,4 до 10,2 ± 0,5 с) и нормализация показателей теста Ширмера (с 9,5 ± 0,5 до 15,2 ± 0,4 мм).

В ходе проведенного исследования у одного пациента из-за возникновения ощущения дискомфорта в глазу после инстилляции препарат Катионорм был заменен на другой слезозаменитель.

Подъем внутриглазного давления до 27 мм рт. ст. на фоне применения 0,1 % раствора дексаметазона выявлен в одном случае. После отмены препарата давление нормализовалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром РЭР встречается часто и может приводить к потере трудоспособности. Большинство случаев поддается простому консервативному лечению с применением современных лубрикантов и препаратов, способствующих регенерации роговичного эпителия. Тем не менее часть пациентов требует особого терапевтического подхода, а в ряде случаев — хирургического вмешательства [5, 6, 9–12].

При упорно протекающих РЭР может быть успешно использовано сочетание доксициклина перорально и стероидов местно, играющих определенную роль в ингибировании ММП [13]. Такой подход основан на биохимических доказательствах влияния высокого уровня активности ММП на нарушение функции якорных молекул базальной мембраны во время заживления эпителиального дефекта [12–14]. Терапевтический эффект кортикостероидов также обусловлен их противовоспалительным свойством. Кроме того, доксициклин снижает синтез и биологическую активность интерлейкина-1, который производится эпителиальными клетками человека [15]. Таким образом, комбинация препаратов, ингибирующих ММП, эффективна для быстрого разрешения процесса и предотвращения дальнейшего повторения случаев РЭР, что согласуется с результатами проведенного нами исследования [3]. Хотя стероиды являются эффективными при лечении РЭР, они должны использоваться осторожно, особенно у пациентов с тонкой роговичной стромой, поскольку могут ингибировать синтез коллагена, а также у больных с выявленной активностью вируса простого герпеса.

Так, А.А. Каспаров и соавт. при подтвержденной герпетической инфекции у больных РЭР рекомендуют дополнять базовую терапию РЭР противовирусным лечением [2]. Кроме того, при использовании стероидов местно необходим мониторинг внутриглазного давления.

Как упоминалось ранее, дисфункция мейбомиевых желез оказывает существенное влияние на состояние глазной поверхности [16]. Хронический блефарит, связанный с продуцированием бактериальных липаз, жирных кислот, интерлейкинов и ММП при воспалении мейбомиевых желез, может влиять на процессы регенерации эпителия роговицы [6]. Соответственно, для сокращения рецидивов РЭР, помимо базисного лечения, у пациентов с хроническим блефаритом целесообразны терапевтические меры по гигиене век [6].

Одним из основных компонентов комплексной терапии РЭР является назначение слезозаместительных препаратов. В настоящее время существует множество различных видов слезозаменителей. Они подразделяются на разные группы по длительности действия (пролонгированные и непролонгированные); по механизму действия (восстанавливающие муциновый слой слезной пленки, восстанавливающие липидный компонент слезной пленки и др.); по составу (на основе карбомера, поливинил-пирролидона, гиалуроновой кислоты и др.); по наличию и виду консервантов.

В проведенном исследовании был применен лубрикант последнего поколения — Катионорм, представляющий собой катионную наноэмульсию на основе технологии Novasorb®, восстанавливающий все три слоя слезной пленки. Электростатическая мукоадгезия способствует длительному времени контакта этого препарата с поверхностью глаза. Поверхностное натяжение катионной наноэмульсии (0,041 Н/м) соответствует таковому естественной слезы (0,040 Н/м), обеспечивая лучшее увлажнение глазной поверхности (стабильность слезной пленки). Еще одной важной особенностью препарата Катионорм является отсутствие в его составе консервантов, что делает препарат менее токсичным и более эффективным.

Данные опроса 22 пациентов, участвующих в исследовании, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата Катионорм подавляющим числом больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате лечения 22 пациентов с упорно протекающим синдромом РЭР подтверждена высокая эффективность комплексной терапии, включающей ингибиторы металлопротеиназ и слезозаместительный препарат последнего поколения Катионорм. Основываясь на результатах проведенного исследования, сделаем заключение: катионорм может считаться слезозаместительным препаратом выбора в комплексной терапии рецидивирующей эрозии роговицы.

Литература/ References

1. *Letko E., Foster S.* Recurrent erosion syndrome. Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific foundation and clinical practice. Lippincot Williams and Wilkins. USA. 2005: 657–61.
2. *Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Амир М.П.А.Н. и др.* Рецидивирующая эрозия роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2010; 1: 51–3.
   Kasparova E.A., Kasparov A.A., Amir M.P.A.N., et al. Recurrent corneal erosion. Kataraktal'naja i refrakcionnaja khirurgija. 2010; 1: 51-3 (in Russian).
3. *Труфанов С.В., Маложен С.А., Полунина Е.Г., Пивин Е.А., Текеева Л.Ю.* Синдром рецидивирующей эрозии роговицы. Офтальмология. 2015; 2: 4–12.
   Trufanov S.V., Malozhen S.A., Polunina E.G., Pivin E.A., Tekeeva L.Ju. Recurrent corneal erosion syndrome. Oftal'mologija. 2015; 2: 4–12 (in Russian).
4. *Nelson J.D., Williams P., Lindstrom R.L., et al.* Map-fingerprint-dot changes in the corneal epithelial basement membrane following radial keratotomy. Ophthalmology. 1985; 92: 199–205.
5. *Hykin P.G., Foss A.E., Pavesio C., Dart J.K.* The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial. Eye. 1994; 8(Part 1): 35–40.
6. *Hope-Ross M.W., Chell P.B., Kervick G.N., McDonnell P.J.* Recurrent corneal erosion: clinical features. Eye. 1994; 8 (Part 4): 373–7.
7. *Friend J., Thoft R.A.* The diabetic cornea. Int Ophthalmol Clin. 1984; 24: 111–23.
8. *Jenkins M.S., Brown S.I., Lempert S.L., Weinberg R.J.* Ocular rosacea. Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol. 1982; 6: 189–95.
9. *Chandler P.* Recurrent corneal erosion of the cornea. Am. J. Ophthalmol. 1945; 28: 355–63.
10. *Brown N., Bron A.* Recurrent erosion of the cornea. Br J Ophthalmol 1976; 60: 84–96.
11. *Reidy J.J., Paulus M.P., Gona S.* Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. Cornea. 2000; 19: 767–71.
12. *Garrana R.M., Zieske J.D., Assouline M., Gipson I.K.* Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40: 1266–270.
13. *Dursun D., Kim M.C., Solomon A., Pflugfelder S.C.* Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. Am. J. Ophthalmol. 2001; 132: 8–13.
14. *Fini M.E., Cook J.R., Mohan R.* Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. Arch Dermatol Res. 1998; 290 (Suppl): 12–23.
15. *Solomon A., Rosenblatt M., Li D.Q., et al.* Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41: 2544–57.
16. *Сафонова Т.Н., Забегайло А.О., Федоров А.А., Лукичева О.В.* Новый способ лечения хронического блефарита, ассоциированного с синдромом сухого глаза. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (1): 73–8.
. *Safonova T.N., Zabegajlo A.O., Fedorov A.A., Lukicheva O.V.* New method of treatment for chronic blepharitis associated with dry eye syndrome. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (1): 73-8 (in Russian).

Lubricating Cationic Emulsion in the Combined Therapy of the Recurrent Corneal Erosion Syndrome

S.V. Trufanov, S.A. Malozhen, L.Yu. Tekeeva, E.A. Pivin

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
trufanov05@mail.ru

The paper evaluates the efficiency of lubricating cationic emulsion in combination with inhibitors of matrix metalloproteinases for recurrent corneal erosion treatment. The clinical study included 22 patients (24 eyes) suffering from recalcitrant recurrent corneal erosion, resistant to conventional treatment. The duration of the disease was at least 6 months, with the episodes of recurrence occurring at least once in 2 months (averagely, 0.6 times a month). The basic therapy for all patients included topical corticosteroid (Oftan Dexamethasone) administered 3 times a day, stimulant corneal epithelium regeneration eye drops (Balarpan) 3 times a day, cationic emulsion Cationorm 4–6 times a day, oral doxycycline 50 mg 2 times a day for 2 months. Over the follow up periods from 6 to 13 months from therapy start, no recurrences were observed in 16 cases out of 24. In 5 eyes, the frequency and intensity decreased significantly so that the average recurrence rate was 0.3 per month). In 3 cases, the treatment had only a temporary effect. The analysis of the results obtained in patients with the concomitant dry eye syndrome showed that combined therapy, which includes Cationorm, a new generation lubricant, increased tear film stability (increase in Norn test value from 7.7 ± 0.4 to 10.2 ± 0.5 seconds) and normalization of the Schirmer test (from 9.5 ± 0.5 to 15.2 ± 0.4 mm). The result of treatment of 22 patients with recalcitrant recurrent corneal erosion confirmed high efficiency of the combined therapy with inhibitors of matrix metalloproteinases supplemented by Cationorm. Accordingly, Cationorm can be considered a lubricant of choice in the treatment of recurrent corneal erosion.

Keywords: recurrent corneal erosion, lubricants, Cationorm, inhibitors of matrix metalloproteinases.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 54–8

Адрес для корреспонденции: 119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11, ФГБНУ НИИ глазных болезней
trufanov05@mail.ru

Функциональные аспекты естественного и патологического старения головного мозга у долгожителей и перспективы исследований зрительной системы

М.В. Зуева

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

В обзоре анализируются актуальные аспекты старения мозга и зрительной системы у долгожителей. Обсуждается корреляция данных функциональных и морфологических исследований и возможности клинической электрофизиологии зрения в изучении признаков и факторов, способствующих долголетию. Существуют функциональные и морфологические признаки возрастных изменений головного мозга и зрительной системы у долгожителей, специфически отличающие процессы нормального и патологического старения в популяциях старейших жителей различных регионов мира и у недолголетних. Изучение этих признаков позволит понять факторы, способствующие исключительному выживанию без болезней или инвалидности. С другой стороны, сетчатка является легкодоступным и адекватным объектом для исследований не только нейродегенеративных заболеваний головного мозга, но и его естественного старения как «окно в мозг». Использование электроретинографии со стандартной (ISCEV) диффузной, мультифокальной и паттерн-зрительной стимуляцией показало, что здоровое старение сопровождается специфическими изменениями в функции сетчатки, которые должны приниматься во внимание при диагностике возрастных патологий у пожилых людей. Можно ожидать, что использование клинической электрофизиологии зрения в исследованиях долгожителей будет перспективным для определения функциональных особенностей, которые отличают старение мозга у обычных людей и у долгожителей, в том числе при сопутствующих возрастных нейродегенеративных заболеваниях. Функциональные исследования и прижизненная визуализация стареющей сетчатки представляют новые объективные неинвазивные тесты для оценки и прогнозирования качества старения, которое в значительной степени определяет качество жизни.

Ключевые слова: естественное и патологическое старение, долгожители, головной мозг, сетчатка, зрительная система, электроретинография, болезнь Альцгеймера.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 60–70

Естественное старение головного мозга и зрительной системы и возможности электроретинографии. С 1800 г. по настоящее время продолжительность жизни человека увеличилась вдвое, что в значительной степени связано с улучшением в сфере окружающей среды, продуктов питания и лекарств, особенно в регионах развивающегося мира, которые свели к минимуму смертность в наиболее раннем возрасте [1, 2]. В развитых странах продолжительность жизни также существенно возросла, например в течение XX века в Великобритании она увеличилась более чем на 30 лет и для мужчин, и для женщин [1]. Анализ показывает, что наблюдаемый в XX веке быстрый и беспрецедентный рост продолжительности жизни человека связан с глубокими изменениями в распространенности и преобладающих видах заболеваний — с так называемым эпидемиологическим переходом: рак и заболевания сердечно-сосудистой системы стали ведущими причинами смерти, заместив инфекционные и паразитарные заболевания [1]. Возрастание продолжительности жизни привело к увеличению числа людей глубоко преклонного возраста. Однако долголетие стало причиной повышения распространенности не только онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, но также связанных с возрастом нейродегенеративных расстройств, характеризующихся поражением и гибелью нервных клеток [3, 4].

Когнитивное снижение у пожилых людей является серьезной проблемой здравоохранения. Болезнью Альцгеймера (БА) страдают около 13 % лиц в возрасте от 65 лет и старше [5]. Выяснение точных причин нейродегенерации остается в центре внимания многих исследований. Поскольку нейроны имеют одну из самых высоких в организме человека скоростей метаболических процессов, предполагается связь износа нервных клеток в течение жизни с недостаточным производством биоэнергетиков и недостаточной нейтрализацией побочных продуктов обмена веществ, таких как свободные радикалы, что отражается на здоровье нейронов. Это согласуется с известным фактом, что увеличение возраста является главным фактором риска БА — одного из наиболее распространенных и тяжелых нейродегенеративных расстройств. БА сегодня представляет для здоровья общества угрозу самого высокого порядка, так как только расходы, связанные с обеспечением ухода за данными пациентами, составляют колоссальную сумму, например, по экспертным оценкам, в США — 200 млрд долларов в год [3]. Безусловно, БА является наиболее распространенной причиной деменции и одной из ведущих причин смерти в старшем возрасте при отсутствии какой-либо эффективной терапии, способной существенно замедлить или остановить течение заболевания или предотвратить его появление. Это нейродегенеративное расстройство уникально для человека, так как перед ним наиболее уязвимы клетки в корковых ассоциативных областях высшего порядка, выполняющих наиболее тонкую обработку информации. В то же время у других гоминид, например у шимпанзе, выявлена значительно меньшая частота развития нейродегенеративных заболеваний (так же, как рака и ишемической болезни сердца), чем у нынешней человеческой популяции [2].

По мере постепенной дегенерации и гибели синапсов и клеточных тел нейронов обеспечиваемые ими функции головного мозга у больных БА постепенно ослабляются и в конце концов полностью теряются. Таким образом, клинические проявления болезни характеризуются постепенным началом и неизбежным прогрессированием клинических проявлений, ухудшением функций ассоциативной коры высшего порядка, включая снижение памяти, понимания, внимания, мышления, нарушения речи и личности [цит. по 4]. В процессе прогрессирования БА в течение 7–10 лет (от начала заболевания до смерти) начинают страдать и другие области мозга. При этом тяжелом заболевании постепенно, но неуклонно человек теряет свою самостоятельность и индивидуальность, становится инвалидом, все более зависимым от посторонней помощи. Поэтому разноплановые, включая междисциплинарные, исследования, направленные на понимание патофизиологии БА и других нейродегенеративных расстройств, критически важны для разработки адекватных патогенезу эффективных технологий лечения.

Когнитивное снижение длительное время считалось обычным явлением, типично сопровождающим нормальное физиологическое старение головного мозга. Однако уже в ранних работах сообщалось, что в стареющем мозге, наиболее вероятно, не происходит значительной потери клеток, а сложность дендритного ветвления у здоровых пожилых лиц превышает таковую не только у больных старческой деменцией, но даже у молодых взрослых [6, 7]. Сравнительно недавно путем применения стереологических принципов подсчета клеток было достоверно документировано, что изменения, происходящие во время нормального старения, носят региональный характер и являются более тонкими, чем это считалось ранее [см. обзор 8]. С другой стороны, функциональные изменения, происходящие во время нормального старения в медиальной височной доле и префронтальной коре, свидетельствуют, что потеря нейронов не связана существенно с зависимыми от возраста когнитивными нарушениями. Определенный вклад в нарушение поведения, наблюдаемое в пожилом возрасте, вносят изменения синаптической пластичности, Ca^{2+} гомеостаза, экспрессии генов и свойств сетевой импульсной активности нейронов [8].

В недавнем обзоре [9] обсуждается влияние возрастных метаболических изменений на когнитивные функции и восприимчивость мозга к ишемии. Отмечается, что по мере старения нервной системы происходят различные изменения в обмене веществ, поддерживающем функции нейроглии и нейронов, что повышает чувствительность головного мозга к патологическим процессам. Связанные со старением изменения так называемых метаболических единиц (метаболически взаимосвязанных нейронов, глиальных клеток и кровеносных сосудов) включают в себя изменения реактивности сосудов, ослабление транспорта критических субстратов метаболизма, увеличение продукции реактивных форм кислорода и альтерацию кальциевой сигнализации.

Четыре основных взаимосвязанных фактора, определяющих процесс неизбежной деградации головного мозга при старении, включают: редуцированную активность мозга, шум в обработке зрительной информации, ослабленный контроль со стороны нейромодуляторов, негативное обучение, которые способствуют изменениям пластичности в головном мозге и развитию функциональных нарушений [10]. С возрастом происходят значительные изменения во всех сенсорных системах, и на низком, и на высоком уровне когнитивных процессов [11]. Прогрессирующие потери функции в различных сенсорных системах сопровождаются также полезным изменением мультисенсорной интеграции. В многочисленных исследованиях показано, что, несмотря на ослабление отдельных сенсорных систем, у пожилых взрослых имеется большая мультисенсорная интеграция по сравнению с молодыми взрослыми [12–14].

Поскольку сетчатка имеет много общего с головным мозгом, она предоставляет удобный объект для неинвазивного исследования патологии в центральной нервной системе (ЦНС). Имеются все возрастающие свидетельства того, что у больных с нейродегенеративными расстройствами состояние нейронов сетчатки в определенной степени отражает состояние нейронов в головном мозге, являясь своеобразным «окном в мозг» [15, 16]. Предполагается, что изменения сетчатки и зрительного нерва при тяжелых неврологических заболеваниях, таких как рассеянный склероз, БА, болезнь Паркинсона и другие, позволяют лучше понять их патофизиологию [16–19].

© М.В. Зуева
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Поэтому представляется важным изучение анатомо-функциональных изменений в сетчатке при нормальном старении и при связанных с возрастом нейродегенеративных заболеваниях головного мозга в исследованиях не только общей стареющей популяции, но и различных группах долголетних жителей разных регионов. В многочисленных исследованиях (главным образом, в группах недолголетних в возрасте до 80 лет) изучались разнообразные аспекты нормального старения сетчатки, включая генетические [20], психофизические, функциональные и морфологические [21, 22]. Установлено, что в сетчатке молодых людей экспрессируются преимущественно гены, вовлеченные в клеточный рост, а в сетчатке пожилых субъектов — гены, регулирующие ответы на стресс [23]. Описаны возрастные изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ), мембраны Бруха и хориоидеи [24, 25].

Старение определяют как процесс «прогрессивной аккумуляции изменений со временем, которые связаны с или ответственны за постоянно возрастающую восприимчивость к болезни и смерти, сопровождающую наступление старости» [26, 27]. В сетчатке со старением происходит значительная потеря палочек и колбочек, ганглиозных клеток, изменения РПЭ, нарушающие метаболическую поддержку фоторецепторов [28]. Нормальное старение характеризуется также широким спектром адаптивных изменений, а сама стареющая сетчатка проявляет высокую степень пластичности [2, 8, 27–32].

Понимание изменений, характеризующих нормальное физиологическое старение сетчатки и всей зрительной системы, может способствовать разработке терапевтических стратегий, направленных на длительное поддержание ее функциональности [25], способных противодействовать переходу естественного старения в патологическое. С другой стороны, учитывая тенденцию постоянного возрастания объема популяции старше 75 лет и то, что некоторые нейродегенеративные состояния головного мозга и ряд глазных заболеваний зависимы от возраста и более распространены среди пожилых людей, особенно важно исследовать нормальные зрительные функции в старейших возрастных когортах, отражающих естественное старение зрительной системы.

Возрастные изменения мембраны Бруха, как показано, носят нелинейный характер [33]. С возрастом нарастают изменения кровоснабжения глаза, которые могут быть причиной дисфункции РПЭ и последующих альтераций структуры и функции наружной сетчатки и нарушения баланса в интерфейсе нейрональной и сосудистых сетей. С другой стороны, ремоделирование сосудистой сети при старении рассматривают как адаптивный процесс, направленный на длительное сохранение зрительных функций в условиях возрастных изменений гемодинамики [34, 35].

В процессе старения отмечают снижение остроты зрения, скотопической световой чувствительности, контрастной чувствительности, детекции движения и другие изменения зрительного восприятия [8, 36]. Современные электрофизиологические исследования (ЭФИ) предоставляют объективные критерии функциональной сохранности сетчатки и зрительной коры, которые позволяют проводить селективную оценку нарушения активности различных нейронов сетчатки, и в этом состоит их главное преимущество перед другими методами исследований. В литературе описаны признаки изменения электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП или ЗВП) от рождения до старости [22, 27, 28, 37–41].

Однако описания изменений ЭРГ, характеризующих старшие возрастные группы, неоднозначны, что может быть связано с большой неоднородностью условий и дизайна исследований в опубликованных работах. Влияние возраста на биопотенциалы сетчатки часто оценивалось в малочисленных группах либо в неоднородных группах с широким диапазоном возраста (от раннего детства до 88 лет) без детального анализа старших возрастных групп. Отмечаются также значительные расхождения в выборе методов исследования и условий регистрации ЭРГ, которые могут резко влиять на вклад в ЭРГ различных источников генерации в сетчатке и таким образом на результаты исследований. До настоящего времени отсутствуют исследования функции зрительной системы у старейших популяций в различных регионах мира: старше 90 лет и столетних долгожителей. Более того, в самой старшей возрастной категории представляется крайне важным изучать ассоциации изменения функциональной активности (а также морфологии и кровоснабжения) сетчатки и сохранности зрительных путей при различной тяжести проявления сопутствующих возрастных заболеваний головного мозга или при их отсутствии.

Несколько опубликованных работ по своему дизайну представляют отдельный интерес, и их анализ может быть особенно полезным для планирования будущих исследований функциональных аспектов старения зрительной системы у долгожителей. В университете Монреаля научной группой Helene Kergoat [42] у 56 молодых взрослых (20–32 года) и пожилых (75–88 лет) жителей Квебека (Канада) регистрировали скотопическую и фотопическую ЭРГ и осцилляторные потенциалы (ОП) на синие, белые и красные вспышки [42]. В сравнении с молодыми взрослыми у пожилых субъектов отмечено существенное снижение амплитуды a- и b-волн темно-адаптированного ответа и удлинение их латентности. Латентность a- и b-волн фотопической ЭРГ также была замедленной, но снижение амплитуды выявлено только для b-волны. Амплитуды большинства ОП, записанных и в скотопических, и в фотопических условиях в старшей возрастной группе, ниже, чем у молодых взрослых, что свидетельствует об изменении при старении нейрональной функции на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки.

В другой работе тех же авторов [43] исследовалось влияние глубокого старения на зрительные ретинокортикальные функции. В группе преклонного возраста (75–88 лет, 28 человек) и в группе молодых взрослых (20–32 года, 30 человек) записывали паттерн ЭРГ (ПЭРГ) и ЗВП на реверсирующий паттерн в условиях селективно благоприятных для оценки функции магноцеллюлярного и парвоцеллюлярного пути. У пожилых пациентов обнаружено снижение амплитуды ПЭРГ по сравнению с молодыми участниками. Амплитуда ЗВП также снижалась с возрастом, в то время как латентность P100-компонента увеличивалась. Эффект старения был наиболее очевидным в условиях зрительной стимуляции, благоприятных для вклада в ответ активности и магно-, и парвопутей, и менее выраженным, когда условия зрительной стимуляции обеспечивали преимущественный вклад какой-либо одной системы [43]. Таким образом, функциональная активность сетчатки и зрительной коры ослабляется с возрастом, и существенным признаком старения зрительной системы является изменение функции как магноцеллюлярных, так и парвоцеллюлярных зрительных путей.

В недавних исследованиях более детально оценивали возрастные изменения ганцфельд-ЭРГ [44] и ОП [45] в условиях темновой и световой адаптации в трех группах здоровых лиц в возрасте 20–39, 40–59 и 60–82 лет с использованием нескольких тестов. Оценивали кривую реактивности (функция «ответ — интенсивность») и динамику восстановления после яркой высвечивающей вспышки в темно-адаптированных условиях. Характерные изменения параметров ЭРГ, обнаруженные у самой старшей возрастной группы (до 82 лет), в сравнении с двумя другими возрастными группами состояли в следующем [44]. У старейших субъектов менее выражен так называемый «фотопический холм», а амплитуда и латентность a- и b-волн колбочковой ЭРГ при высокой яркости стимула превышают значения, полученные в группах молодых взрослых. Удлинено время темновой адаптации для ответов, генерируемых палочковой и красно-зеленочувствительной колбочковой системой. В скотопической ЭРГ на яркий стимул снижена амплитуда a-волны, но не b-волны, что привело к возрастанию коэффициента b/a, также отмечено удлинение латентности a- и b-волн и прямая пропорциональная зависимость между минимальной латентностью a-волны и возрастом.

ОП генерируется несколькими источниками во внутренней сетчатке, управляемыми палочками и колбочками. Для оценки различных генераторов в данной работе ОП получали фильтрацией (75–300 Гц) темно- и свето-адаптированных ЭРГ, а также выполняли вейвлет-преобразование с вейвлетом Морле (МВП). В условиях темновой адаптации оба метода показали, что после 40 лет происходит снижение амплитуды и удлинение латентности ОП. МВП определило высокочастотную полосу (150–155 Гц) как основной генератор ОП, частота которого не зависит от возраста. При световой адаптации большинство пиков ОП также имели замедленную латентность после достижения 40-летнего возраста. Метод МВП различал две частотные полосы на всех яркостях: высокую (135 ± 6 Гц) и низкую (82 ± 7 Гц) частоту — как источники ранних и поздних ОП. У субъектов старше 60 лет наблюдалось стабильное снижение мощности, специфичное для низких частот. Возрастные изменения ОП в данной работе предшествовали видимым изменениям фоторецепторной a-волны и постфоторецепторной b-волны ЭРГ [44].

Мультифокальная электроретинограмма (мф-ЭРГ) [46] представляет собой объективный метод быстрого и одновременного тестирования функции множества локальных участков сетчатки [47]. Так же, как и для волн ганцфельд-ЭРГ, регистрируемой при диффузной световой стимуляции всего поля сетчатки, компоненты мф-ЭРГ закономерно изменяются с возрастом [38, 40, 48–51]. В более поздней работе [52] авторы сообщили о результатах детального исследования, связанных с возрастом локальных изменений параметров мф-ЭРГ и их изменчивости у 70 нормальных субъектов в возрасте 9–80 лет. Для каждого локального ответа мф-ЭРГ значительный эффект старения выявлен для скалярного произведения и/или амплитуды компонента P1. В среднем отмечено снижение магнитуды ответа на ~5 % за десятилетие (от 3,3 % по периферии сетчатки до 7,5 % перифовеально). Снижение амплитуды и удлинение латентности было большим для верхней половины сетчатки, чем для нижних квадрантов. Относительная скорость изменения параметров с возрастом была почти одинаковой для функции назальной и темпоральной сетчатки. Средний коэффициент вариации для всех субъектов и для всех зон сетчатки составил 29,4 %.

Таким образом, результаты ЭФИ с использованием диффузной, мультифокальной и паттерн-зрительной стимуляции демонстрируют, что старение здоровой сетчатки сопровождается специфическими изменениями ее функции, которые необходимо принимать во внимание при диагностике потенциальных патологий у пожилых лиц.

С помощью функциональной МРТ у молодых и здоровых пожилых людей сравнивали организацию карт зрительных полей и популяционные рецептивные поля (РП) в затылочной коре (области V1, V2, V3 и hV4) [53]. При здоровом старении не было обнаружено дефектов организации карты зрительных полей, но отмечено уменьшение площади поверхности и увеличение размеров РП в фовеальных представительствах коры V1, V2 и hV4. Эти измерения согласуются с определенным поведенческим дефицитом, наблюдаемым при здоровом старении. Подобные исследования могут быть перспективными для понимания изменения процессов обработки зрительной информации при нормальном старении и могут стать основой дальнейших исследований когнитивных нарушений при патологическом старении.

Можно ожидать, что использование электроретинографии и других методов клинической физиологии зрения в исследованиях долгожителей перспективно не только в плане получения объективных представлений о нарушениях ретинальной функции в крайне пожилом возрасте. Оно может быть чрезвычайно полезным как своеобразное «окно в мозг» для выявления функциональных признаков, отличающих старение головного мозга у обычных людей и у долголетних, в том числе при сопутствующих возрастных нейродегенеративных заболеваниях.

Долголетие и старение мозга: актуальные аспекты исследований. Долгожители представляют собой прекрасную модель для изучения замедленного старения и исключительной долговечности, интерес к исследованиям которых продолжает расти во всем мире [54–56]. Долголетие определяют как социально-биологическое

явление, характеризующееся доживаемостью человека до высоких возрастных рубежей. Классификации возраста по-разному определяют порог долголетия. В геронтологии долгожительство рассматривают как дожитие до исключительного возраста — 90 лет или старше [цит. по 57]. Часто отдельно выделяют порог долголетия — достижение 80 лет, а 90 лет и более считают высшим уровнем долголетия, или долгожительством [58–60]. В исследованиях долголетних обычно сопоставляют данные, полученные для лиц моложе 80 лет, с естественным темпом старения (недолголетних), восьмидесятилетних (octogenarian, возраст от 80 до 89 лет), девяностолетних (nonagenarian, 90–99 лет), столетних, или центенариев (centenarian, 100–110 лет), и сверхдолгожителей (supercentenarian), возраст которых превышает 110 лет.

Активно дискутируется важный вопрос, ответ на который могут дать исследования долголетних: «Современная медицина, возможно, добавила годы к жизни, но добавила ли она жизнь к годам?» [61]. Очевидно, что увеличение продолжительности жизни является полезным только в том случае, если оно сопровождается поддержанием физических, социальных и когнитивных функций в пожилом возрасте [62]. Старейшие пожилые люди проявляют широкую вариабельность физических и когнитивных способностей [63–67]. Некоторые долгожители живут самостоятельно и выполняют всю физическую и инструментальную повседневную работу, а другие находятся в неподвижном состоянии и ограничены кроватью [66]. Анализ данных нескольких научных групп показывает, что нормальные значения различных тестов, разработанные для пожилых людей, нуждаются в существенной ревизии для их применения в популяции столетних [68].

Широкий диапазон изменений физической активности усложняет ее оценку с использованием какого-либо одного унифицированного метода и определяет важность стандартизации комплекса рекомендуемых информативных тестов, позволяющего в разных проектах получать сопоставимые результаты. Старейшие долгожители в возрасте более 100 лет являют собой образец прекрасного старения, при котором существенно отсрочена инвалидность, наступающая в среднем в возрасте 93 лет [69]. Однако замедленное старение может также сопровождаться ослаблением когнитивных функций и развитием тяжелых нейродегенеративных расстройств, степень выраженности которых характеризует модели «хорошего» и «плохого» старения у долгожителей. По профилю заболеваемости долгожителей относят к трем группам: «выжившие» (survivors), «замедленные» (или отсроченные — delayers) и «беглецы», или эскейперы (escapers) [70]. «Выжившими» называют людей, которые пережили средний возраст ухода из жизни, но страдают такими же возрастными патологиями, как и недолгожители. «Замедленные» способны задерживать процесс старения, и у них не проявляются заболевания, связанные с возрастом, до достижения 80 лет и еще более позднего возраста. К «беглецам» относят людей без клинически очевидных заболеваний в возрасте 100 лет или старше.

В исследовании долгожителей Новой Англии [71] эскейперы как модель хорошего старения составляли 15 % всей изучаемой когорты долголетних. Около 43 % относились к «замедленным» и около 42 % пациентов являлись «выжившими», с клиническими признаками заболеваний, возникших у них до возраста 80 лет. Согласно существующей гипотезе «компрессии заболеваемости», по мере приближения пределов продолжительности жизни начало заболеваний должно задерживаться — сдвигаться к концу долгой жизни или избегаться совсем. Свидетельства в поддержку этой гипотезы найдены при обследовании суперцентенариев в возрасте 110 лет и старше, у которых продолжительность здоровья фактически равна продолжительности жизни [71].

В масштабном исследовании долгожителей Дании в возрасте свыше 100 лет оценивали социально-демографические характеристики, их повседневную активность, условия жизни, необходимость помощи, текущие и бывшие ранее заболевания, анализ медицинских карт и результаты широкого клинического обследования [61]. Среди 207 человек, включенных в исследовательский проект, сердечно-сосудистые заболевания имелись у 72 %, остеоартроз крупных суставов выявлен у 54 %, артериальная гипертензия — у 52 %, деменция — у 51 %, а ишемическая болезнь сердца — у 28 % долгожителей. Среднее количество имеющихся заболеваний составило 4,3. В 60 % случаев имелись болезни с высоким риском смертности. Общее заключение по результатам данного исследования констатировало, что большинство датских долгожителей не являются здоровыми и среди них высока распространенность общих и хронических заболеваний.

Долгожители встречаются во всех странах, но имеются зоны мира, где проживает больше всего долголетних людей, например в регионах Грузии, Абхазии, Карачаево-Черкесии, Азербайджана, Греции, Японии. В Японии, по исследованиям 2004–2005 гг., проживает более 25 тыс. долгожителей [цит. по 72] и количество долголетних стремительно растет. Среди них имеются различные фенотипы долгожителей: большинство относятся к так называемым хрупким (frail, физически зависимы или имеют низкие когнитивные функции), но есть небольшое количество столетних людей с отличными физическими и когнитивными функциями [72]. Предполагают, что в феномен здорового долголетия вносят вклад передовые медицинские технологии, социально-экономический рост и улучшение социального обеспечения [56]. Хронологическое изучение столетних жителей Окинавы показало, что уровень активности в повседневной жизни за 20-летний период: с 1970-х до 1990-х годов — заметно снизился. Снижение физической активности наблюдается прежде всего у госпитализированных («институционализированных») долголетних, т. е. адекватный уход и медицинское вмешательство позволяют выживать даже генетически менее устойчивым субъектам.

В другом исследовании изучали профиль заболеваемости у 302 центенариев Токио и его связь с функциональным состоянием, физическими и когнитивными функциями [56]. Активность в повседневной жизни и когнитивные функции оценивали с использованием индекса Бартела и клинического рейтинга деменции.

Хронические заболевания найдены у более 95 % обследованных долгожителей. И физические, и когнитивные функции были значительно выше у мужчин. Среди текущих и предыдущих заболеваний наиболее часто отмечались гипертензия, болезни сердца, инсульт, переломы и катаракты. Физические и когнитивные функции у долгожителей с инсультом в анамнезе или переломом были особенно ослаблены, в то время как долгожители с гипертонией, как правило, показывали высокий уровень физической и умственной активности. Таким образом, хронические заболевания типичны для японских долгожителей, а инсульт и перелом коррелировали с наихудшими функциями. Авторы предположили, что профилактика инсульта и травм может улучшить функциональное состояние у самых старых жителей Японии. Следует отметить, что сахарный диабет (СД), известный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, у долгожителей Окинавы был редкостью [56]. Имеются также другие сообщения о низкой распространенности СД у долгожителей [73] и о сниженном риске сердечно-сосудистой патологии [74, 75]. Однако СД наблюдается и у людей, которые доживают до глубокой старости.

В исследовании 244 долгожителей (98–108 лет) в сорока четырех округах Северной Джорджии анализировали осложнения СД, в образцах крови натощак оценивали уровень гликозилированного гемоглобина и соответствующие клинические параметры [76]. Эти исследования показали, что 12,5 % долгожителей имеют СД, который был более распространенным у афроамериканцев (27,7 %), чем у белых (8,6%, $p < 0,001$). Не было статистически значимых различий между мужчинами и женщинами или между долгожителями, живущими в социуме и в стационарных заведениях. У долгожителей СД был более распространенным при наличии избыточного веса и ожирения (23,1 %), чем при отсутствии избыточного веса (7,1 %, $p = 0,002$). Анемия и артериальная гипертензия также более распространены у долгожителей с СД, чем без СД, и долгожители с СД нуждались в большем приеме негипогликемических лекарств. Интересно, что у 37 % долгожителей начало СД отмечено в возрасте до 80 лет («выжившие»), у 47 % — в возрасте между 80 и 97 годами («задержанные») и у 15 % — в возрасте 98 лет и старше («беглецы», или эскейперы) [76].

В то же время известно, что у недолгожителей между БА и СД 2-го типа имеются тесные ассоциации и общие механизмы, включая инсулинорезистентность, амилоидогенез, дисбаланс глюкокортикоидов и другие. Более того, СД 2-го типа признается фактором риска БА, и недавно высказана гипотеза, что БА, возможно, следует рассматривать как СД «3-го типа» [77].

Чрезвычайно важно сегодня выявить факторы, способствующие исключительному выживанию без болезни или инвалидности, возникновению «диапазона здоровья» [56, 78]. Поскольку количество жителей Земли старше 85 лет стремительно растет, все большее значение приобретает расширение нашего понимания деменции у долгожителей. Широкий диапазон изменения когнитивных функций у долгожителей (так же, как и физических способностей) представляет значительную проблему для стандартизации измерений [68]. Анализ сообщений о распространенности деменции среди долгожителей показывает значительное расхождение данных по этому вопросу. Отмечается, что частота умеренных когнитивных нарушений без выраженных признаков деменции составляет 19 % у тех, кто моложе 75 лет, и 29 % у тех, кто старше 85 лет [5]. По другим оценкам, распространенность деменции среди популяции старше 85 лет составляет от 18 до 38 % [79]. Различные исследования долгожителей сообщают о выявлении у них когнитивного снижения в 27– 100 % случаев [65, 80, 81]. Причиной столь широкого диапазона данных, как полагают, может являться неадекватный именно для долгожителей выбор методов исследований, которые теряют свою диагностическую ценность и могут давать неверные результаты при психоневрологическом тестировании в самой старой когорте населения. Еще одним объективным фактором больших различий в опубликованных результатах исследований могут быть национальные и региональные различия населения: социальных условий, традиций и культуры в разных странах и географических зонах мира. Частота выявления и тяжести деменции у старейших долгожителей различается при сравнении данных, полученных в различных регионах мира.

Ранние исследования американских и европейских долгожителей показали, что большинство из них относятся к категории «выживших» и имеют несколько сопутствующих заболеваний [61, 70, 82–86]. В исследовании долгожителей Дании у 25 живущих дома центенариев, которые самостоятельно себя обслуживали и работали физически, деменция отсутствовала, а у 182 человек, не способных себя обслуживать, имелись эквивалентные сопутствующие заболевания, включая деменцию [61]. В поперечном исследовании у 244 долгожителей Джорджии в возрасте 98–108 лет с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (the Mini-Mental State Examination — MMSE) выявлены низкие и средние уровни умственной активности, не достигающие широко используемых границ нормы. Общие показатели по MMSE различались в зависимости от возраста, образования, расы и социального статуса [87]. В других исследованиях отмечалось, что около трети долгожителей Северной Джорджии хорошо выполняют когнитивные тесты — в пределах способностей, типичных для здоровых людей в возрасте 60–80 лет. В 50 % случаев обнаружены незначительные признаки деменции, и около трети долгожителей страдали деменцией средней или тяжелой степени [67].

Предполагается, что многие факторы риска деменции и факторы, защищающие от наступления деменции в пожилом возрасте, такие как генотип ApoE, физическая активность и здоровый образ жизни, не актуальны в самом глубоком возрасте [88]. Исследования показывают, что нейрональная патология в изобилии выявляется в головном мозге у старейших долгожителей, но, в отличие от престарелых лиц меньшего возраста, отсутствует корреляция БА или сосудистой деменции с уровнем когнитивных функций. БА наиболее резко сокращает продолжительность жизни у пожилого населения в возрасте моложе 80 лет, в то время как в

самой старой когорте (девяностолетних и центенариев) наибольший риск смертности представляет сосудистая деменция [89]. Снижение зрения и слуха в некоторых случаях действительно может предшествовать снижению когнитивных функций, но не является предиктором неизбежной деменции. С другой стороны, проявления деменции у старейших долгожителей могут возникать при накоплении значительного количества патологических изменений в нервной ткани или при сочетании различных патологий [88].

Учитывая значительную неоднородность функционального состояния головного мозга у долгожителей, предложена специальная система классификации для стандартизации описания их функционального фенотипа [65]. Y. Gondo и соавт. оценивали сенсорные и когнитивные функции и физическую активность у 304 долгожителей Токио, используя субъективную самооценку и стандартные методы, такие как: простая анкета, индекс Бартела, краткая шкала оценки психического статуса MMSE и рейтинг клинической деменции [65]. Участники исследования были разделены на 4 категории. Только 5 человек (2 %) классифицированы как «исключительные», с отличной сохранностью всех функций, и 56 человек (18 %) отнесены в категорию «нормальных», поддерживающих в хорошем состоянии тонкие когнитивные и физические функции. При этом 167 долгожителей (55 %), проявлявших ухудшение когнитивных или физических функций, были отнесены к группе «неустойчивых», а остальные 76 человек (25 %), со значительным ухудшением физической активности и когнитивных функций, — в группу «хрупких». Авторы показали существование корреляций между биохимическими маркерами, уровнем смертности, образом жизни и функциональными фенотипами.

Следует отметить, что ухудшение физической активности не обязательно сопровождается ослаблением ментальной активности. В частности, у австралийских долгожителей высокое качество жизни и хорошие когнитивные функции наблюдались даже при их высокой зависимости от посторонней помощи [90]. Причиной этого называют отсутствие у многих долгожителей Австралии беспокойства и депрессий, что, как полагают, определяет их уникальную способность адаптироваться к старению и своим физическим ограничениям. Можно предполагать, что изучение признаков старения у крайне пожилых людей не в среднем по группе, а в соответствии со степенью сохранности физических и ментальных функций перспективно в исследованиях факторов, способствующих исключительному долголетию или помогающих поддерживать функциональную состоятельность в глубокой старости.

Корреляции результатов прижизненных функциональных и посмертных морфологических исследований мозга долгожителей. Наиболее частыми причинами нарушения когнитивных функций называют БА, сосудистую деменцию и смешанные деменции, имеющие несколько этиологий. Хотя предположение, что риск БА снижается после достижения возраста 90 лет, остается дискутабельным, наблюдения показывают, что старейшее население относительно устойчиво к дегенеративным процессам в мозге [91]. Скорость прогрессирования деменции у долгожителей более медленная, чем среди лиц моложе 85 лет [79].

Известно, что старение мозга характеризуется формированием нейрофибриллярных клубков и старческих бляшек, а также потерей нейронов и синапсов не только у пациентов с БА, но и у когнитивно сохранных лиц. В случаях деменции распространение нейрофибриллярных клубков, как правило, ограничивается гиппокампом, но при развитии явных клинических признаков деменции происходит также постепенное вовлечение ассоциативных областей в височной коре головного мозга [91]. Корреляция между количественным распределением сенильных бляшек и тяжестью БА незначительна. Характерно, что паттерн распределения патологических изменений и нейрональных потерь различается у старейших долгожителей и пожилых лиц меньшего возраста. В отличие от недолгожителей, у старейших долгожителей деменция ассоциируется с преимущественным вовлечением передней части поля CA1 гиппокампа, а нижневисочная и лобная ассоциативные области коры относительно сохранны [91]. У 90-летних и центенариев по мере усугубления когнитивных нарушений значительно более медленно прогрессирует образование клубков в области CA1 и энторинальной коре мозга по сравнению с менее старыми субъектами. Общий объем аккумуляции амилоида и потери нейронов в этих зонах головного мозга также оказались значительно ниже, чем для случаев БА у недолгожителей. Таким образом, патологический субстрат когнитивных нарушений у старейших долгожителей отличается от изменений, наблюдаемых в обычной популяции.

В Центре по изучению БА в университете Чикаго в большой когорте жителей Иллинойса (2000 и 467 человек в двух проектах) выполняли масштабные исследования с оценкой корреляции когнитивных способностей, тестированных ежегодно, с признаками невропатологии в посмертном гистологическом исследовании [92, 93]. С помощью 19 нейропсихологических тестов оценивали эпизодическую, семантическую и оперативную память, скорость восприятия и способность к зрительно-пространственной ориентации. Обнаружено, что в мозге пожилых людей без деменции и даже без легкого когнитивного расстройства может выявляться БА-невропатология, которая в период, непосредственно предшествующий смерти пациента, была связана с тонкими изменениями в эпизодической памяти [92]. Множественные признаки патологии головного мозга на аутопсии, обычно характерные для таких распространенных причин деменции, как БА и болезнь телец Леви, широко выявлялись у пожилых субъектов без диагноза деменции, коррелируя со снижением некоторых когнитивных способностей [93]. Одновременное наличие бета-амилоида, нейрофиламентных клубков и телец Леви в неокортексе ассоциировалось с общим снижением когнитивных функций. Нейропатологические признаки БА связаны со снижением эпизодической памяти (клубки), семантической памяти (амилоид и клубки) и рабочей памяти (амилоид). Тельца Леви также были связаны со снижением когнитивных функций (семантическая и оперативная память и скорость восприятия).

В указанных проектах, однако, не исследовалось влияние крайне глубокого возраста на корреляцию изменений ментального здоровья и результатов посмертного гистологического исследования мозга у долгожителей. В этом плане интересна работа M. Silver и соавт. [94], которые изучали мозг 100-летних долгожителей на предмет наличия или отсутствия у них нейродегенеративной патологии. Посмертные исследования мозга выполнены у 14 из 74 долгожителей Новой Англии, которые при жизни проходили ежегодное нейропсихологическое тестирование. Степень проявления патологических признаков БА, болезни Пика или склероза гиппокампа высоко коррелировала с измеренными при жизни когнитивными функциями у 10 из 14 субъектов. Отсутствие корреляции отмечено в 4 случаях. У двух субъектов с признаками деменции, установленными на нейропсихологическом тестировании, и диагнозом возможной БА отсутствовали гистологические признаки невропатологии. В мозге двух других субъектов на аутопсии выявлены признаки деменции, соответствующие критериям БА при хороших прижизненно оцененных когнитивных функциях [94]. Отсутствие корреляции между хорошим когнитивным уровнем и объективной патологией головного мозга у субъектов без деменции свидетельствует о функциональных резервах у некоторых долголетних, задерживающих функциональное проявление патологических изменений.

В более ранних гистопатологических исследованиях показано, что дегенерация нейронов у очень старых пациентов с деменцией захватывает области коры, обычно сохранные на ранних стадиях когнитивного снижения [95]. В случаях БА обнаруживалась значительно более высокая плотность нейрофибриллярных клубков в области CA1 гиппокампа, чем без клинических проявлений деменции. Процесс деменции у 90-летних и 100-летних долгожителей, возможно, отличается от деменции у недолгожителей тем, что распространение нейрофибриллярных клубков ограничивается гиппокампом с относительно скупым их распределением в коре головного мозга [95]. В более поздней работе сообщалось, что снижение когнитивного статуса при БА коррелирует с образованием нейрофибриллярных клубков и потерей нейронов [96]. Стереологическое исследование гиппокампа показало, что у долгожителей появление и прогрессирование связанных с БА патологических изменений не является неизбежным следствием старения [97]. Предполагается, что деменция при крайнем старении в большей степени зависит от повреждения обычно менее страдающих в обычной популяции отделов гиппокампа, чем от обильного образования нейрофибриллярных клубков и гибели нейронов в области CA1 и энторинальной коре.

В исследовании G. Leuba и соавт. [98] у долгожителей выполняли количественный анализ распределения сенильных бляшек, отложений бета-амилоидного белка и нейрофибриллярных клубков в первичной зрительной коре и полуколичественный анализ их распределения в дорсальном латеральном коленчатом теле (ЛКТ). В первичной зрительной коре (поле 17) в большинстве случаев без деменции или с мягким когнитивным снижением (МКС) обнаружены сенильные бляшки в небольшом или среднем количестве. В целом 0,4–2,4 % площади поперечного сечения области зрительной коры было покрыто отложениями бета-амилоида. Только у трети долгожителей без деменции или с МКС полностью отсутствовали сенильные бляшки и диффузные отложения бета-амилоида. Среди подкорковых структур, в нижней латеральной подушке и двухолмии низкие плотности сенильных бляшек и депозитов бета-амилоида были выявлены примерно в половине случаев, в то время как ЛКТ полностью от них избавлено. Нейрофибриллярные клубки практически отсутствовали в поле 17 и в подкорковых ядрах у субъектов без выраженной деменции. Очевидно, старение первичной зрительной системы у долгожителей без деменции или при слабых когнитивных расстройствах ассоциируется с умеренными амилоидными отложениями в поле 17, которые не служат признаками ранних стадий деменции. С другой стороны, ухудшение когнитивных функций при БА ассоциируется только с нейрофибриллярными клубками и потерей нейронов, но не с амилоидными отложениями [96]. Старение мозга характеризуется образованием нейрофибриллярных клубков и сенильных бляшек и у когнитивно нормальных людей. Регулярное выявление этих аномалий и повышение распространенности деменции в стареющей популяции, вплоть до достижения 85 лет, активно поддерживают теорию о непрерывном континууме между нормальным старением мозга и БА [99]. Старческую деменцию с клубочками у самых старых долгожителей рассматривают как вариант БА [100]. В этом контексте изучение 90-летних долгожителей и центенариев может обеспечить получение ключевой информации о признаках, характеризующих крайнее старение. A. Imhof и соавт. представили подробный обзор имеющихся в настоящее время невропатологических данных, полученных у очень старых долгожителей, в котором обсуждаются паттерны распределения нейрофиламентных клубков, сенильных бляшек и нейрональной потери в зависимости от возраста [99]. В обзоре отмечается, что в молодых когортах распределение нейрофиламентных клубков, как правило, ограничивается гиппокампом, в то время как клинические признаки деменции появляются при вовлечении в процесс височной коры. Сенильные бляшки не могут быть специфическим маркером когнитивных нарушений, так как никакой корреляции не найдено между их количественным распределением и тяжестью БА. Таким образом, низкая частота выявления связанных с БА поражений даже у больных с тяжелыми стадиями этого заболевания, а также слабость клинико-патологических корреляций у долгожителей указывают, что повышение возраста не обязательно ассоциируется с БА-патологией.

Суммируя обсуждаемые выше данные, отметим, что существуют функциональные и морфологические признаки возрастных изменений головного мозга и зрительной системы у долгожителей, специфически отличающие процессы нормального и патологического старения в популяциях старейших жителей Земли и недолголетних, изучение которых необходимо, чтобы понять факторы, способствующие исключительному

выживанию без болезней или инвалидности. С другой стороны, сетчатка является легкодоступным и адекватным объектом для исследований не только нейродегенеративных заболеваний, но и естественного старения ЦНС. Можно ожидать, что морфофункциональные исследования стареющей сетчатки смогут предоставить новые объективные и неинвазивные диагностические тесты, позволяющие оценивать и прогнозировать качество старения, которое в значительной степени определяет качество жизни. Изучение структуры и функции сетчатки у долгожителей также позволит расширить представления о нарушениях зрительных функций в крайне пожилом возрасте, что необходимо для диагностики и мониторинга возрастных невропатологий.

Литература/References

1. *Howse K.* Increasing life expectancy and the compression of morbidity: a critical review of the debate. Working paper number 206. Oxford Institute of Ageing, July 2006. Ed. Philip Kreager. Avable at: http://www.ageing.ox.ac.uk/files/workingpaper_206.pdf
2. *Finch C.E.* Evolution of the human lifespan and diseases of aging: Roles of infection, inflammation, and nutrition. PNAS. 2010; Jan. 26:107(1); Avable at: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0909606106
3. *Niccoli T., Partridge L.* Ageing as a Risk Factor for Disease. Current Biology. 2012; 22(17): 741–52.
4. *Morris J.C.* Neurodegenerative disorders of aging: the down side of rising longevity. Mo. Med. 2013; 110 (5): 393–4.
5. *Lopez O.L., Jagust W.J., DeKosky S.T., et al.* Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. Archives of Neurology. 2003; 60 (10): 1385–9.
6. *West M.J.* Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. Neurobiology of Aging. 1993; 14 (4): 287–93.
7. Buell S.J., Coleman P.D. Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. Science. 1979; 206: 854–6.
8. *Burke S.N., Barnes C.A.* Neural plasticity in the ageing brain. Nat. Rev. Neurosci. 2006; 7: 30–40.
9. *Shetty P.K., Galeffi F., Turner D.A.* Age-Induced Alterations in Hippocampal Function and Metabolism. Aging and Disease. 2011; 2 (3): 196–218.
10. *Mahncke H.W., Bronstone A., Merzenich M.M.* Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. Prog. Brain Res. 2006; 157: 81–109.
11. *Mozolic J.L., Hugenschmidt Ch.E., Peiffer A.M., Laurienti P.J.* Multisensory Integration and Aging. In: The Neural Bases of Multisensory Processes. M.M. Murray and M.T. Wallace, eds. (Boca Raton, FL: CRC Press). 2012; Chapter 20.
12. *Freiherr J., Lundström J.N., Habel U., Reetz K.* Multisensory integration mechanisms during aging. Front. Hum. Neurosci. 2013, Dec 13; 7: 863. eCollection 2013.
13. *Mahoney J.R., Li P.C., Oh-Park M., Verghese J., Holtzer R.* Multisensory integration across the senses in young and old adults. Brain Res. 2011; 1426: 43–53.
14. *Mahoney J.R., Wang C., Duma K., Holtzer R.* Visual-somatosensory integration in aging: Does stimulus location really matter? Vis. Neurosci. 2014; 31 (3): 275–83.
15. *Guo L., Duggan J., Cordeiro M.F.* Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. Current Alzheimer Research. 2010; Feb. 7: 3–14.
16. *Valenti D.A.* Alzheimer's disease and glaucoma: imaging the biomarkers of neurodegenerative disease. Intern. Journal of Alzheimer's Disease. 2011; 2010:793931. Published online 2011 Jan 5.
17. *Sadun A.A., Bassi C.J.* Optic nerve damage in Alzheimer's disease. Ophthalmology. 1990 Jan; 97 (1): 9–17.
18. *Vickers J.C.* A cellular mechanism for the neuronal changes underlying Alzheimer's Disease. Neuroscience. 1997; 78: 629–39.
19. *Berisha F., Feke G.T., Trempe C.L., McMeel J.W., Schepens C.L.* Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48: 2285–9.
20. *Kalathur R.K.R., Gagniere N., Berthommier G., et al.* RETINOBASE: a web database, data mining and analysis platform for gene expression data on retina. BMC Genomics. 2008; 9: 208–17.
21. *Eliasieh K., Liets L.C., Chalupa L.M.* Cellular reorganization in the human retina during normal aging. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (6): 2824–30.
22. *Gerth C.* The role of the ERG in the diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. Doc. Ophthalmol. 2009; 118: 63–8.
23. *Yoshida S., Carter T., Hiriyanna S., et al.* Identification of Genes Altered in Aging Retina Using Gene Microarrays. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43: E-Abstract ARVO 3921.
24. *Bonilha V.L.* Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. Clin. Ophthalmol. 2008; 2 (2): 413–24.
25. *Pescosolido N., Karavitis P.* Age-Related Changes and/or Diseases in the Human Retina. In: Aging Medicine. Age-Related Changes of the Human Eye, Carlo A.P. Cavallotti and Luciano Cerulli eds. Humana Press. 2008: 193–201.
26. *Harman D.* The aging process. Medical Sciences. 1981;78 (11): 7124–8.
27. *Зуева М.В.* Старение сетчатки: Часть 2. Адаптивные процессы и пластичность. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (3): 54–62.
Zueva M.V. The aging of the retina. Part II. Adaptive processes and plasticity. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 3(3): 54–62 (in Russian).
28. *Зуева М.В.* Старение сетчатки: Часть 1. Дегенерация и регресс. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (2): 53–61.
Zueva M.V. The aging of the retina. Part I. Degeneration and regress. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 3 (2): 53–61 (in Russian).
29. *Cowen T.* Selective vulnerability in adult and aging mammalian neurons. Auton. Neurosci. 2002; 96: 20–4.
30. *Curcio C.A., Millican C.L., Allen K.A., Kalina R.E.* Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993; 34: 3278–96.
31. *Curcio C.A., Owsley C., Jackson G.R.* Spare the rods, save the cones in aging and age-related maculopathy. New Developments. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 2015–8.
32. *Ramirez J.M., Ramirez A.I., Salazar J.J., et al.* Changes of astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration. Exp. Eye Res. 2001; 73: 601–15.
33. *May C.A.* Chronologic versus Biologic Aging of the Human Choroid. Sci. World J. 2013; Article ID 378206, 7 pages. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2013/378206
34. *Touyz R.M.* Vascular Remodeling, Retinal Arteries, and Hypertension. Hypertension. 2007; 50: 603–4.
35. *Martinez-Lemus L.A., Hill M.A., Meininger G.A.* The Plastic Nature of the Vascular Wall: A Continuum of Remodeling Events Contributing to Control of Arteriolar Diameter and Structure. Physiology. 2009; 24 (1): 45–57.
36. *Owsley C., Jackson G.R., Cideciyan A.V., et al.* Psychophysical Evidence for Rod Vulnerability in Age-Related Macular Degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 267–73.
37. *Birch D.G., Anderson J.L.* Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. Arch. Ophthalmol. 1992; 110: 1571–6.
38. *Jackson G.R., Ortega J., Girkin C., et al.* Aging-related changes in the multifocal electroretinogram. J. Opt. Soc. Amer. A. 2002; 19: 185–9.
39. *Jackson G.R., McGwin G. Jr., Phillips J.M., Klein R., Owsley C.* Impact of aging and age-related maculopathy on activation of the a-wave of the rod-mediated electroretinogram. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45: 3271–8.
40. *Gerth C., Garcia S.M., Ma L., Keltner J.L., Werner J.S.* Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2002; 240: 202–8.
41. *Gerth C., Sutter E.E., Werner J.S.* MfERG response dynamics of the aging retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: 4443–50.
42. *Kergoat H., Kergoat M.J., Justino L.* Age-related changes in the flash electroretinogram and oscillatory potentials in individuals age 75 and older. J. Am. Geriatr. Soc. 2001 Sep.; 49 (9): 1212–7.
43. *Justino L., Kergoat H., Kergoat M.J.* Changes in the retinocortical evoked potentials in subjects 75 years of age and older. Clin Neurophysiol. 2001; 112 (7): 1343–8.
44. *Freund P.R., Watson J., Gilmour G.S. Gaillard F., Sauvé Y.* Differential changes in retina function with normal aging in humans. Doc. Ophthalmol. 2011; 122 (3): 177–90.
45. *Dimopoulos I.S., Freund P.R., Redel T., et al.* Changes in rod and cone-driven oscillatory potentials in the aging human retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014 Aug 17; 55 (8): 5058–73.
46. *Sutter E.E., Tran D.* The field topography of ERG components in man. I. The photopic luminance response. Vision Res. 1992; 32: 433–46.
47. *Hood D.C.* Assessing retinal function with the multifocal technique. Prog. Retin. Eye Res. 2000; 19: 607–46.
48. *Fortune B, Johnson C.A.* Decline of photopic multifocal electroretinogram responses with age is due primarily to preretinal optical factors. J. Opt. Soc. Am. A. 2002; 19: 173–84.
49. *Nabeshima T., Tazawa Y., Mita M., Sano M.* Effects of aging on the first and second-order kernels of multifocal electroretinogram. Jpn. J. Ophthalmol. 2002; 46: 261–9.
50. *Nagatomo A., Nao-i N., Maruiwa F., Arai M., Sawada A.* Multifocal electroretinograms in normal subjects. Jpn. J. Ophthalmol. 1998; 42: 129–35.
51. *Seiple W., Vajaranant T.S., Szlyk J.P., et al.* Multifocal electroretinography as a function of age: the importance of normative values for older adults. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: 1783–92.
52. *Tzekov R.T., Gerth C., Werner J.S.* Senescence of human multifocal electroretinogram components: a localized approach. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004; 242 (7): 549–60.
53. *Brewer A., Barton B.* Visual cortex in aging and Alzheimer's disease: changes in visual field maps and population receptive fields. Front. Psychol. 2014; 5: 74. Published online 2014 Feb 7. Avable at: http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00074
54. *Barzilai N., Gabriely I., Gabriely M., Iankowitz N., Sorkin J.D.* Offspring of centenarians have a favorable lipid profile. J. Am. Geriatr. Soc. 2001; 49: 76–9.
55. *Perls T., Levenson R., Regan M., Puca A.* What does it take to live to 100? Mech. Ageing Dev. 2002; 123: 231–42.
56. *Takayama M., Hirose N., Arai Y., et al.* Morbidity of Tokyo-Area Centenarians and Its Relationship to Functional Status. Relationship to Functional Status. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2007; 62(7): 774–82.
57. *Murabito J.M., Yuan R., Lunetta K.L.* The Search for Longevity and Healthy Aging Genes: Insights From Epidemiological Studies and Samples of Long-Lived Individuals. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2012; 67A (5): 470–9.
58. *Фролькис В.В.* Долголетие: действительное и возможное. Киев; 1989.
Frolkis V.V. Longevity: the actual and potential. Kiev; 1989 (in Russian).
59. *Мелкумян А.С.* Геронтология. Учебное пособие. Москва; 2002.
Melkumian A.S. Gerontology. Uchebnoe posobie. Moscow; 2002 (in Russian).
60. *Нор-Аревян О.А.* Социальная геронтология. Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Наука-Спектр; 2011. 312.
Nor-Arevyan O.A. Social Gerontology. Uchebnoe posobie. Rostov-na-Donu: Nauka-Spektr; 2011; 312 (in Russian).
61. *Andersen-Ranberg K., Schroll M., Jeune B.* Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. J. Am. Geriatr. Soc. 2001; 49: 900–8.
62. *Hollander-Rodriguez J., Kaye J., Leahy M.* Dementia-Free Survival Among Centenarians: An Evidence-Based Review. J. Gerontology: Med. Sci. 2006; 61A(9): 951–6.
63. *Hagberg B., Alfredson B.B., Poon L.W., Homma A.* Cognitive functioning in centenarians: a coordinated analysis of results from three countries. J. Gerontol. Series B. 2001; 56 (3): 141–51.
64. *Curb J.D., Ceria-Ulep C.D., Rodriguez B.L., et al.* Performance-based measures of physical function for high-function populations. J. Am. Geriatrics Soc. 2006; 54(5): 737–42.
65. *Gondo Y., Hirose N., Arai Y., et al.* Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2006; Mar; 61 (3): 305–10.
66. *Jeune A., Skytthe A., Cournil A., et al.* Handgrip strength among nonagenarians and centenarians in three European regions. J. Gerontol.—Series A. 2006; 61 (7): 707–12.
67. *Poon L.W., Jazwinski S.M., Green R.C., et al.* Methodological considerations in studying centenarians: lessons learned from the Georgia centenarian studies. In: Annual Review of Gerontology and Geriatrics. Poon L.W. and Perls T.T., eds., Springer, New York, NY, USA, 2007: 231–64.
68. *Cress M.E., Gondo Y., Davey A., et al.* Assessing Physical Performance in Centenarians: Norms and an Extended Scale from the Georgia Centenarian Study. Cur. Gerontol. Geriatr. Res. 2010; Article ID 310610, 6 pages. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2010/310610
69. *Hitt R., Young-Xu Y., Perls T.* Centenarians: The older you get, the healthier you've been. Lancet. 1999; 354 (9179): 652.
70. *Evert J., Lawler E., Bogan H., Perls T.* Morbidity Profiles of Centenarians: Survivors, Delayers and Escapers. J. Gerontol. Med. Sci. 2003; 58A: 232–7.
71. Why Study Centenarians? An Overview. The New England Centenarian Study, 2015; Available at: http://www.bumc.bu.edu/centenarian/overview/
72. *Gondo Y., Poon L.W.* Cognitive function of centenarians and its influence on longevity. Annu. Rev. Gerontol. Geriatr. 2007; 27: 129–50.
73. *Bennati E., Capri M., Ferlito L., Malaguarnera M.* Diabetes mellitus in the extreme longevity. Exp. Gerontol. 2008, 43: 102–5.
74. *Bennati E., Murphy A., Cambien F., et al.* Belfast centenarians: a case of optimised cardiovascular risk? Curr. Pharm. Des. 2010; 16: 789–95.
75. *Rabuñal-Rey R., Monte-Secades R., Gomez-Gigirey A., et al.* Electrocardiographic abnormalities in centenarians: impact on survival. BMC Geriatrics. 2012; 12: 15.
76. *Davey A., Lele U., Elias M.F., et al.* Georgia Centenarian Study. Diabetes Mellitus in Centenarians. J. Am. Geriatr. Soc. 2012; 60 (3): 468–73.
77. *Kamal M.A.* Fighting Alzheimer's disease and type 2 diabetes: pathological links and treatment strategies. CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2014; 13 (2), 271–82.
78. *Hadley E.C., Rossi W.K.* Exceptional survival in human populations: National Institute on Aging perspectives and programs. Mech. Ageing Develop. 2005; 126: 231–4.
79. *Gardner R.C., Valcour V., Yaffe K.* Dementia in the oldest old: a multi-factorial and growing public health issue. Alzheimers Res Ther. 2013; Jul 1; 5 (4): 27. eCollection 2013. Available at: http://dx.doi.org/10.1186/alzrt181
80. *Miller L.S., Mitchell M.B., Woodard J.L., et al.* Cognitive performance in centenarians and the oldest old: norms from the Georgia centenarian study. Aging, Neuropsychology, and Cognition. 2010; 17 (5): 575–90.
81. *Poon L.W., Woodard J.L., Stephen Miller L., et al.* Understanding dementia prevalence among centenarians. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2012; Apr; 67 (4): 358–65.
82. *Beregi E., Klinger A.* Health and living conditions of centenarians in Hungary. Int Psychogeriatr.1989; 1: 195–200.
83. *Samuelsson S.M., Alfredson B.B., Hagberg B., et al.* The Swedish centenarian study: a multidisciplinary study of five consecutive cohorts at the age of 100. Int. J. Aging Hum. Dev. 1997; 45: 223–53.
84. *Berzlanovich A.M., Keil W., Waldhoer T., et al.* Do centenarians die healthy? An autopsy study. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2005; 60A: 862–5.
85. *Forette B.* Centenarians: health and frailty. In: Longevity: To the Limits and Beyond. Robine J.M., Vaupel J.W., Jeune B., Allard M., eds. New York: Springer; 1997: 105–12.
86. *Davey A., Elias M., Siegler I.C., et al.* Cognitive, physical performance, health, and disease: norms from the Georgia centenarian study. Exp. Aging Res. 2010; Oct; 36 (4): 394–425.
87. *Dai T., Davey A., Woodard J.L., et al.* Sources of variation on the mini-mental state examination in a population-based sample of

centenarians. J. Am. Geriatr. Soc. 2013 Aug; 61 (8): 1369–76.
88. *Kravitz E., Schmeidler J., Beeri M.S.* Cognitive decline and dementia in the oldest-old. Rambam. Maimonides Med. J. 2012; Oct 31; 3(4): e0026. Print 2012 Oct. Available at: http://dx.doi.org/10.5041/rmmj.10092
89. *Tschanz J.T., Corcoran C., Skoog, I., et al.* Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population: the Cache County Study. Neurology. 2004; 13; 62 (7): 1156–62.
90. *Richmond R.L., Law J., and Kay-Lambkin F.* Physical, Mental, and Cognitive Function in a Convenience Sample of Centenarians in Australia. J. Amer. Geriatr. Soc. 2011; 59 (6): 1080–6.
91. *von Gunten A., Ebbing K., Imhof A., Giannakopoulos P., Kövari E.* Brain Aging in the Oldest-Old. Curr. Geront. Geriatr. Res. 2010; Article ID 358531, 10 pages, Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2010/358531
92. *Bennett D.A., Schneider J.A., Arvanitakis Z., et al.* Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. Neurology. 2006; 66 (12): 1837–44.
93. *Boyle P.A., Yu L., Wilson R.S., Schneider J.A., Bennett D.A.* Relation of neuropathology with cognitive decline among older persons without dementia. Front. Aging Neurosci. 2013; 5: 50.
94. *Silver M.H., Newell K., Brady C., Hedley-White E.T., Perls T.T.* Distinguishing between neurodegenerative disease and disease-free aging: correlating neuropsychological evaluations and neuropathological studies in centenarians. Psychosomatic Medicine. 2002; 64 (3): 493–501.
95. *Giannakopoulos P., Hof P.R., Vallet P.G., et al.* Quantitative analysis of neuropathologic changes in the cerebral cortex of centenarians. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1995; 19 (4): 577–92.
96. *Giannakopoulos P., Herrmann F.R., Bussière T., et al.* Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. Neurology. 2003; 60 (9): 1495-500.
97. *von Gunten A., K vari E., Rivara C.B., et al.* Stereologic analysis of hippocampal Alzheimer's disease pathology in the oldest-old: evidence for sparing of the entorhinal cortex and CA1 field. Exp Neurol. 2005; 193 (1): 198–206.
98. *Leuba G., Saini K., Zimmermann V., Giannakopoulos P., Bouras C.* Mild Amyloid Pathology in the Primary Visual System of Nonagenarians and Centenarians. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2001; 12 (2): 146–52.
99. *Imhof A., Kövari E., von Gunten A., et al.* Morphological substrates of cognitive decline in nonagenarians and centenarians: A new paradigm? J. Neurol. Sci. 2007; 257: 72–9.
100. *Jellinger K.A., Bancher C.* Senile dementia with tangles (tangle-predominant form of senile dementia). Brain Pathol. 1998; 8: 367–76.

Functional Aspects of Natural and Pathological Brain Aging in Long-Living Persons and Research Prospects of the Visual System

M.V. Zueva

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

The review analyzes current aspects of the aging brain and visual system in centenarians. The correlation of the data of functional and morphological studies and the potentials of clinical electrophysiology of vision are discussed in the studies of features and the promoting factors of longevity. The most frequent cause of cognitive impairment is Alzheimer's disease (AD). Observations show that the oldest subjects, aged 90 or more, are relatively resistant to degenerative processes in the brain. The rate of dementia progression in centenarians is slower than among those younger than 85 years. The low incidence of AD-related lesions in centenarians indicates that the increasing age is not necessarily associated with AD pathology. There are functional and morphological signs of age-related changes in the brain and visual system in centenarians that specifically distinguish normal and pathological processes of aging in the oldest populations of different regions in the world and in non-centenarians. The study of this signs will enable us to understand the factors that contribute to an exceptionally long life without diseases or disability. On the other hand, the retina is an easily accessible and adequate object for studies of neurodegenerative diseases of the brain and of its natural aging as it can be considered a "window to the brain". The use of electroretinography with the standard (ISCEV) diffuse, multifocal and pattern visual stimulation has shown that healthy aging is accompanied by specific changes in the retina functions, which must be taken into account for the diagnosis of age-related pathologies in the elderly. It can be expected that the use of clinical electrophysiology of vision in studies of centenarians will be instrumental in identifying the functional features that distinguish the aging brain in normal individuals and in long-lived subjects, including the case of concomitant age-related neurodegenerative diseases. Functional studies and the lifetime imaging of the aging retina can provide new objective non-invasive tests to evaluate and predict the quality of aging, which largely determines the quality of life.

Keywords: natural and pathological aging, centenarians, brain, retina, visual system, electroretinography, Alzheimer's disease.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 60–70

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

Возрастная макулярная дегенерация и цитомегаловирус: дискуссионные аспекты патогенеза

С.А. Игнатьев[1], И.Б. Алексеев[1, 2], Г.М. Чернакова[1, 2], Е.А. Клещева[1, 2], Ю.А. Нам[1, 2]

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал № 1
[2] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

В статье освещены современные аспекты этиопатогенеза возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Особое внимание уделено иммунно-воспалительным процессам, приводящим к развитию ВМД. Рассмотрена возможная роль цитомегаловируса в активации воспалительной реакции на уровне хориокапилляров, пигментного эпителия, фоторецепторов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, система комплемента, воспаление, цитомегаловирус.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 71–78

В 1949 г. академик М.И. Авербах в своем «учении о слепоте» отметил, что «...задача глазного врача — предупреждать слепоту, которая является непосредственным результатом болезней глаз и тех общих изменений организма, которые ведут к заболеваниям глаз...» Задачи предупреждения необратимых патологических изменений структур глаза и сохранения зрения остаются актуальными и по сей день. Несмотря на достижения современной медицины, патология глазного дна, в том числе и возрастная макулярная дегенерация (ВМД), является наиболее частой причиной ухудшения и потери зрения [1–6]. Последние 10 лет можно без преувеличения назвать «эпохой ВМД», поскольку вопрос об этиопатогенезе заболевания активно обсуждается на научных форумах и страницах печатных и интернет-изданий. Отечественные и зарубежные офтальмологи единодушно рассматривают ВМД как мультифакториальное заболевание, на развитие которого оказывает влияние возраст, курение, этническая принадлежность, наследственные факторы и др. [7, 8]. Полиморфизм клинических проявлений: развитие мягких и твердых друз, формирование географической атрофии, отслойка пигментного и нейроэпителия (как серозная, так и геморрагическая), а также отсутствие единого мнения о причинах и механизмах возникновения и развития данной патологии пока оставляют открытым вопрос об эффективных, патогенетически обоснованных методах лечения [9, 10].

В настоящее время предложено несколько теорий развития ВМД. Согласно одной из них, с возрастом происходит патогенетически значимое снижение кровотока в бассейне сонных артерий, влияющее, как следствие, на редукцию перфузионного давления в сосудах глаза, в том числе и в системе задних коротких цилиарных артерий. Здесь следует отметить, что трофика центральных участков макулярной зоны (область между *fovea centralis* и *foveola*) обеспечивается только за счет диффузии питательных веществ из хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки при полном отсутствии ретинальных сосудов (фовеолярная бессосудистая зона), что, возможно, делает эту зону сетчатки наиболее уязвимой при вышеуказанных возрастных изменениях [11, 12]. Гемодинамические нарушения в бассейне хориоидеи могут быть связаны и с инволюционными изменениями: с уменьшением толщины слоя хориокапилляров (от 200 мкм у молодых до 80 мкм к 90 годам), увеличением межкапиллярных промежутков, уменьшением просвета сосудов, снижением

© С.А. Игнатьев, И.Б. Алексеев, Г.М. Чернакова и др.

количества фенестрированных капилляров [13–16]. Следствием вышеперечисленных процессов является кислородное голодание клеток пигментного эпителия и фоторецепторного слоя, снижение пассивной диффузии органических веществ с преобладанием окислительных процессов и индукцией апоптоза клеток пигментного эпителия (ПЭ) с последующим нарушением нормальных процессов гетерофагии и аутофагии (поглощение, переработка и выведение отработанных фрагментов фоторецепторов) [17].

Не меньшую роль в развитии ВМД могут играть системные нарушения гемодинамики. У пациентов старшей возрастной группы отмечается значимое поражение сосудов, снабжающих головной мозг и сердце, что приводит к снижению кровотока в магистральных артериях головы и, возможно, к изменению региональной и церебральной гемодинамики при ВМД [1]. Так, при сухой форме ВМД Е.П. Гваришвили [19] отмечает наличие дефицита кровотока в средней мозговой артерии, а Э.А. Абдуллаева [20] регистрировала изменения кровообращения в бассейне внутренней сонной артерии и позвоночных артериях.

Развитие гемодинамических нарушений возможно на фоне артериальной гипотонии, приводящей к значительному снижению трофических процессов в сетчатке и хориоидее [18, 21]. Ряд исследователей отмечают сочетание дегенеративных изменений в макулярной области с атеросклеротическим поражением церебральных и коронарных сосудов, указывая на сходство процессов формирования атеросклеротической бляшки и друзообразования [22–24].

Еще одной группой факторов патогенеза ВМД представляются метаболические нарушения (системные и локальные), результатом которых является оксидативный (окислительный) стресс клеток ПЭ [7, 25–27]. По мнению ряда авторов, оксидативный стресс в клетках эндотелия является причиной не только старения, но и важной патогенетической составляющей некоторых тяжелых заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет), в том числе и причиной развития ВМД [7, 25–29]. Более чем какая-либо другая ткань, от накопления продуктов окисления страдает сетчатка, будучи нервной структурой с высоким уровнем обмена веществ [7]. Окислительный стресс развивается вследствие хронического дисбаланса между образованием реактивных форм кислорода в результате процессов окислительного фосфорилирования и активностью антиоксидантной системы (каротиноиды, витамины А, С, Е, супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза и др.) [30]. Противодействуя активным формам кислорода (супероксидный и пероксидный анион) и свободным радикалам (карбоксиэтилпиррол, малондиальдегид, 4-гидроксиноненал), антиоксидантная система защищает клетку от повреждения белков, липидов и ДНК [17, 31, 32]. Однако при низкой активности антиоксидантов и/или избыточном образовании свободных радикалов липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и конечные продукты гликолиза, накапливаясь в межклеточном пространстве и внутри лизосом ПЭ, приводят к лизосомальной дисфункции, а при продолжительном воздействии — к апоптозу клеток ПЭ, повреждению мембраны Бруха (МБ) и хориокапилляров.

Подавление жизнедеятельности одних клеток ПЭ, в свою очередь, приводит к нарушению поглощения и переработки другими клетками разного рода «мусора» (в основном наружных сегментов фоторецепторов) и накоплению непереработанного материала в других, здоровых, эпителиоцитах и под базальной пластинкой ПЭ. Данное обстоятельство считается ключевым моментом в друзообразовании. По мнению G. Hageman и соавт. [33] и М.М. Бикбова и соавт. [7], друзы являются продуктом метаболизма клеток ПЭ и биомаркером ВМД.

По результатам других исследований, состав друз достаточно разнообразен и включает липидные, углеводные, белковые и клеточные компоненты [33–35]. Одним из основных составляющих друз является липофусцин, или «пигмент старения», относящийся к группе гликопротеидов. Основа липофусцина представлена N-ретилидин-N-ретинилэтаноламином (A2E), способным нарушать функционирование лизосом и высвобождать проапоптозные белки из митохондрий, а также блокировать ферменты окислительного фосфорилирования, что приводит к увеличению активных форм кислорода и поддержанию оксидативного стресса [36–39]. Кроме того, A2E является активатором выработки фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) клетками ПЭ, что, в свою очередь, приводит к формированию хориоидальной неоваскуляризации и развитию влажной формы ВМД [36]. Индукция экспрессии и секреции VEGF клетками ПЭ вследствие окислительного стресса продемонстрирована в эксперименте [40, 41]. Окислительный стресс может также вызвать секрецию клетками ПЭ интерлейкина-6 (ИЛ-6), способствующего повышению секреции VEGF (аутокринная регуляция секреции VEGF) [42].

VEGF является сильным митогеном для клеток ПЭ, эндотелиальных клеток и нейроэпителия при неблагоприятных условиях, предотвращает в них развитие апоптоза, активируя такие факторы выживаемости, как Bcl-2, A-1, IAP, Akt, Erk (ингибиторы апоптоза) [43, 44]. Таким образом, оксидативный стресс индуцирует экспрессию VEGF клетками ПЭ, что помогает им пережить атаку стрессогенных агентов. Однако хронический стресс вызывает воспалительную реакцию и развитие ВМД. Таким образом, VEGF — аутокринный фактор выживания ПЭ сетчатки в условиях оксидативного стресса, однако, если клетки ПЭ не в состоянии выдержать стресс, они претерпевают апоптоз, что ведет к развитию заболевания [44]. Поэтому антиVEGF-терапия при ВМД может не только вызвать регресс новых сосудов, но и ингибировать восстановление барьера ПЭ, который ставит предел неоваскуляризации, а пролонгированная антиVEGF-терапия может повреждать фоторецепторы [43, 44]. Как показали исследования S. Byeon и соавт. [45], у некоторых пациентов антиVEGF-терапия может иметь негативные последствия. Данный факт, возможно, свидетельствует о второстепенной роли VEGF в патогенезе ВМД и его негативном воздействии на течение заболевания только в комплексе с другими патогенными факторами.

Еще одним фактором, которому в последнее время отводится все большая роль в патогенезе ВМД, является наследственная предрасположенность. Данный факт подтверждается исследованиями семей, в которых имелись случаи ВМД, а также изучением формирования и течения патологии макулярной области у близнецов [44, 46–48]. В 2005 г. G. Hageman и соавт. идентифицировали ген фактора комплемента Н (CFH), его мутация расценивается как основной фактор риска развития ВМД [49]. Ген CFH кодирует фактор комплемента Н, известный как бета-1Н-белок — белок плазмы из семейства системы комплемента, участвующей в регуляции иммунного ответа. Основной стадией любого каскада комплемента является расщепление С3-конвертазой белка С3, наиболее важного компонента системы комплемента, на 2 фрагмента (С3а и С3b). Молекула С3b связывается с другим компонентом комплемента — фактором В, благодаря чему синтезируется комплекс С3bBb (С3-конвертаза) [50].

Расщепление С3 имеет существенное значение для устранения патогенов, однако в нормальных условиях действует механизм, удерживающий процесс расщепления С3 на «отключенном уровне», для того, чтобы избежать избыточной продукции С3-конвертазы [50]. Наличие сдерживающего механизма, в данном случае CFH, означает, что здесь имеет место эффект положительной обратной связи, потенциально способной выйти из-под контроля. Фактор комплемента Н связывается с белком С3b и, ограничивая его функционирование, ускоряет распад С3-конвертазы, а также действует как кофактор фактора комплемента I (другого ингибитора С3b). Он работает как в сыворотке, так и на поверхности клеток, является регуляторным белком системы комплемента и оказывает противовоспалительный эффект [50].

Дефектный ген CFH кодирует вариант, обладающий недостаточной способностью адекватно инактивировать систему комплемента, что приводит к высокой концентрации факторов комплемента и, как следствие, к повреждению собственных клеток и тканей [51]. Полиморфизм гена CFH, проявляющийся в замене азотистого основания тимина на цитозин в 9-м экзоне, повышает риск развития ВМД. Мутации гена, кодирующего CFH, ассоциированы с повышенным уровнем С-реактивного белка в сосудистой оболочке глаза, что может индуцировать хроническое воспаление и развитие ВМД [51].

Воспаление как патогенетический механизм по-новому предстал в свете открытий, последовавших за идентификацией гена CFH. В частности, показано, что мутации в различных локусах, кодирующих факторы комплемента (фактор комплемента В, компонент комплемента 2 и 3), в комплексе с другими факторами риска усугубляют течение ВМД по сравнению с теми, кто не является носителем дефектных генов. Эти данные повлияли на изменение представлений о патогенезе ВМД [51, 52].

P. Penfold и соавт. (1985) одними из первых предположили, что ВМД является следствием хронического воспаления, обнаружив при электронной микроскопии скопление макрофагов, фибробластов, лимфоцитов и тучных клеток в зонах повреждения мембраны Бруха, определив, таким образом, роль иммунокомпетентных клеток в формировании неоваскулярной мембраны [53]. Данные клетки иммунной системы способны продуцировать провоспалительные цитокины: интерлейкин-1β (ИЛ-1β), фактор некроза опухолей α (ФНО-α), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18) и др., запускающие каскад иммунных реакций и приводящие к усилению функциональной активности нейтрофилов, в том числе экспрессии молекул адгезии, образование кислородных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов [50, 54–56]. Медиаторы воспаления могут быть нацелены на клетки ПЭ, вызывая неконтролируемый воспалительный ответ и приводя к нарушению функций ПЭ сетчатки [57].

Клетки ПЭ, наряду с иммунными клетками, способны продуцировать ИЛ-1β и ИЛ-18 при неблагоприятных условиях (окислительный стресс, ишемия, гипоксия) в обход классического пути белковой секреции, формируя патологический иммунный паттерн. Биологически неактивная форма цитокина сначала накапливается в цитоплазме клеток ПЭ, а затем перемещается в специализированные секреторные лизосомы, где находится неактивная форма фермента каспазы-1 (прокаспаза-1). Затем происходит активация прокаспазы-1 с образованием активного фермента под влиянием нескольких цитоплазматических белков, формирующих так называемую инфламмасому [17, 58].

Инфламмасома не является истинной клеточной органеллой, а представляет собой функциональное образование из нескольких цитоплазматических белков, относящихся к группе внутриклеточных распознающих рецепторов (NOD-подобные рецепторы). В число таких белков входит криопирин — цитозольный белок NLRP3, известными лигандами которого являются вирусный геном и продукты оксидативного стресса. Активация криопирина, как и других белковых фракций инфламмасом, приводит к расщеплению предшественников ИЛ-1β и ИЛ-18

и формированию активных форм данных цитокинов с участием каспазы-1 [17, 58, 59]. Показано, что так называемые NLRP3-инфламмасомы присутствуют и в клетках ПЭ и при неблагоприятных условиях способны запускать каскад реакций, приводящих к повреждению и нарушению функций ПЭ [60–62].

Помимо активации белков инфламмасомы (первый путь внутриклеточного сигнального пути), патогены (эндогенные и экзогенные раздражители биологического, химического, а также физического происхождения) взаимодействуют с мембранными Toll-like-рецепторами (TLR) и внутриклеточными Nod-like-рецепторами (NLR), не относящимися к белкам инфламмасом. В результате данного взаимодействия происходит активация транскрипционного фактора NFκB, его перенос в ядро иммунной клетки и запуск экспрессии генов цитокинов семейства ИЛ-1 (ИЛ-1β, ИЛ-18) [58].

В свою очередь активация транскрипционного фактора NFκB и повышенная экспрессия ИЛ-1β индуцируют экспрессию VEGF [63]. Этот эффект может быть усилен в случае одномоментного синтеза ИЛ-1β, ФНО-α и интерферона γ (ИФН-γ) [64]. J. Jonas и соавт. показали, что при уже сформированной в субретинальном пространстве хорионеоваскулярной мембране (ХНВ) продолжает оставаться активным иммунное воспаление в области клеток ПЭ, которые способны продуцировать цитокин MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — хемоаттрактант для моноцитов/макрофагов и лимфоцитов, причем его концентрация коррелирует со степенью отека макулы [65]. Макрофаги и нейтрофилы мигрируют в область ХНВ и продуцируют VEGF и другие ангиогенные факторы, а дендритные клетки — VEGFR (VEGF receptor) [44, 58]. Кроме того, H. Huang и соавт. выявили значение VEGF как хемоаттрактанта для привлечения ретинальной микроглии в очаг ХНВ. В исследованиях на мышах авторы обнаружили миграцию микроглиальных клеток (собственные макрофаги сетчатки) от внутренних слоев сетчатки к наружным при индуцированной модели ВМД, определив, таким образом, способность ретинальной ткани самостоятельно реагировать посредством активации микроглии в ответ на повреждение [66].

Однако, несмотря на то, что большинство отечественных и зарубежных ученых показали доминирующую роль воспаления в развитии ВМД и перехода сухой формы во влажную, некоторые авторы не оставляют попыток найти непосредственного «провокатора» воспаления. В качестве «претендентов» на эту роль рассматриваются *Chlamydia pneumoniae, Toxoplasma,* герпесвирусы [67, 68].

Исторически одним из первых микроорганизмов, «уличенных» в формировании хронической сосудистой патологии, был ЦМВ — один из восьми патогенных представителей семейства *Herpesviridae*. В 1973 г. C. Fabricant и соавт. впервые высказали гипотезу о связи атеросклероза с вирусами группы герпеса человека. Экспериментально была установлена способность вирусов нарушать обмен липидов в клетках эндотелия экспериментальных животных и вызывать отложение в них кристаллов холестерина с последующим формированием атеросклеротической бляшки [69]. Это исследование послужило стимулом к дальнейшему определению роли ЦМВ-инфекции в развитии таких социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, острые нарушения коронарного кровообращения, болезнь Альцгеймера и ВМД [70–73].

ЦМВ широко распространен в популяции человека. Среди взрослого населения Российской Федерации доля серопозитивных лиц составляет 73–98 % [74]. После преодоления вирусом входных ворот (любые слизистые оболочки) вирус попадает в кровь, откуда макрофагами и лимфоцитами разносится в любые органы и ткани [75]. ЦМВ способен устанавливать хроническую латентную инфекцию, отличающуюся парадоксальным свойством — высокие уровни защитных антител сочетаются с бессимптомным активно размножающимся вирусом, определяющимся в разных клеточных структурах (эпителиальных и эндотелиальных клетках, фибробластах, нейроглиальных и мышечных клетках, лейкоцитах, макрофагах) [76, 77]. Благодаря низкой патогенности и способности подавлять клеточный иммунитет (вследствие длительной эволюции и адаптации вируса к организму человека), у здоровых индивидуумов возникает пожизненная персистенция ЦМВ с периодической реактивацией инфекции, протекающей, как правило, на субклиническом уровне [77, 78].

Особое внимание следует обратить на репродукцию вируса в клетках эндотелия, представляющих собой «выстилку» сосудов и имеющихся в каждом органе и тканях организма человека. Вследствие этого ЦМВ способен проникать в клетки паренхимы любого органа [77]. Роль ЦМВ в качестве триггера воспаления с последующим развитием сосудистой патологии (атеросклероз, васкулиты) была подтверждена многими исследователями [79–83]. Ряд авторов предположили возможное участие ЦМВ в развитии ВМД и переходе сухой формы заболевания во влажную, обнаружив у пациентов с возрастными изменениями в макуле повышенные титры иммуноглобулинов G (IgG) к ЦМВ в сыворотке крови [73].

Разными авторами предпринимались попытки обнаружить связь между хронической системной ЦМВ-инфекцией и развитием хориоидальных новообразованных сосудов в экспериментальных исследованиях на грызунах. S. Cousins и соавт. в эксперименте на животных выявили участие инфицированных ЦМВ макрофагов в формировании неоваскулярной мембраны [84].

Первичное инфицирование человека ЦМВ обычно происходит в детстве и сопровождается созданием постоянной скрытой инфекции гемопоэтических клеток —предшественников моноцитов [85]. После созревания инфицированных моноцитов происходит экспрессия генов ЦМВ, благодаря чему клетка становится агрессивной [85– 87]. Высокоактивные инфицированные моноциты мигрируют, достигают хориокапилляров и клеток ПЭ и секретируют медиаторы воспаления в ответ на повреждение. Однако что именно заставляет клетки моноцитарного ряда мигрировать из периферической крови в хориокапиллярное русло, до конца не ясно. Проведенная «антимакрофагальная» терапия (введение препаратов, истощающих циркулирующие в крови моноциты) приводит к уменьшению размера и активности неоваскулярной мембраны [88].

Другим объяснением роли ЦМВ в развитии неоваскуляризации является инфекция эндотелия хориокапилляров. Периодическая активация латентной ЦМВ-инфекции может привести к заражению циркулирующих моноцитов и нейтрофилов, которые выступают в качестве «перевозчиков» инфекционных вирионов в эндотелиальные клетки [89]. Стойкое инфицирование эндотелиальных клеток в свою очередь приводит к привлечению в очаг поражения макрофагов, их адгезии и синтезу провоспалительных цитокинов и способствует началу или активации неоваскуляризации [90, 91].

Третья возможность заключается в том, что влияние ЦМВ на развитие неоваскулярной ВМД связано с неспецифической иммунной стимуляцией. Известно, что большинство персистентных вирусных инфекций характеризуется нарушением функционирования цитокиновой сети [50]. В основе патогенеза длительного пребывания патогенов в организме лежат выраженные нарушения равновесия Thl- и Th2-путей иммунного ответа и, следовательно, дизрегуляция продукции и взаимодействия секретируемых цитокинов. Таким образом, ЦМВ-инфекция выступает в роли «адъюванта» совместно с другими факторами патогенеза ВМД, вызывая избыточную продукцию провоспалительных медиаторов и запуск иммунного воспаления в клетках ПЭ с активной секрецией VEGF [92]. Эта теория косвенно подтверждается эффективностью противовоспалительной терапии в лечении влажной формы ВМД [93]. Наряду с другими заболеваниями, связанными с возрастом (атеросклероз, болезнь Альцгеймера, ИБС), в патогенезе ВМД четко прослеживаются иммунно-воспалительные механизмы, которые в последнее время приобретают черты обоснованной научной теории. Инфекционные агенты, в том числе и цитомегаловирус, могут играть не последнюю роль в иммунологически опосредованном воспалении при развитии различных форм ВМД.

Таким образом, индивидуальный сценарий развития ВМД в каждом организме определяется множеством факторов: возрастными изменениями сосудистой системы и клеток ПЭ, генетической предрасположенностью, образом жизни, особенностями питания и метаболизма, степенью активности хронических инфекций, иммунным реагированием и многим другим, являясь, в сущности, полиэтиологичным процессом. В этом смысле можно с уверенностью утверждать: ни одна отдельно взятая теория развития ВМД не может полностью объяснить всю палитру патологических изменений в тканях сетчатки и хориоидеи. Дальнейшее изучение роли каждого фактора патогенеза на всех уровнях жизнедеятельности организма: от молекулярного до тканевого — позволит разрабатывать принципиально новые и перспективные направления терапии ВМД.

Литература/ References

1. *Мошетова Л.К., Нестеров А.П., Егоров Е.А. и др.* Макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
   Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A., eds. Age-related macular degeneration. Clinical guidelines. Ophthalmology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (in Russian).
2. *Будзинская М.В., Гурова И.В.* Субретинальная неоваскулярная мембрана при возрастной макулярной дегенерации: обзор. Вестник офтальмологии. 2006; 122 (4): 49–54.
   Budzinskaja M.V., Gurova I.V. Subretinal neovascular membrane in age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii. 2006; 122 (4): 49–54 (in Russian).
3. *Измайлов А.С.* Хориоидальная неоваскуляризация. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2001.
   Izmajlov A.S. Choroidal neovascularization. Sankt-Petersburg: SPbMAPO; 2001(in Russian).
4. *Cruickshanks K.J., Hamman R.F., Klein R., Nondahl D.M., Shetterly S.M.* The Prevalence of Age-related Maculopathy by Geographic Region and Ethnicity. The Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. Archives of Ophthalmology. 1997; 115 (2): 242–50.
5. *Tomany S.C., Wang J.J., Van Leeuwen R., et al.* Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. Ophthalmology. 2004; 111 (7): 1280–7.
6. *Seddom J.M.* Familial aggregation of age–related maculopathy. American Journal of Ophthalmology. 1998; 123 (2): 199–206.
7. *Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л.* Возрастная макулярная дегенерация. Москва: Апрель; 2013.
   Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Jarmukhametova A.L. Age-related macular degeneration. Moscow: Aprel'; 2013 (in Russian).
8. *Гветадзе А.А., Королева И.А.* ВМД. Современный взгляд на проблему. Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2015; 1: 37–41.
   Gvetadze A.A., Koroleva I.A. Age-related macular degeneration. Modern look at the issiue. Review. Rossijskij Meditsinskij Zhurnal. Klinicheskaja oftal'mologija. 2015; 1: 37–41 (in Russian).
9. *Рыжова Л.С.* Гемодинамика головного мозга и глаза у больных с пресенильной и сенильной неэкссудативной центральной хориоретинальной дистрофией в условиях лечения на курорте. Вестник офтальмологии. 1991; 7 (6): 21–3.
   Ryzhova L.S. The hemodynamics of the brain and eye in patients with presenile and senile nonexudative central chorioretinal dystrophy during health resort treatment. Vestnik oftal'mologii. 1991; 7 (6): 21–3 (in Russian).
10. *Запускалов И.В., Кривошеина О.И.* Механика кровообращения глаза. Томск: СибГМУ; 2005.
    Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Mechanics of the blood Circulation of the eye. Tomsk: SibGMU; 2005 (in Russian).
11. *Вит В.В.* Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт; 2003.
    Vit V.V. The structure of the human visual system. Odessa: Astroprint; 2003 (in Russian).
12. *Панова И.Е., Прокопьева М.Ю., Кинзерский А.Ю., Садретди-*

нова Э.Р. Состояние локальной гемодинамики при начальной стадии возрастной макулярной дистрофии. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2007; 7 (4): 32–6.
Panova I.E., Prokop'eva M.Ju., Kinzerskij A.Ju., Sadretdinova E.R. Status of local hemodynamics in the initial stage of age-related macular degeneration. Kataraktal'naja i refrakcionnaja khirurgija. 2007; 7 (4): 32–6 (in Russian).
13. *Ramrattan R.S., Schaft T.L., Mooy C.M., et al.* Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthal. Visual. Sci. 1994; 35 (6): 2857–64.
14. *Прокопьева М.Ю., Панова И.Е., Кинзерский А.Ю., Ермак Е.М., Тонких Н.А.* Особенности локального кровотока при различных формах возрастной макулярной дегенерации. Вестник Оренбургского государственного университета. 2006; S11 (61): 235–7.
Prokop'eva M.Ju., Panova I.E., Kinzerskij A.Ju., Ermak E.M., Tonkikh N.A. Features of local blood flow in various forms of age-related macular degeneration. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2006; S11(61): 235–7 (in Russian).
15. *Киселева Т.Н.* Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза. Вестник офтальмологии. 2004; 120 (4): 3–5.
Kiseleva T.N. Ultrasound examination methods in diagnostics of ischemic lesions of the eye. Vestnik oftal'mologii. 2004; 120 (4): 3–5 (in Russian).
16. *Краснов М.М., Кузнецова И.И.* Ультразвуковая допплерография в диагностике сосудистых заболеваний глаза. Вестник офтальмологии. 1981; 97 (6): 26–7.
Krasnov M.M., Kuznetsova I.I. Ultrasonic dopplerography in the diagnosis of vascular eye diseases. Vestnik oftal'mologii. 1981; 97 (6): 26–7 (in Russian).
17. *Klettner A., Kauppinen A., Blasiak J., et al.* Cellular and molecular mechanisms of age-related macular degeneration: from impaired autophagy to neovascularization. International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2013; 45 (7): 1457–67.
18. *Панормова Н.В.* Хориоидальное микроциркуляторное русло при общей сосудистой патологии. Морфологические аспекты офтальмологии. Москва; 1983.
Panormova N.V. Choroidal microcirculation in general vascular pathology. Morfologicheskie aspekty oftal'mologii. Moscow; 1983 (in Russian).
19. *Гваришвили Е.П.* Применение метода фармакофизического воздействия при лечении хориоретинальных дистрофий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1999.
Gvarishvili E.P. Using of pharmacological and physical treatment in the therapy of chorioretinal dystrophies: cand. dis. of med. sci. Moscow; 1999 (in Russian)
20. *Абдуллаева Э.А.* Патогенетическое лечение центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2002.
Abdullaeva E.A. Pathogenetic therapy of central involute chorioretinal dystrophy: cand. dis. of med. sci. Ufa; 2002 (in Russian).
21. *Баранов В.И., Голиков Б.М.* О состоянии гемодинамики сетчатки у больных первичной артериальной гипотонией. Вестник офтальмологии. 1984; 100 (2): 50–3.
Baranov V.I., Golikov B.M. State of retinal hemodynamics in patients with primary arterial hypotension. Vestnik oftal'mologii. 1984; 100 (2): 50–3 (in Russian).
22. *Селицкая Т.И.* Сенильные макулодистофии и атеросклероз. Офтальмологический журнал. 1977; 1: 50–2.
Selitskaja T.I. Age-related macular degeneration and atherosclerosis. Oftal'mologicheskij zhurnal. 1977; 1: 50–2 (in Russian).
23. *Curcio C.A., Johnson M., Huang J.D, Rudolf M.* Aging, Age-related Macular Degeneration, and the Response-to-retention of Apolipoprotein B-containing Lipoproteins. Progress in retinal and eye research. 2009; 28 (6): 393–422.
24. *Olofsson S.O., Boren J.* Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. Journal of Internal Medicine. 2005; 258 (5): 395–410.
25. *Beatty S., Koh H., Phil M., Henson D., Boulton M.* The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Survey of ophthalmology. 2000; 45 (2): 115–34.
26. *Drobek-Słowik M., Karczewicz D., Safranow K.* The potential role of oxidative stress in the pathogenesis of the age-related macular degeneration (AMD). Postepy higienyi medycyny do swiadczalnej (Online). 2007; 61: 28–37.
27. *Yildirim Z., Ucgun N.I., Yildirim F.* The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Clinics (Sao Paulo). 2011; 66 (5): 743–6.
28. *Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T.A.* Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. Mediators of inflammation. 2010; 1–11.
29. *Rodrigo R., Gonzalez J., Paoletto F.* The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2011; 34 (4): 431–40.
30. *Davies K.J.* Oxidative stress: the paradox of aerobic life. Biochemical Society symposium. 1995; 61: 1–31.
31. *Rattan S.I.* Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. Free radical research. 2006; 40 (12): 1230–8.
32. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J., et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry and cell biology. 2007; 39 (1): 44–84.
33. *Hageman G.S., Luthert P.J., Victor Chong N.H., et al.* An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. Progress in retinal and eye research. 2001; 20 (6): 705–32.
34. *Medeiros N.E., Curcio C.A.* Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42 (3): 795–803.
35. *Haimovici R., Gantz D.L., Rumelt S., Freddo T.F., Small D.M.* The lipid composition of drusen, Bruch's membrane, and sclera by hot stage polarizing light microscopy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42 (7): 1592–9.
36. *Sparrow J.R., Kim S.R., Cuervo A.M., Bandhyopadhyayand U.* A2E, a pigment of RPE lipofuscin, is generated from the precursor, A2PE by a lysosomal enzyme activity. Advances in experimental medicine and biology. 2008; 613: 393–8.
37. *Eldred G.E., Lasky M.R.* Retinal age pigments generated by self-assembling lysosomotropic detergents. Nature. 1993; 361 (6414): 724–6.
38. *Finnemann S.C., Leung L.W., Rodriguez-Boulan E.* The lipofuscin component A2E selectively inhibits phagolysosomal degradation of photoreceptor phospholipid by the retinal pigment epithelium. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the USA. 2002; 99 (6): 3842–7.
39. *Suter M., Reme C., Grimm C., et al.* Age-related macular degeneration. The lipofusion component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. The Journal of biological chemistry. 2000; 275 (50): 39625–30.
40. *Kannan R., Zhang N., Sreekumar P.G., et al.* Stimulation of apical and basolateral VEGF-A and VEGF-C secretion by oxidative stress in polarized retinal pigment epithelial cells. Molecular vision. 2006; 12: 1649-59.
41. *Klettner A., Roider J.* Constitutive and oxidative-stress-induced expression of VEGF in the RPE are differently regulated by different Mitogen-activated protein kinases. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2009; 247 (11): 1487–92.
42. *Wu W.C., Hu D.N., Gao H.X., et al.* Subtoxic levels hydrogen peroxide-induced production of interleukin-6 by retinal pigment epithelial cells. Molecular vision. 2010; 16: 1864-73.
43. *Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B., et al.* Vascular endothelial growth factor in eye disease. Progress in retinal and eye research. 2008; 27: 331–71.
44. *Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А.* Молекулярно-генетические основы возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (2): 81–5.
Bojko E.V., Churashov S.V., Kamilova T.A. Molecular genetic basis of age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (2): 81–5 (in Russian).
45. *Byeon S.H., Lee S.C., Choi S.H., et al.* Vascular endothelial growth factor as an autocrine survival factor for retinal pigment epithelial cells under oxidative stress via the VEGF-R2/PI3K/Akt. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51 (2): 1190–7.
46. *Silvestri G., Johnston P.B., Hughes A.E.* Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? Eye (Lond).1994; 8 (5): 564–8.
47. *Hammond C.J., Webster A.R., Snieder H., et al.* Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. Ophthalmology. 2002; 109 (4): 730–6.
48. *Seddon J.M., Cote J., Page W.F., Aggen S.H., Neale M.C.* The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. Arch. of Ophthalmol. 2005; 123 (3): 321–7.
49. *Hageman G.S., Anderson D.H., Johnson L.V., et al.* A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the USA. 2005; 102 (20): 7227–32.
50. *Рабсон А., Ройт А., Делвз П.* Основы медицинской иммунологии. Москва: Мир; 2006.
Rabson A., Rojt A., Delvz P. Basis of Medical Immunology. Moscow: Mir; 2006 (in Russian).
51. *Zareparsi S., Branham K.E., Li M., et al.* Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. American journal of human genetics. 2005; 77 (1): 149–53.
52. *Johnson P.T., Betts K.E., Radeke M.J., et al.* Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the USA. 2006; 103 (46): 17456–61.
53. *Penfold P.L., Killingsworth M.C., Sarks S.H.* Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1985; 223 (2): 69–76.
54. *Zeng F., Zhang M., Xu Y., Xu H.* ARMS2 interference leads to decrease of proinflammatory mediators. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013; 251 (11): 2539–44.
55. *Hooks J.J., Chan C.C., Detrick B.* Identification of the lymphokines, interferon-gamma and interleukin-2, in inflammatory eye diseases. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988; 29 (9): 1444–51.
56. *Cousins S.W., Espinosa-Heidmann D.G., Csaky K.G.* Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for choroidal neovascularization? Arch. Ophthalm. 2004; 122 (7): 1013–8.
57. *Kutty R.K., Nagineni C.N., Samuel W., et al.* Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, and interferon-γ. Molecular vision. 2013; 19: 737–50.
58. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант; 2008.
Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Cytokines. Sankt-Petersburg: Foliant; 2008 (in Russian).
59. *Ozaki E., Campbell M., Doyle S.L.* Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. Journal of inflammation research. 2015; 8: 15–27.
60. *Doyle S.L., Campbell M., Ozaki E., et al.* NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. Nature medicine. 2012; 18 (5): 791–8.
61. *Kauppinen A., Niskanen H., Suuronen T., et al.* Oxidative stress activates NLRP3 inflammasomes in ARPE-19 cells-implications for age-related macular degeneration (AMD). Immunology letters. 2012; 147 (1–2): 29–33.
62. *Tarallo V., Hirano Y., Gelfand B.D., et al.* DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. Cell. 2012; 149 (4): 847–59.
63. *Watanabe K., Zhang X.Y., Kitagawa K., Yunoki T., Hayashi A.* The effect of clonidine on VEGF expression in human retinal pigment epithelial cells (ARPE-19). Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2009; 247 (2): 207–13.
64. *Nagineni C.N., Kommineni V.K., William A., Detrick B., Hooks J.J.* Regulation of VEGF expression in human retinal cells by cytokines: implications for the role of inflammation in age-related macular degeneration. Journal of cellular physiology. 2012; 227 (1): 116–26.
65. *Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P.* Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (10): 1281–6.
66. *Huang H., Parlier R., Shen J.K., Lutty G.A., Vinores S.A.* VEGF receptor blockade markedly reduces retinal microglia/macrophage infiltration into laser-induced CNV. PLoS One. 2013; 8 (8): 71808.
67. *Nakata I., Yamashiro K., Kawaguchi T., et al.* Calcium, ARMS2 Genotype, and Chlamydia Pneumoniae Infection in Early Age-Related Macular Degeneration: a Multivariate Analysis from the Nagahama Study. Scientific reports. 2015; 5: 9345.
68. *Wolf-Schnurrbusch U.E., Hess R., Jordi F., et al.* Detection of Chlamydia and complement factors in neovascular membranes of patients with age-related macular degeneration. Ocular immunology and inflammation.2013; 21 (1): 36–43.
69. *Fabricant C.G., Krook L., Gillespie J.H.* Virus-induced cholesterol crystals. Science. 1973; 18 (4099): 566–7.
70. *Баранова Е.Г., Пархоменко Ю.В., Сизикова О.Н., Иванов П.А., Красноперов В.Г.* Сравнительный анализ суммарного поражения коронарного русла, выраженности дислипидемии и факта инфицирования вирусом простого герпеса 1-го, 2-го типов, цитомегаловирусом у больных ишемической болезнью сердца. Дальневосточный медицинский журнал. 2006; 4: 5–7.
Baranova E.G., Parkhomenko Ju.V., Sizikova O.N., Ivanov P.A., Krasnoperov V.G. Comparative analysis of total coronary lesions, dyslipidemia and the fact of infection with herpes simplex virus 1, 2 types, cytomegalovirus in patients with coronary heart disease. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2006; 4: 5–7 (in Russian).
71. *Benditt E.P., Barrett T., McDougall J.K.* Viruses in the etiology of atherosclerosis. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the USA. 1983; 80 (20): 6386–9.
72. *Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R.* Virus-induced atherosclerosis. The Journal of experimental medicine. 1978; 148 (1): 335–40.
73. *Miller D.M., Espinosa-Heidmann D.G., Legra J., et al.* The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. Am. Journ. Ophthalmol. 2004; 138 (3): 323–28.
74. *Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред.* Инфекционные болезни: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
Jushchuk N.D., Vengerov Ju.Ja., eds. Infectious diseases: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
75. *Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. Санкт-Петербург; 2006.
Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romancov M.G. Herpesvirus infections. Sankt-Petersburg; 2006 (in Russian).
76. *Jarvis M.A., Nelson J.A.* Human cytomegalovirus tropism for endothelial cells: not all endothelial cells are created equal. Journal of virology. 2007; 81 (5): 2095–101.
77. *Львов Д.К.* Руководство по вирусологии. Москва: Медицинское Информационное Агентство (МИА); 2013.
L'vov D.K. The Virology Guidelines. Moscow: Meditsinskoe Informacionnoe Agentstvo (MIA); 2013 (in Russian).
78. *Lombardi G., Stronati M.* Congenital cytomegalovirus infection. Minerva pediatrica. 2005; 57 (5): 213–27.
79. *O'Connor S., Taylor C., Campbell L.A., Epstein S., Libby P.* Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. Emerging infectious diseases. 2001; 7(5): 780-8.
80. *Dal Canto A.J., Virgin H.W.* 4th. Animal models of infection-mediated vasculitis: implications for human disease. International journal of cardiology. 2000; 75 (1Suppl): 37–57.
81. *Prasad A., Zhu J., Halcox J.P., et al.* Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. Circulation. 2002; 106 (2): 184–90.

82. *Zhu J., Nieto F.J., Horne B.D., et al.* Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. Circulation. 2001; 103 (1): 45–51.
83. *Hsich E., Zhou Y.F., Paigen B., et al.* Cytomegalovirus infection increases development of atherosclerosis in Apolipoprotein-E knockout mice. Atherosclerosis. 2001; 156 (1): 23–8.
84. *Cousins S.W., Espinosa-Heidmann D.G., Miller D.M., et al.* Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularization. PLoS pathogens. 2012; 8 (4): e1002671.
85. *Hahn G., Jores R., Mocarski E.S.* Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the USA. 1998; 95 (7): 3937–42.
86. *Slobedman B., Mocarski E.S., Arvin A.M., Mellins E.D., Abendroth A.* Latent cytomegalovirus down-regulates major histocompatibility complex class II expression on myeloid progenitors. Blood. 2002; 100 (8): 2867–73.
87. *Cinatl J.Jr., Vogel J.U., Kotchetkov R., Scholz M., Doerr H.W.* Proinflammatory potential of cytomegalovirus infection: specific inhibition of cytomegalovirus immediate-early expression in combination with antioxidants as a novel treatment strategy? Intervirology. 1999; 42 (5–6): 419–24.
88. *Espinosa-Heidmann D.G., Suner I.J., Hernandez E.P., et al.* Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44 (8): 3586–92.
89. *Gerna G., Percivalle E., Baldanti F., et al.* Human cytomegalovirus replicates abortively in polymorphonuclear leukocytes after transfer from infected endothelial cells via transient microfusion events. Journal of virology. 2000; 74 (12): 5629–38.
90. *Knight D.A., Waldman W.J., Sedmak D.D.* Cytomegalovirus-mediated modulation of adhesion molecule expression by human arterial and microvascular endothelial cells. Transplantation. 1999; 68 (11): 1814–8.
91. *Cebulla C.M., Miller D.M., Knight D.A., et al.* Cytomegalovirus induces sialyl Lewis(x) and Lewis(x) on human endothelial cells. Transplantation. 2000; 69 (6): 1202–9.
92. *Панова И.Е., Тонких Н.А., Прокопьева М.Ю., Бухтиярова Н.В.* Возрастная макулярная дегенерация с неоваскулярным ответом: особенности клинического течения, характеристика клеточного иммунитета. Вестник Оренбургского государственного университета. 2004; 5: 124–6.
Panova I.E., Tonkih N.A., Prokop'eva M.Ju., Bukhtijarova N.V. Age-related macular degeneration with neovascular response: clinical features, characteristic of cell-mediated immunity. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2004; 5: 124–6 (in Russian).
93. *Wyględowska-Promienska D., Piotrowska-Gwozdz A., Piotrowska-Seweryn A., Mazur-Piotrowska G., Rokicki W.* Combination of bevacizumab and bromfenac therapy in age-related macular degeneration: a pilot study. Medical Science Monitor: Intern. Med. Journ. Exp. Clin. Res. 2014; 20: 1168–75.

Age-related Macular Degeneration and the Cytomegalovirus: Controversial Issues of Pathogenesis

S.A. Ignatyev[1], I.B. Alekseev[1,2], G.M. Chernakova[1,2], E.A. Kleshcheva[1,2], Yu.A. Nam[1,2]

[1] Botkin City Clinical Hospital, Branch No. 1, Moscow, Russia
[2] Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia
klelen@mail.ru

The article highlights the modern aspects of the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). Special consideration is given to immune-inflammatory processes that lead to the development of AMD. A possible role of cytomegalovirus (CMV) in the activation of inflammatory responses at choriocapillaries, pigment epithelium, photoreceptors is discussed.

Keywords: AMD, complement system, inflammation, cytomegalovirus.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 71–8

Адрес для корреспонденции: 123001 Москва, Мамоновский пер., д. 7, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, филиал № 1.
klelen@mail.ru

Обзор научных исследований эффективности Ретиналамина® при возрастной макулярной дегенерации

В.В. Нероев, О.В. Зайцева

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

Цитомедины, в том числе Ретиналамин®, играют важную роль в межклеточном взаимодействии, индуцируют выброс клетками пептидов, участвующих в метаболизме тканей и дифференцировке клеточных популяций. Использование Ретиналамина® при возрастной макулярной дегенерации (ВМД) патогенетически оправданно, способствует минимизации обменных нарушений в нейро- и пигментном эпителии. В статье обобщены результаты лабораторных тестов и клинических исследований, доказывающих эффективность Ретиналамина® при ВМД. Представлена сравнительная оценка эффективности препарата при различных методах введения.

Ключевые слова: цитомедины, Ретиналамин®, возрастная макулярная дегенерация, лечение.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 79–82

Проблема возрастной макулярной дегенерации (ВМД) является одной из наиболее актуальных в офтальмологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре слепоты и слабовидения в мире ВМД составляет 5 %, занимая третье место после катаракты и глаукомы. В то же время в развитых странах среди людей старше 50 лет около 50 % всех причин слепоты и слабовидения связаны с этим заболеванием [1].

ВМД представляет собой хронический дегенеративный процесс с преимущественным поражением пигментного эпителия, хориокапилляров, мембраны Бруха и фоторецепторных клеток центральной области глазного дна. Сухая форма заболевания встречается у 85–90 % пациентов, влажная — в 10–15 % случаев [2–4].

Патологический процесс имеет двусторонний характер. После выявления заболевания на одном глазу вероятность вовлечения парного глаза составляет 10–15 % в год [3].

Значительное снижение зрения у больных ВМД связано с прогрессированием дегенеративного процесса до поздней стадии, характеризующейся формированием субретинальной неоваскулярной мембраны или «географической» атрофии в области фовеа. Анализ клинической картины 52 607 пациентов с сухой формой ВМД выявил переход во влажную форму у каждого пятого больного за 12 лет наблюдения [5].

Углубленные исследования последних лет показали сложность и многофакторность патогенеза ВМД. Выявлена роль генетических особенностей организма, нарушений глазной гемодинамики, белкового и жирового обмена, реологических свойств крови, метаболизма макро- и микроэлементов, металлоферментов, а также аутоиммунных воспалительных реакций [2–4]. Существенную роль играет активация процессов перекисного окисления липидов при возрастающем дефиците антиоксидантных резервов. Гипо- и гипероксические состояния в тканях глазного дна нарушают функционирование естественных антиоксидантов. Образующиеся в избытке свободные радикалы воздействуют на клеточные мембраны и мембрану Бруха, изменяют их структуру и функциональное состояние, что ведет к развитию симптомов болезни и еще больше усиливает процессы свободнорадикального окисления [6, 7].

Разработка методов патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной терапии пациентов с ВМД представляется исключительно актуальной задачей.

Исходя из представлений о первично дегенеративной природе изменений тканей глазного дна при ВМД, улучшение зрительных функций и предотвращение дальнейшего прогрессирования процесса возможно при условии минимизации обменных нарушений в нейро- и пигментном эпителии.

© В.В. Нероев, О.В. Зайцева

Известно, что необходимым условием функционирования ферментных систем организма, в том числе обеспечивающих обмен веществ в тканях глазного дна и участвующих в антиоксидантной защите, является достаточный уровень и качественный состав цитомединов (от древнегреч. kytos — сосуд и лат. mediator — посредник). Цитомедины участвуют в межклеточном взаимодействии, индуцируют выброс клетками пептидов, участвующих в процессах метаболизма тканей и дифференцировке клеточных популяций [8, 9].

В связи с этим одним из важных направлений патогенетически ориентированной терапии ВМД представляется медикаментозная активизация метаболических процессов в нейроэпителии и пигментном эпителии с помощью цитомединов.

Комплексы цитомединов могут быть выделены из органов и тканей животных в виде полипептидных цепочек и носят название пептидных биорегуляторов [10]. В 80-х годах прошлого века группой российских ученых Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) под руководством В.Х. Хавинсона такой комплекс водорастворимых полипептидных фракций был выделен из сетчатки крупного рогатого скота. После цикла сложной обработки и очистки был синтезирован препарат Ретиналамин®. Низкая молекулярная масса активных пептидов (от 1 000 до 10 000 дальтон), входящих в состав Ретиналамина®, позволяет препарату преодолевать гематоретинальный барьер и достигать клеток сетчатки [10, 11].

Более 25 лет Ретиналамин® широко используется в практике российских офтальмологов, зарекомендовав себя как эффективный и безопасный лекарственный препарат для лечения дегенеративных и дистрофических заболеваний сетчатки.

Стимулируя процессы межклеточного взаимодействия, Ретиналамин® способствует нормализации процесса синтеза белка, что приводит к восстановлению поврежденных структур глазного дна и сосудистой стенки. Препарат оказывает активирующее влияние на функции клеточных мембран нейроэпителия и пигментного эпителия, регулирует процессы перекисного окисления липидов. Кроме того, он обладает протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия, обладает антикоагулянтной и антиагрегантной активностью, иммуномодулирующим действием [10, 11]. Таким образом, Ретиналамин® оказывает мягкое стимулирующие действие на клетки нейро- и пигментного эпителия, способствует улучшению их функционального взаимодействия.

Кроме того, оказывая положительное влияние на фагоцитарную активность иммунокомпетентных клеток, Ретиналамин® может ускорять резорбцию имеющихся геморрагий [11].

Эффективность применения Ретиналамина® при дистрофических и дегенеративных заболеваниях глазного дна подтверждена результатами ряда исследований.

Первые научные работы по использованию этого препарата в офтальмологии были проведены в 80-х годах прошлого века на кафедре офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова [11].

Лабораторные исследования *(in vitro)* влияния Ретиналамина® на состояние культуры клеток нервной ткани в условиях окислительного стресса были проведены в 2006–2007 годах на базе Института молекулярной генетики РАН. Результаты показали, что Ретиналамин® обладает высокой цитопротекторной активностью. Причем протективный эффект наблюдался при аппликации препарата на культуру клеток как до окислительного стресса, так и после него, т. е. препарат продемонстрировал и профилактический, и лечебный потенциал [11].

Терапевтическая эффективность данного препарата при ВМД изучалась в нескольких клинических исследованиях.

На клинической базе Новосибирского государственного медицинского университета был проведен сравнительный анализ результатов лечения 125 пациентов с сухой формой ВМД в 3 клинических группах. Сопоставлены результаты общепринятой трофической терапии, использования Ретиналамина® парабульбарно и при введении в субтеноново пространство. В двух группах пациентов, получавших лечение Ретиналамином®, улучшение клинических показателей достоверно превышало данные в группе общепринятой терапии. Непосредственно после курса терапии клинические изменения оказались сопоставимы в группах пациентов с различным способом доставки препарата. В то же время в отдаленные сроки более стабильный эффект наблюдался после введения Ретиналамина® в субтеноново пространство [12].

Сходные результаты получены в исследовании, проведенном на базе Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко (г. Москва). Эффективность субтенонового введения Ретиналамина® оказалась достоверно выше результатов курса общепринятой трофической терапии. После применения Ретиналамина® отмечено более выраженное улучшение остроты зрения, показателей периметрии, кроме того, эффект оказался более длительным [13].

Клиническое исследование эффективности Ретиналамина® при различных формах ВМД было проведено на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург). Под наблюдением находились 200 пациентов с сухой и 50 с влажной формами ВМД. Выявлено, что наибольший клинический эффект отмечается у пациентов с ранней стадией ВМД. При влажной форме ВМД рекомендовано использовать препарат в составе комплексной терапии [14].

В Диагностическом центре № 7 (глазном) для взрослого и детского населения Санкт-Петербурга была проведена сравнительная оценка эффективности Ретиналамина®, введенного с помощью эндоназального электрофореза и путем субконъюнктивальных инъекций, у 120 пациентов с сухой ВМД [15, 16]. Использованная методика эндоназального электрофореза была разработана и запатентована Новосибирским филиалом МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова [17]. Клиническая эффективность Ретиналамина® при сухой форме ВМД подтверждена при каждом способе введения препарата в сравнении с эффектом плацебо и физиотерапевтическим лечением методом местной гальванизации. Продемонстрирована более высокая эффективность препарата при условии его введения методом эндоназального электрофореза (изоэлектрическая точка соответствует pH 7,4, оптимальная полярность активного электрода — положительная, наибольшая эффективность электрофореза — при pH 5,4–5,8, число процедур — 10). Показатели визометрии, периметрии, макулярной и ритмической электроретинографии, реоофтальмографии и допплерографии регионарных сосудов после такого способа доставки препарата достоверно превосходили аналогичные показатели после курса субконъюнктивальных инъекций. Клинический эффект сохранялся 3 мес. Повторный курс лечения Ретиналамином® через 6 мес. позволил получить более выраженный клинический эффект [15, 16].

Эффективность и безопасность применения Ретиналамина® показана и при иных офтальмонозологиях, в том числе при глаукоме, диабетической ретинопатии, тапеторетинальной абиотрофии, врожденной миопии [11, 15, 17, 18].

Таким образом, суммируя результаты проведенных клинических исследований отечественного лекарственного препарата — офтальмопротектора Ретиналамин®, можно сделать вывод о его высокой клинической эффективности и безопасности при различных способах введения (субконъюнктивально, парабульбарно, в субтеноново пространство, методом эндоназального электрофореза) у пациентов с сухой формой ВМД. Преимуществом биорегулирующей терапии является ее адресность, тканеспецифичность, патогенетическая направленность, отсутствие побочных эффектов, а также совместимость с различными группами лекарственных средств [10]. Наилучший результат лечения следует ожидать у пациентов с ранней стадией ВМД (категория AREDS 2). Следует отметить, что комбинация Ретиналамина® с другими медикаментозными средствами, особенно у пациентов с поздней стадией ВМД (категория AREDS 4), позволяет улучшить результаты лечения.

К сожалению, в научной литературе отсутствуют данные исследований эффективности Ретиналамина® у пациентов с ВМД при условии его внутримышечного введения как наиболее доступного в широкой клинической практике способа доставки препарата. Проведение такого исследования, уточнение оптимальной частоты курсов использования Ретиналамина® внутримышечно представляется исключительно актуальным для практической офтальмологии.

Литература

1. *Pascolini D., Mariotti S.P.* Global estimates of visual impairments: 2010. Br. J. Ophthalmol. 2012; 96 (5): 614–8.
2. Диагностика и лечение возрастной макулярной дегенерации. Федеральные клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Москва. 2013: 16. Доступно на сайте: http://avo-portal.ru/doc/fkr/approved.
3. *Holz F.G., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.C., eds.* Age-related Macular Degeneration. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2012: 320.
4. *Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадричев Ф.Е.* Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология. Мошетова Л.К., Нестеров А.П., Егоров Е.А., ред. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2006: 164–88.
5. *Schmier J., Covert D.W., Lau E.C.* Patterns and Costs Associated with Progression of Age-Related Macular Degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2012; 154 (4): 675–81.
6. *Кравчук Е.А.* Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз. Вестник офтальмологии. 2004; 5: 48–51.
7. *Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Пособие для врачей (изд. 2). Москва: Медицина. 2001.
8. *Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.* Цитомедины (25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований). Санкт-Петербург: Наука. 1998.
9. *Хавинсон В.Х., Трофимова С.В.* Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. Санкт-Петербург: ИКФ «Фолиант». 2000.
10. *Хавинсон В.Х., Разумовский М.И., Балашов Н.В. и др.* Влияние пептидов сетчатки на регенерацию нейрорецепторного аппарата глаза. Реактивность и регенерация тканей. Ленинград; 1990.
11. *Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Егорова Т.Е.* Возможности применения Ретиналамин®а в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований). Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2009; 2: 57–9.
12. *Гусаревич О.Г., Фурсова А.Ж.* Опыт лечения инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии. Ретиналамин®. Нейропротекция в офтальмологии. Наука; 2007: 21–31.
13. *Максимов И.Б., Савостьянова С.А., Закиева С.А.* Комплексная терапия различных стадий инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии сетчатки. Ретиналамин®. Нейропротекция в офтальмологии. Наука; 2007: 12–7.
14. *Журавлева Л.В.* Ретиналамин® в лечении сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки глаза. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2005; 1: 31–7.
15. *Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С.* Опыт применения Ретиналамин®а в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2013; 2 (VI): 45–9.
16. *Астахов Ю.С., Кирьянова В.В., Максимов А.В. и др.* Оптимизация лечения сухой формы возрастной макулярной дегенерации методом эндоназального электрофореза препаратом Ретиналамин®. Офтальмологические ведомости. 2010; 1 (III): 69–77.
17. *Анциферова Н.Г., Егорова Е.В., Бартко В.И.* Комплексное лечение детей с врожденной миопией. Ретиналамин®. Нейропротекция в офтальмологии. Наука; 2007: 148.
18. *Нероев В.В., Максимов И.Б.* Использование препарата Ретиналамин® в комплексном лечении больных с тапеторетинальной абиотрофией, диабетической ретинопатией и инволюционной центральной хориоретинальной дистрофией. Медицинская технология. Москва; 2007: 1–16.

Investigations in the Effectiveness of Retinalamin in Age-Related Macular Degeneration Therapy: a Review

V.V. Neroev, O.V. Zaitseva

Moscow Helmholtz Research Institute of eye Diseases, Russia
sea-zov@yandex.ru

Cytomedines, including Retinalamin, play an important role in intercellular interactions. They induce the release of peptides involved in the metabolism of tissues and differentiation of cell populations. The use of Retinalamin in cases of age-related macular degeneration helps minimize metabolic disturbances in neural and pigment epithelium. The paper summarizes the results of laboratory tests and clinical studies proving the effectiveness of Retinalamin in the treatment of age-related macular degeneration. A comparative assessment of Retinalamin effectiveness for different methods of administration is presented.

Keywords: cytomedines, Retinalamin, age-related macular degeneration, treatment.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 79–82

References

1. *Pascolini D., Mariotti S.P.* Global estimates of visual impairments: 2010. Br. J. Ophthalmol. 2012; 96 (5): 614–8.
2. Diagnostics and treatment of age-related macular degeneration. Federal clinical recommendations. All-Russian public organization "Association of ophthalmologists". Moscow; 2013. Available at: http://avo-portal.ru/doc/fkr/approved (in Russian).
3. *Holz F.G., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.C., eds.* Age-related Macular Degeneration. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2012: 320.
4. *Astakhov Yu.S., Lisochkina A.B., Shadrichev F.E.* Age-related macular degeneration. Clinical recommendations. Ophthalmology. Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 164–88 (in Russian).
5. *Schmier J., Covert D.W., Lau E.C.* Patterns and Costs Associated with Progression of Age-Related Macular Degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2012; 154 (4): 675–81.
6. *Kravchuk E.A.* The role of free radical oxidation in the pathogenesis of eye diseases. Vestnik oftal'mologii. 2004; 5: 48–51 (in Russian).
7. *Lankin V.Z., Tikhadze A.K., Belenkov Yu.N.* Free radical processes in normal and pathological conditions. Manual for physicians (ed. 2). Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian).
8. *Kuznik B.I., Morozov V.G., Khavinson V.Kh.* Cytomedines (25 years of experience in experimental and clinical studies). Sankt-Petersburg: Nauka; 1998 (in Russian).
9. *Khavinson V.Kh., Trofimova S.V.* Peptide bioregulators in ophthalmology. Sankt-Petersburg: IKF "Folyant"; 2000 (in Russian).
10. *Khavinson V.Kh., Razumovsky M.I., Balashov N.V., et al.* The effect of peptides on the retina neuroreceptors regeneration of the eye. Reactivity and tissue regeneration. Leningrad; 1990 (in Russian).
11. *Egorov E.A., Oganezova J.G., Egorova T.E.* The possibility of Retinalamin using for the therapy of degenerative eye diseases (review of clinical studies). Rossiysky meditsinskii zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya. 2009; 2: 57–9 (in Russian).
12. *Gusarevich O.G., Fursova A.J.* The experience of using Retinalamin for the treatment of involutional central chorioretinal dystrophy. Neuroprotection in ophthalmology. Nauka; 2007: 21–31 (in Russian).
13. *Maksimov I.B., Savostyanova S.A., Zakieva S.A.* Combined therapy of different stages of involutional central chorioretinal dystrophy of the retina. Retinalamin. Neuroprotection in ophthalmology. Nauka; 2007: 12–7 (in Russian).
14. *Zhuravleva L.V.* Retinalamin in the treatment of vascular and degenerative diseases of the retina. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2005; 1: 31–7 (in Russian).
15. *Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florenceva S.S.* Experience the use of Retinalamin in the treatment of glaucomatous optic neuropathy and age-related macular degeneration. Oftalmologycheskie vedomosty. 2013; 2 (VI): 45–9 (in Russian).
16. *Astakhov Yu.S., Kiryanova V.V., Maksimov A.V., et al.* Optimization of the treatment of the dry form of age-related macular degeneration by endonasal electrophoresis of the Retinalamin. Oftalmologycheskie vedomosty. 2010; 1 (III): 69–77 (in Russian).
17. *Antsiferova N.G., Egorova E.V., Bartko V.I.* Combined treatment of children with congenital myopia. Retinalamin. Neuroprotection in ophthalmology. Nauka; 2007: 148 (in Russian).
18. *Neroev V.V., Maksimov I.B.* Use of the Retinalamin in the combined treatment of patients with retinal abiotrophy, diabetic retinopathy and central involutional dystrophy. Medical technology. 2007: 1–16 (in Russian).

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

Ранние морфологические и нейрофункциональные изменения сетчатки при сахарном диабете

Т.Р. Овсепян[1], А.А. Казарян[2], М.М. Шишкин[1]

[1] Институт усовершенствования врачей Российского национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Москва
[2] ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва

Представлены результаты научных исследований, посвященных изучению ранних нейрофункциональных и морфометрических особенностей сетчатки при сахарном диабете, ранней (доклинической) диагностике, прогнозу развития и прогрессирования диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, ранние морфометрические изменения сетчатки, ранняя нейроретинальная дисфункция.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 83–87

Неуклонный рост числа больных сахарным диабетом (СД) во всем мире и, соответственно, увеличение частоты диабетической ретинопатии (ДР), бессимптомность течения начальных стадий и поздняя выявляемость ДР обусловливают как общемедицинскую, так и социальную значимость данного заболевания. Исследование зрительных функций, морфометрических и функциональных изменений на ранних стадиях заболевания является важным вопросом в терапевтической практике для определения правильной лечебно-диагностической тактики ведения больных. Однако научные исследования, посвященные изучению ранних нейрофункциональных и морфометрических особенностей сетчатки при отсутствии симптомов клинической ДР или начальных ее стадий, немногочисленны и в ряде случаев демонстрируют противоречивые результаты [1–5].

В научной литературе основная часть исследовательских работ, посвященных ранним диабетическим поражениям сетчатки, касается микроваскулярных изменений, которые можно оценить с помощью офтальмоскопии. При этом дегенеративные изменения клеток сетчатки, которые происходят до проявления микроваскулярных изменений, мало изучены.

Еще в начале 1960-х годов J. Wolter и J. Bloodworth описали нейродегенерацию как патогенетический компонент ДР [6, 7].

О развитии нейродегенеративных процессов в сетчатке у больных без клинических проявлений ДР свидетельствуют данные клинических и экспериментальных исследований.

Развитие ускоренного апоптоза нейрональных клеток сетчатки у больных СД является уже доказанным фактом, однако мнения исследователей расходятся в плане сроков развития апоптоза и хронологии поражения слоев сетчатки. Так, с помощью гистологического, электронно-микроскопического, гистохимического изучения разных слоев сетчатки выявлено, что через неделю после развития гипергликемии происходит постсинаптическая инвагинация и дегенерация фоторецепторов при незначительном изменении внутренних слоев сетчатки, а начиная с 4-й недели происходит апоптоз фоторецепторов с дальнейшим его прогрессированием. Через 4 недели после развития гипергликемии наблюдаются некротические изменения ганглиозных клеток, а к 12-й неделе — амакриновых и горизонтальных клеток. К 24-й неделе выявляется выраженный апоптоз фоторецепторов [8]. Другие экспериментальные

© Т.Р. Овсепян, А.А. Казарян, М.М. Шишкин

Институт усовершенствования врачей Российского национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Москва; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва

исследования подтверждают, что апоптоз нейрональных клеток развивается через месяц после появления гипергликемии, при этом существенные изменения происходят во внутреннем ядерном слое, при этом ранняя инсулинотерапия сокращает процесс апоптоза нейрональных клеток сетчатки [9]. В исследованиях других авторов отмечается, что вначале превалирует процесс апоптоза в слое ганглиозных клеток, а через 10 недель после развития гипергликемии у экспериментальных крыс достоверно снижается толщина внутренних и наружных ядерных слоев сетчатки [10]. Кроме того, наблюдается ухудшение ретроградного аксонального транспорта ганглиозных клеток с функциональными отклонениями — увеличением латентности зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). Все эти изменения свидетельствуют о развитии ранних нейродегенеративных процессов в сетчатке у больных СД до появления микроваскулярных изменений [9–11].

Механизмы развития и прогрессирования дегенеративных изменений клеток сетчатки при СД не до конца изучены. Существуют только разные гипотезы: нарушение метаболизма глиальных клеток, глиальная, микроглиальная активация, усиленный апоптоз нейронов сетчатки [8, 9] и др.

Возможные нейродегенеративные процессы в виде морфометрических изменений сетчатки в клинической практике можно оценить с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), которая является наиболее чувствительным, клинически доступным, неинвазивным методом оценки сетчатки и измерения ее толщины. Современные томографы позволяют оценить не только толщину всей сетчатки, но и отдельно толщину внутренних и наружных слоев. Исходя из оценки толщины этих слоев, можно выявить ранние дегенеративные/нейродегенеративные изменения (превалирующие в том или ином слое сетчатки) при СД без клинических проявлений ДР [1, 3, 9, 12].

Данные литературы, касающиеся изменений толщины разных слоев сетчатки у больных СД 1-го и 2-го типа без ДР противоречивы. Это особенно касается центральной зоны сетчатки: она или вовсе не меняется [1], или снижается ее общая толщина [3], либо она даже утолщается с одновременным снижением толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне [12], или снижается толщина внутренних слоев сетчатки у больных с начальными симптомами ДР [4].

При СД поражается не только сетчатка, но и хориоидея [2]. Морфологические изменения хориоидеи у пациентов с СД обнаружили выраженную извитость сосудов хориоидеи, формирование микроаневризм, сужение хориокапилляров, потерю эндотелиальных клеток капилляров. Изменения хориоидеи в виде ее истончения (обусловленного потерей слоя хориокапилляров) выявляются на стадии отсутствия клинических проявлений ДР. С помощью современного высокоскоростного 3D 1060 нм ОКТ регистрировали толщину хориоидеи у больных СД [13]. У всех больных толщина субфовеальной хориоидеи была ниже нормы на 35 % ($p < 0,001$).

Возможно, истончение хориоидеи на самых ранних стадиях СД обусловлено нарушением ее кровотока [2]: экспериментально на крысах с помощью магнитно-резонансной ангиографии был исследован ретинальный и хориоидальный кровоток при продолжительности СД 2,5 и 7,5 мес. Через 2,5 мес. выявлено достоверное снижение хориоидального кровотока, в то время как ретинальный кровоток оставался в пределах нормы. Через 7,5 мес. снижение кровотока было зарегистрировано и в ретинальных, и хориоидальных сосудах [2].

На моделях диабета, еще на ранних стадиях заболевания, было обнаружено, что нарушение хориоидального кровотока происходит без достоверных изменений диаметра сосудов хориоидеи. Причинами снижения кровотока, возможно, являются: повышение вязкости крови при диабете в условиях гипергликемии, повышенная адгезия лейкоцитов к эндотелию, снижение способности эритроцитов к деформации. При гипергликемии нарушение ретинального кровотока имеет двухфазный характер: сначала он снижается, потом восстанавливается [14]. В начале гипергликемии снижение ретинального кровотока происходит за счет сужения артериол, при этом среднее артериальное давление (АД) у экспериментальных крыс не отличается от АД в контрольной группе, далее АД повышается. Это приводит к увеличению ретинального перфузионного давления (внутриглазное давление не отличается в группах) и восстановлению ретинального кровотока.

О развитии ранней нейроретинальной дисфункции у больных СД без ДР свидетельствуют нарушения контрастной чувствительности (КЧ), цветового зрения (ЦЗ), темновой адаптации (ТА), электроретинографические изменения и микропериметрические изменения.

Новые методы оценки зрительной функции, используемые на животных моделях СД, позволяют сравнивать результаты исследований, проводящихся на людях и на животных. В целом результаты этих исследований подтверждают, что функциональные изменения, возникшие у больных СД и у экспериментальных животных, сходны. Следовательно, можно предположить и общий механизм их развития.

Зрительная функция — понятие широкое, включающее несколько видов функциональной способности сетчатки, таких как острота зрения (ОЗ), ТА, КЧ и ЦЗ. Есть данные, свидетельствующие, что каждый из этих функциональных компонентов изменяется у людей с СД, но механизмы развития нарушений до сих пор полностью не изучены.

Определение ОЗ, характеризующей пространственное разрешение сетчатки, не является достаточно чувствительным для оценки функционального состояния сетчатки на ранних стадиях СД, когда еще нет клинической картины ДР или имеется начальная форма ДР. Пациенты на ранних стадиях СД обычно не предъявляют активные жалобы на ухудшение зрения, и обычно начальная форма ДР диагностируется случайно. По мере прогрессирования ДР ОЗ у больных снижается [15].

В отличие от ОЗ, снижение КЧ на ранних стадиях СД доказано в многочисленных исследованиях. КЧ характеризует функциональное состояние внутренней сетчатки, ее нарушение наблюдается как при ранней, так и при прогрессирующей ДР, однако при СД КЧ достоверно снижается только по сравнению с контрольной группой, а различия между подгруппами (с начальной ДР и без ДР) нет [15, 16]. Таким образом, КЧ не может быть прогностическим показателем прогрессирования ДР [15], и микрососудистые изменения не являются факторами, способствующими снижению КЧ [16].

Изменения ЦЗ при СД развиваются до появления ДР с последующим прогрессированием [17]. В основном выявляются изменения ЦЗ в сине-желтом [18] и в сине-зеленом волновых спектрах [15, 17]. Оценка ЦЗ является скрининговым методом диагностики ДР до появления снижения ОЗ. Но разные методы, применяемые для исследования нарушений ЦЗ при СД, демонстрируют различную чувствительность и специфичность (63–97 и 71–95 % соответственно). Следовательно, современные методы оценки цветоощущения и цветовых порогов не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для применения их в качестве отдельного метода диагностики и оценки прогрессирования ДР. На ранних стадиях СД нарушение восприятия коротковолновых цветов исследователи объясняют дисфункцией S-колбочкового пути передачи импульса.

Вопрос о механизме нарушения ЦЧ при СД трудно изучаемый, так как такие изменения зрительной функции оценивать на экспериментальных моделях диабета некорректно. Однако гистологические исследования сетчатки человека показали повышенную потерю S-колбочек, а на моделях крыс — увеличение TUNEL-положительных S-колбочек, тем самым исследователи полагают, что при СД происходит ускоренный селективный апоптоз синих колбочек (S-колобочек) [19].

ТА — это изменение световой чувствительности сетчатки при переходе от яркого света к условиям слабой освещенности. Как известно, при пониженном освещении в основном функционируют палочки, а колбочки становятся менее активными.

Научные исследования, касающиеся изменений ТА при СД, показывают, что ТА нарушается, начиная с ранних стадий СД, даже у больных без ДР [20]: снижается скорость адаптации к темноте, повышается порог чувствительности. Более того, у больных с небольшим стажем СД отмечается более значительное повышение порога чувствительности.

Существует мнение, что в темноте сетчатка становится метаболически более активной — увеличивается энергопотребление и высвобождение нейромедиаторов от фоторецепторов. Предполагают, что во время ТА ретинопатия усугубляется из-за возрастания энергопотребности фоторецепторов. Экспериментально доказано, что в темноте метаболически более активны наружные, чем внутренние слои сетчатки [21]. Кроме этого, в темноте усиливается поглощение ионов Mn^{2+} наружными слоями сетчатки, т. е. усиливается транспорт катионов, в основном в фоторецепторах. В результате нарушения ионного транспорта нарушается процесс фототрансдукции. Предполагается, что это может быть родопсин-опосредованный процесс, так как при СД характерно нарушение поглощения витамина А в сетчатке и дефицит витамина А.

Современная клиническая электрофизиология обладает возможностями раннего объективного исследования нарушений зрительных функций больных с СД, что учитывается во многих научных исследованиях (клинических и экспериментальных). Характеристика изменений отдельных видов электроретинограмм зависит от чувствительности нейронов сетчатки, которые являются источниками генерации биопотенциалов. На разных стадиях развития ДР электроретинография (ЭРГ) была использована для оценки и определения изменений биоэлектрической активности сетчатки. Кроме того, в некоторых работах ЭРГ расценивается как прогностический метод прогрессирования ДР.

Клинические и экспериментальные исследования показывают, что ЭРГ-изменения при СД развиваются на самых начальных стадиях, до появления ДР. К этим изменениям относятся: снижение амплитуды b-волны на скотопической ЭРГ, снижение амплитуды и удлинение межпиковой латентности осцилляторных потенциалов (ОП) [22], изменения временных и амплитудных показателей на мультифокальной ЭРГ(мф-ЭРГ) [23, 24]. Результаты работы В.В. Нероева и соавт. [25] показали ранние изменения функции наружной сетчатки у больных СД без признаков ДР. Коррелируя электрофизиологические данные с данными исследований кровотока центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артерий, авторы заключают, что нарушение функции наружной сетчатки обусловлено дефицитом хориоидального кровообращения [25]. Имеются единичные противоречивые данные, касающиеся изменений показателей а-волны общей ЭРГ [26, 27], фликер-ЭРГ [25, 26] и паттерн-ЭРГ [28].

В зарубежной и отечественной литературе отсутствует полноценная информация о характерных ранних изменениях макулярной ЭРГ и ЭРГ на длительный стимул.

Выявленные ранние изменения ЭРГ при СД отражают снижение биоэлектрической активности разных клеток сетчатки и свидетельствуют о развитии

ранней ретинальной дисфункции, что может быть связано с ранними дегенеративными/нейродегенеративными изменениями сетчатки.

Электрофизиологические параметры изменяются у больных с СД под влиянием острых и хронических изменений регуляции обмена веществ, в том числе при гликемии. Некоторые исследователи полагают, что гипергликемия ускоряет ретинальный метаболизм [23, 24] и трансдукцию нервных импульсов [24], а выявляемое удлинение латентности мф-ЭРГ является адаптационной реакцией сетчатки в условиях длительной хронической гипергликемии [23]. Исследование пациентов с СД 1-го типа в условиях эу- и гипергликемии показало, что на фоне острой гипергликемии, которая была получена в ходе исследования, латентность мф-ЭРГ, в отличие от эугликемии, укорачивается [23]. Исходя из этого, исследователи полагают, что задержка электрофизиологического ответа уменьшается, когда пациенты возвращаются к своему привычному уровню гипергликемии. Более того, чем выше привычный уровень гликемии, тем больше удлинение латентности электрофизиологического ответа в условиях эугликемии. Кроме этого, существует предположение, что в фотопических условиях сетчатка более чувствительна к резким изменениям уровня гликемии [29].

На ранних стадиях СД выявленные изменения ЗВП отражают дисфункцию ганглиозных клеток и зрительного нерва. Существуют данные, что изменения ЗВП наблюдаются у всех пациентов с диабетом независимо от наличия ДР [30]. Достаточно масштабное исследование на несовершеннолетних пациентах с диабетом 1-го типа показало, что до развития ДР снижается амплитуда и удлиняется латентность ЗВП. Эти изменения имеют прогрессирующий характер [31]. Сходные данные получены у отечественных исследователей, установивших, что у больных с СД 1-го типа нарушение функций проводящих путей зрительного анализатора (достоверное снижение амплитуды Р100 на фоне замедления проводимости) возникает раньше, чем ДР, и усугубляется при появлении диабетических изменений в сетчатке [26]. Исследования взаимосвязи между нарушениями биоэлектрической активности сетчатки и удлинением латентности Р100 у пациентов с СД 1-го типа, не имеющих ДР, показали, что эти нарушения протекают параллельно и независимо друг от друга. Экспериментальные исследования тоже подтверждают развитие ранней оптической нейропатии при СД. Удлинение латентности ЗВП сопровождается значительным снижением количества миелинизированных волокон зрительного нерва [32].

Итак, функциональное нарушение проводимости импульса по зрительному нерву происходит еще на ранних стадиях СД, независимо от наличия микрососудистых изменений сетчатки, что свидетельствует о возможном существовании субклинической стадии диабетической оптической нейропатии.

Современные методы исследования полей зрения с помощью пороговых программ используются для изучения изменений светочувствительности сетчатки при диабетических поражениях. Большинство работ связано с наличием выраженных изменений глазного дна, в том числе при диабетическом макулярном отеке. В последнее время появились единичные работы по изучению светочувствительности сетчатки на ранних стадиях СД без ДР. Так, A. Verma и соавт. [5] с помощью микропериметрии у больных с СД 2-го типа без признаков ДР выявили снижение светочувствительности в фовеальной области, соответствующее уменьшению толщины сетчатки.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования по изучению морфологических и функциональных изменений сетчатки при СД, не существует четкого алгоритма оценки морфофункционального состояния сетчатки на ранних стадиях СД при отсутствии офтальмоскопической картины ДР. Более того, учитывая, что при СД современные методы терапии в основном направлены на уже имеющиеся сосудистые осложнения глаз, нет сомнений в важности диагностики доклинической стадии ДР и профилактики развития и прогрессирования ДР.

Литература/References

1. *Asefzadeh B., Fisch B.M., Parenteau C.E., Cavallerano A.A.* Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. Clin Experiment Ophthalmol. 2008; 36(5): 455–63.
2. *Muir E.R., Renteria R.C., Duong T.Q.* Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53: 6488–94.
3. *Oshitari T., Hanawa K., Adachi-Usami E.* Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. OCT Model 3000, Carl Zeiss, Meditec, CA, USA. Eye (Lond). 2009; 23(4): 884–9.
4. *Van Dijk H., Kok P., Garvin M., et al.* Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009; 50 (7): 3404–9.
5. *Verma A., Rani P.K., Raman R., et al.* Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. Eye (Lond.). 2009; 23 (9): 1824–30.
6. *Bloodworth J.M.B.* Diabetic retinopathy. Diabetes. 1962; 2: 1–22.
7. *Wolter J.R.* Diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1961; 51: 1123–41.
8. *Park S.H., Park J.W., Park S.J., et al.* Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. Diabetologia. 2003; 46 (9): 1260–8.
9. *Barber A.J., Lieth E., Khin S.A., et al.* Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes: early onset and effect of insulin. J Clin Invest. 1998; 102 (4): 783–91.
10. *Martin M. P., Roon P., Van Ells T.K., Ganapathy V., Smith S.B.* Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (9): 3330–6.
11. *Barber A.J.* A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2003; 27: 283–90.
12. *Sugimoto M., Sasoh M., Ido M., et al.* Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. Ophthalmologica. 2005; 219: 379–85.
13. *Esmaeelpour M., Povazay B., Hermann B., et al.* Mapping Choroidal and Retinal Thickness Variation in Type 2 Diabetes using Three-Dimensional 1060-nm Optical Coherence Tomography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52 (8): 5311–6.
14. *Lee S., Harris N.R.* Losartan and ozagrel reverse retinal arteriolar constriction in non-obese diabetic mice. Microcircul. 2008; 15: 379–87.
15. *Ismail G.M., Whitaker D.* Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. Ophthalmic Physiol Opt. 1998; 18: 3–12.
16. *Misra S., Saxena S., Kishore P., et al.* Association of contrast sensitivity with LogMAR visual acuity and glycosylated hemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. J. Ocul. Biol. Dis Infor. 2010; 3: 60–3.
17. *Kurtenbach A., Flogel W., Erb C.* Anomaloscope matches in patients with diabetes mellitus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002; 240: 79–84.
18. *Rockett M., Anderle D., Bessman A.N.* Blue-yellow vision deficits in patients with diabetes. West J. Med. 1987; 146: 431–3.
19. *Cho N.C., Poulsen G.L., VerHoeve J.N., Nork T.M.* Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 2000; 118: 1393–400.
20. *Jackson G.R., Scott I.U., Quillen D.A., Walter L.E., Gardner T.W.* Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. Br. J. Ophthalmol. 2012; 96: 699–703.
21. *De La Garza B.H., Li G., Shih Y.Y., Duong T.Q.* Layer-specific manganese-enhanced MRI of the retina in light and dark adaptation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53: 4352–8.
22. *Vadala M., Anastasi M., Lodato G., Cillino S.* Electroretinographic oscillatory potentials in insulin-dependent diabetes patients: a long-term follow-up. Acta Ophthalmol Scand. 2002; 80: 305–9.
23. *Klemp K., Larsen M., Sander B., et al.* Effect of short-term hyperglycemia on multifocal electroretinogram in diabetic patients without retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 3812–9.
24. *Klemp K., Sander B., Brockhoff P.B., et al.* The multifocal electroretinogram in diabetic patients without retinopathy during euglycaemic clamping. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46: 2620–6.
25. *Нероев В.В., Колчин А.А., Зуева М.В. и др.* Ассоциации нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом без признаков ретинопатии. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (1): 20–5.
Neroev V.V., Kolchin A.A., Zueva M.V., et al. Associations of disorders of functional activity of the retina and metabolic and hemodynamic changes in diabetic patients with no signs of retinopathy. Russian Ophthalmological Journal. 2013; 6(1): 20–5 (in Russian).
26. *Бесхмельницина Н.В.* Нарушения функций проводящих путей зрительного анализатора у больных сахарным диабетом 1-го типа и возможности их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск; 2005.
Beskhmel'nicyna N.V. Dysfunctions of the visual analyzer pathways in patients with type 1 diabetes and their possible correction. Candidate diss. med. science. Krasnojarsk; 2005 (in Russian).
27. *Tyrberg M., Lindblad U., Melander A., et al.* Electrophysiological studies in newly onset type 2 diabetes without visible vascular retinopathy. Doc. Ophthalmol. 2011; 123: 193–8.
28. *Prager T., Garcia C., Mincher C., et al.* The pattern electroretinogram in diabetes. Am. J. Ophthalmol. 1990; 109 (3): 279–84.
29. *Dawson W.W., Hazariwala K., Karges S.* Human photopic response to circulating glucose. Doc. Ophthalmol. 2000; 101: 155–63.
30. *Wolff B.E., Bearse M.A. Jr., Schneck M.E., et al.* Multifocal VEP (mfVEP) reveals abnormal neuronal delays in diabetes. Doc. Ophthalmol. 2010; 121: 189–96.
31. *Karlica D., Galetovic D., et al.* Visual evoked potential can be used to detect a prediabetic form of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type I. Coll Antropol. 2010; 34: 525–9.
32. *Sima A.A., Zhang W.X., Cherian P.V., Chakrabarti S.* Impaired visual evoked potential and primary axonopathy of the optic nerve in the diabetic BB/W-rat. Diabetologia 1992; 35: 602–7.

Early Morphological and Neurofunctional Retinal Changes in Diabetes Mellitus

T.R. Hovsepyan[1], A.A. Kazaryan[2], M.M. Shishkin[1]

[1] Institute of Postgraduate Medical Education, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia
[2] Federal Research and Clinical Center of specialized types of medical assistance and medical technologies, FMBA, Moscow, Russia
dr-hovsepyan@list.ru

The paper presents the results of studies focused on early neurofunctional and morphometric features of the retina in diabetes mellitus, early ("preclinical") diagnosis, prognosis of development and progression of diabetic retinopathy (DR).

Keywords: diabetes, diabetic retinopathy, early morphometric changes of the retina, early neuroretinal dysfunction.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 83–7

Адрес для корреспонденции: 115682 Москва, Бульвар Ореховый, д. 28, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России
dr-hovsepyan@list.ru

Диабетический макулярный отек: что может предложить современная офтальмология?

Ф.Е. Шадричев, Н.Н. Григорьева, Е.Б. Шкляров

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

Несмотря на все достижения современной офтальмологии, диабетический макулярный отек продолжает оставаться ведущей причиной потери зрения у больных сахарным диабетом. Многообразие используемых при диабетических поражениях макулярной зоны лечебных мероприятий затрудняет стандартизацию подходов к ведению таких пациентов. Основным лечебным методом, направленным на сохранение зрения данной категории больных, до недавнего времени являлась лазерная коагуляция сетчатки. Смена парадигмы лечения макулярного отека связана с появлением на рынке групп препаратов, которые ингибируют VEGF или подавляют хроническое воспаление. Лечение этими препаратами может приводить к быстрому повышению остроты зрения и возвращению человека к нормальному существованию, позволяя вести привычный образ жизни на фоне продолжающегося лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, макулярный отек, лазерная коагуляция сетчатки, интравитреальные инъекции, кортикостероиды, ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста, бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 88–94

Диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия и макулярный отек) и в настоящее время являются основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах и третьей по частоте причиной снижения зрения у лиц старше 65 лет (после возрастной макулодистрофии и глаукомы). При этом если в лечении пролиферативной ретинопатии достигнуты глобальные успехи, позволяющие в подавляющем большинстве случаев (при своевременном начале терапии) предотвратить слепоту, то лечение диабетического макулярного отека (ДМО) продолжает оставаться крайне сложной задачей с непредсказуемым результатом. Несмотря на активное использование новых способов диагностики и достижений фармакологии, до сих пор нет общепринятых подходов в определении и градации ДМО, роли различных способов выявления, вариантов и техник лечения, что крайне затрудняет адекватное ведение пациентов.

Смена подходов к лечению, произошедшая в последнее время, связана с появлением на рынке групп препаратов, которые ингибируют VEGF или подавляют хроническое воспаление [1–4]. Лечение этими препаратами может приводить к быстрому улучшению остроты зрения и возвращению человека к нормальному существованию, позволяя вести привычный образ жизни на фоне продолжающегося лечения.

С другой стороны, учитывая стоимость антиангиогенных препаратов, в настоящее время в нашей стране наиболее перспективным путем лечения ДМО является комбинированная терапия, сочетающая в себе ингибиторы VEGF и лазерное лечение. Такой подход позволит минимизировать затраты при ведении больных с ДМО, уменьшить побочные явления лазерной терапии и увеличить ее эффективность [5]. Однако необходимо отдавать себе отчет, что если пациенту необходимо улучшение зрения в короткие сроки после начала лечения, то по этому показателю изолированная лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) никогда не сможет конкурировать с антиVEGF-терапией. Поэтому в настоящее время сложно представить себе ведение пациента с ДМО без использования интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза и глюкокортикоидов.

Интравитреальное введение кортикостероидов является эффективным для лечения персистирующего или рефрактерного ДМО. В то же время их применение сопряжено с высоким риском таких осложнений, как повышение внутриглазного давления (ВГД) и прогрессирование катаракты. Для того, чтобы уменьшить частоту введений кортикостероидов и связанных с этим рисков, разработаны интравитреальные импланты с постепенным высвобождением действующего вещества.

Имплант «Озурдекс»[1] представляет собой биодеградируемый сополимер молочной и гликолевой кислот, содержащий 700 мкг дексаметазона. Высвобождение дексаметазона продолжается приблизительно в течение месяца, а терапевтический эффект наблюдается на протяжении 4–6 месяцев. Ранее препарат был разрешен к применению для лечения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки и неинфекционного заднего увеита. С сентября 2014 г. «Озурдекс» разрешено использовать для лечения ДМО. Применению импланта дексаметазона у пациентов с ДМО посвящено несколько клинических исследований, показана его эффективность в отношении функциональных и анатомических результатов [6–8]. Из-за высокой частоты побочных эффектов большинство исследователей относят «Озурдекс» в терапии ДМО к препаратам второго ряда, отдавая ведущую роль ингибиторам VEGF. Однако существует мнение, что у пациентов с псевдофакией импланты кортикостероидов могут рассматриваться как препараты первой очереди [9]. Согласно итогам исследования CHAMPLAIN, использование «Озурдекса» у пациентов с ДМО, перенесших витрэктомию, также может быть предпочтительным, учитывая особенности его фармакокинетики [10].

Очевидно, особенный интерес представляют сравнительные исследования «Озурдекса» с антиVEGF-препаратами, разрешенными для лечения ДМО. В скором времени, вероятно, будут опубликованы результаты его сравнения с ранибизумабом.

Бевацизумаб (авастин)[2] является полноразмерным рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом с молекулярным весом 149 кДа. Он связывает все изоформы VEGF-A. В настоящее время бевацизумаб разрешен к применению при метастатическом раке молочной железы, метастатическом колоректальном раке и немелкоклеточном раке легкого. В офтальмологической практике препарат применяется off-label. О применении бевацизумаба при ДМО существует достаточно большое количество сообщений, многие из которых отражают результаты небольших ретроспективных исследований.

Среди рандомизированных исследований следует упомянуть исследование BOLT, где эффективность бевацизумаба сравнивалась с ЛКС [11, 12]. Пациенты в группе бевацизумаба получали 3 первоначальные инъекции с интервалом в 6 недель и далее по необходимости. В группе лазерного лечения коагуляция выполнялась в начале исследования, а затем при наличии показаний могла повторяться через каждые 4 мес. По итогам 24-мес. исследования средние показатели максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) и прибавки МКОЗ были выше в группе бевацизумаба (20/50, прибавка 8,6 буквы) по сравнению с группой ЛКС (20/80, потеря 0,5 буквы). Повышение МКОЗ на ≥15 букв отмечалось у 32 % пациентов в группе бевацизумаба и у 4 % пациентов из группы лазерного лечения.

Еще одно рандомизированное исследование бевацизумаба при ДМО было проведено группой DRCR.net, где сравнивалась эффективность его применения в стандартной (1,25 мг) и двойной (2,5 мг) дозировках между собой, а также с фокальной ЛКС [13]. Согласно его итогам, применение бевацизумаба обладает большей эффективностью, чем ЛКС в качестве монотерапии, сочетание инъекций бевацизумаба с ЛКС не дает дополнительного эффекта. Не было выявлено существенных различий при введении двойной дозы бевацизумаба по сравнению со стандартной.

Ранибизумаб (луцентис)[3] является рекомбинантным гуманизированным антиген-связывающим фрагментом антитела с молекулярной массой 48 кДа, блокирующим все изоформы VEGF-A. Помимо ДМО ранибизумаб используется в терапии влажной формы возрастной макулярной дегенерации, отека макулы на фоне окклюзии вен сетчатки.

В европейских странах наиболее крупными исследованиями ранибизумаба при ДМО являются: RESOLVE [14], в котором он оказался эффективнее (средняя прибавка МКОЗ — 10,3 буквы), чем имитация инъекции (средняя потеря — 1,4 буквы), и RESTORE [15], где монотерапия ранибизумабом и его комбинация с ЛКС показали лучшие результаты (средняя прибавка МКОЗ, соответственно, 6,1 и 5,9 буквы), чем изолированное лазерное лечение отека (средняя прибавка МКОЗ — 0,8 буквы). В США ДМО как новое показание для ранибизумаба был зарегистрирован в 2012 г. на основании итогов исследований RISE и RIDE [16, 17]. В этих двух одинаковых по дизайну исследованиях оценивалась эффективность ежемесячных инъекций 0,3 мг и 0,5 мг ранибизумаба по сравнению с имитацией инъекции. По истечении 24 мес. доля пациентов с прибавкой МКОЗ ≥15 букв была существенно

[1] На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой Allergan Inc.

[2] На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой F. Hoffman — La Roche Ltd.

[3] На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой Novartis Pharma AG.

© Ф.Е. Шадричев, Н.Н. Григорьева, Е.Б. Шкляров
Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

больше в группах ранибизумаба, чем в группе контроля (в исследовании RISE 44,8 % в группе 0,3 мг, 39,2 % — в группе 0,5 мг и 18,1 % — в группе контроля; в исследовании RIDE — 33,6 % в группе 0,3 мг, 45,7 % — в группе 0,5 мг и 12,3 % — в группе контроля). После этого срока пациенты из группы контроля при наличии показаний могли получать инъекции ранибизумаба, но это не привело к существенному улучшению функциональных результатов, и различия между группами к концу 3-го года исследования сохранились (доля пациентов с прибавкой МКОЗ ≥15 букв в исследовании RISE составила 51,2 % в группе 0,3 мг, 41,6 % — в группе 0,5 мг и 22,0 % — в группе контроля; в исследовании RIDE — 36,8 % в группе 0,3 мг, 40,2 % — в группе 0,5 мг и 19,2 % — в группе контроля).

Кроме этих исследований изучению ранибизумаба был посвящен протокол I проекта DRCR.net [18–20]. В данное исследование было включено 854 глаза 691 пациента, которые были разделены на 4 группы в зависимости от проводимой терапии: группа лазеркоагуляции и плацебоинъекции (в качестве контрольной группы), группа ранибизумаба 0,5 мг с немедленной ЛКС, выполненной через 3–10 дней после инъекции, группа ранибизумаба 0,5 мг с отсроченной минимум на 24 недели ЛКС и группа триамцинолона 4 мг с последующей ЛКС. Инъекции ранибизумаба выполнялись ежемесячно, но если наблюдалась положительная динамика остроты зрения и данных ОКТ, очередное введение препарата могло быть пропущено. За первый год исследования количество инъекций в среднем составило 8 в группе срочной ЛКС и 9 при отсрочке ЛКС (при 13 возможных). Триамцинолон вводился каждые 16 недель. За первый год в среднем было выполнено 3 инъекции (при 4 возможных). Через год исследования критерии эффективности терапии: острота зрения 84 буквы по таблице ETDRS (соответствует остроте зрения 20/20) и толщина макулярной сетчатки не более 250 микрон — наблюдались в 32 % случаев в группе лазеркоагуляции, в 64 % случаев — при применении ранибизумаба с немедленной ЛКС, в 52 % случаев — при отсроченной ЛКС и в 56 % случаев — при использовании триамцинолона. В группах ранибизумаба МКОЗ улучшилась на 9 букв, в группе триамцинолона — на 4, а в группе лазеркоагуляции — на 3 буквы ($p < 0,001$). Прибавка 15 букв и более отмечалась в 2 раза чаще после применения ранибизумаба с ЛКС, чем после изолированной ЛКС (30 и 28 % и 15 % соответственно). Потеря 10 букв при лечении ранибизумабом — 4 и 3 %, при ЛКС — 13 %. Во второй год наблюдения количество инъекций сократилось до 4–5. Через 2 года наблюдения улучшение остроты зрения на 10 букв отмечалось у 50 % пациентов, получивших инъекции ранибизумаба с немедленной ЛКС, у 47 % — при отсроченной ЛКС по сравнению с 28 % пациентов контрольной группы. У такой же доли пациентов уменьшилась толщина сетчатки. Подъем ВГД отмечался в 11 % случаев в группах ранибизумаба, в 7 % случаев в контрольной группе и в 50 % случаев при применении триамцинолона. В группе триамцинолона также чаще требовалась хирургия катаракты, чем в остальных 3 группах (59 и 14 % соответственно). Данные 3-го года и недавно опубликованные результаты 5-го года исследования отличаются от предыдущих и показывают преимущество инъекций ранибизумаба с отсроченным лазерным лечением по сравнению с немедленной ЛКС (прибавка ≥10 букв, соответственно, у 58 и 46 % пациентов). Количество инъекций за 3-й год исследования уменьшилось до 1–2 соответственно в группах немедленной и отсроченной ЛКС. За 5-й год 62 % пациентов из группы немедленной ЛКС и 52 % из группы отсроченной ЛКС обошлись без инъекций. На протяжении 5 лет в 56 % случаев пациентам из группы отсроченной ЛКС она так и не потребовалась.

Афлиберцепт[4] представляет собой рекомбинантный белок с молекулярной массой 115 кДа, состоящий из фрагментов рецепторов VEGF 1 и 2 внеклеточных доменов, соединенных с Fc-фрагментом человеческого IgG1, и синтезированный как изоосмотический раствор для введения в стекловидное тело [21]. Действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGF-A, VEGF-B и плацентарный фактор роста (PIGF), которые влияют на сосудистую проницаемость и ретинальную неоваскуляризацию. Эффективность и безопасность афлиберцепта в лечении ДМО впервые была показана в исследовании DA VINCI [22–24]. В исследованиях VIVID и VISTA, в которых пациенты с ДМО были рандомизированы на три группы: 1-я группа — пациенты, получающие интравитреально 2 мг афлиберцепта каждые 4 недели (ИВА 2чз4) после 5 загрузочных доз, 2-я группа — 2 мг ИВА каждые 8 недель после 5 загрузочных доз (ИВА 2чз8) и 3-я группа (группа контроля) — пациенты, получающие на базовом визите и при необходимости на последующих визитах ЛКС сетчатки [25]. При оценке промежуточных результатов через 52 и 100 недель получено, что анатомический и функциональный эффект лучше в группах афлиберцепта, причем режимы ИВА 2чз4 и ИВА 2чз8 практически не отличаются. Тем не менее режим ИВА 2чз4 несет более выраженную экономическую нагрузку и требует более частых визитов, что для трудоспособного населения менее выполнимо по сравнению с режимом ИВА 2чз8. Это также дает возможность для дальнейшей оценки и, возможно, перехода на режим treat and extend, т. е. лечить и продлевать промежуток между инъекциями более чем на 2 мес. Что касается побочных эффектов, то достоверной разницы в развитии местных серьезных побочных реакций не наблюдалось, не было отмечено случаев эндофтальмитов. Случаев общих (неглазных) серьезных побочных эффектов (тромбоэмболические осложнения, летальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний) больше отмечено в группе ИВА. Необходимо подчеркнуть, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокий риск развития побочных эффектов и осложнений по сравнению с другими пациентами в связи с более высокой распространенностью сопутствующей сердечно-сосудистой и почечной патологии, а также более высокой восприимчивостью к инфекциям. Повторные инъекции, по мнению многих исследователей, увеличивают риск осложнений, поэтому возможность использовать режим treat and extend имеет несколько преимуществ: это уменьшает риск побочных эффектов, уменьшает количество визитов, что является более удобным как для пациента, так и для врача, и экономически менее обременительно [25]. Таким образом, схожесть положительных результатов лечения ДМО в режимах ИВА 2чз4 и ИВА 2чз8 указывает на возможность увеличения интервала между инъекциями и уменьшения количества инъекций и мониторинговых визитов, что может снизить нагрузку на пациента, на врача и на систему здравоохранения в целом.

Учитывая доказанную эффективность ранибизумаба и бевацизумаба в терапии ДМО по сравнению с ЛКС, независимой группой исследователей DRCR.net в США проведено исследование эффективности и безопасности всех антиVEGF-препаратов, так называемый «Протокол Т». В это многоцентровое рандомизированное клиническое исследование были включены 660 больных с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа с ДМО, затрагивающим центр фовеа [26]. Пациенты разделялись на 3 группы: 224 человека получили интравитреальную инъекцию 2 мг афлиберцепта, 218 человек — бевацизумаб в дозе 1,25 мг и 218 человек — ранибизумаб в дозе 0,3 мг (в Российской Федерации зарегистрированная доза ранибизумаба составляет 0,5 мг). Особо хочется оговорить некоторые особенности дизайна исследования: Ранибизумаб на территории Российской Федерации не зарегистрирован в дозе 0,3 мг, Афлиберцепт для интравитреальных инъекций в Российской Федерации не зарегистрирован, в инструкции по медицинскому применению Бевацизумаба не прописаны офтальмологические показания. Также для исследования был предусмотрен особый режим введения, не одобренный инструкцией по медицинскому применению препаратов Ранибизумаба и Афлиберцепта на территории США и Евросоюза. Все три группы были сопоставимы на базовом визите. Если в другом (неисследуемом) глазу возникало показание для антиVEGF-терапии, то в него вводился тот же препарат, что и в исследуемый глаз. Таким образом, инъекции в неисследуемый глаз потребовались у 129 участников (58 %) в группе афлиберцепта, у 122 человек (56 %) в группе бевацизумаба и у 121 человека (56 %) в группе ранибизумаба. Первич-

Таблица 1. Изменение остроты зрения через год после лечения (по данным DRCR.net)

		Афлиберцепт	Бевацизумаб	Ранибизумаб
Острота зрения <69 букв (эквивалент Снеллена 20/50 и хуже) на базовом визите				
Количество глаз		102	102	101
Острота зрения на базовом визите — среднее количество букв — эквивалент Снеллена		56,2 ± 11,1 20/80	56,6 ± 10,6 20/80	56,5 ± 9,9 20/80
Острота зрения через год — среднее количество букв — эквивалент Снеллена		75,2 ± 10,9 20/32	68,5 ± 13,6 20/40	70,7 ± 12,0 20/40
Изменения по количеству букв	Среднее улучшение	18,9 ± 11,5	11,8 ± 12,0	14,2 ± 10,6
	Улучшение ≥10 букв — n (%)	79 (77)	61 (60)	70 (69)
	Ухудшение ≥10 букв — n (%)	1 (1)	4 (4)	2 (2)
	Улучшение ≥15 букв — n (%)	68 (67)	42 (41)	50 (50)
	Ухудшение ≥15 букв — n (%)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
Острота зрения 78–69 букв (эквивалент Снеллена 20/32–20/40) на базовом визите				
Количество глаз		106	104	105
Острота зрения на базовом визите — среднее количество букв — эквивалент Снеллена		73,5 ± 2,6 20/32	72,8 ± 2,9 20/40	73,4 ± 2,7 20/40
Острота зрения через год — среднее количество букв — эквивалент Снеллена		81,4 ± 8,3 20/25	79,9 ± 10,1 20/25	81,6 ± 6,8 20/25
Изменения по количеству букв	Среднее улучшение	8,0 ± 7,6	7,5 ± 7,4	8,3 ± 6,8
	Улучшение ≥10 букв — n (%)	53 (50)	47 (45)	52 (50)
	Ухудшение ≥10 букв — n (%)	4 (4)	2 (2)	1 (1)
	Улучшение ≥15 букв — n (%)	19 (18)	17 (16)	16 (15)
	Ухудшение ≥15 букв — n (%)	2 (2)	1 (1)	1 (1)

[4] На рынке в странах Европы этот препарат представлен фирмой Bayer HealthCare. Препарат для интравитреальных инъекций в Российской Федерации не зарегистрирован.

ная конечная точка оценивалась через год, последующая будет оценена через 2 года. В течение первого года пациенты наблюдались ежемесячно (±1 неделя). На всех визитах сертифицированным персоналом проверялась МКОЗ, выполнялся осмотр глазного дна с широким зрачком, данные ОКТ оценивались в ридинг-центре (Duke Reading Center, США).

По протоколу лечения исследуемый препарат вводился каждые 4 недели до тех пор, пока МКОЗ не достигала 20/20 и выше с уменьшением толщины центральной зоны сетчатки или если не наблюдалось ни улучшения, ни ухудшения за последние 2 инъекции. За улучшение принималось повышение остроты зрения на 5 букв и более (или 1-я строка по Снеллену) или уменьшение толщины центральной зоны сетчатки на 10 % и более от исходной; ухудшению соответствовало снижение остроты зрения на 5 и более букв или увеличение толщины центральной зоны сетчатки на 10 % и более. Начиная с 24-й недели, если после 2 последовательных инъекций ответ (улучшение или ухудшение) на лечение отсутствовал, то, независимо от МКОЗ и толщины сетчатки инъекции отменялись. Но если в последующем наблюдалось ухудшение (снижение МКОЗ или увеличение отека), то инъекции возобновлялись. При персистирующих ДМО, начиная с 24-й недели, выполнялась ЛКС (фокальная, по типу «решетки» или оба варианта).

Среднее количество инъекций (максимально возможное 13) в группе афлиберцепта составило 9 (от 8 до 11), в группе бевацизумаба — 10 (от 8 до 12), в группе ранибизумаба — 10 (от 8 до 11). ЛКС как минимум один раз была выполнена между 24 и 48 неделями в 37 % случаев (76 из 208) в группе афлиберцепта, в 56 % случаев (115 из 206) в группе бевазицумаба и в 46 % случаев (95 из 206) в группе ранибизумаба ($p < 0,001$).

При МКОЗ 20/32–20/40 среднее количество инъекций составило по 9 в каждой группе, ЛКС было необходимо в 36 % в группе афлиберцепта, в 47 % в группе бевазицумаба, в 43 % в группе ранибизумаба. При МКОЗ, равной 20/50 и хуже, среднее количество инъекций составило 10 в группе афлиберцепта, 11 в группе бевазицумаба и 10 в группе ранибизумаба, ЛКС потребовалась в 37, 65 и 50 % случаев соответственно.

На сегодняшний день известны результаты первого года исследования (табл. 1 и 2). Прибавка

Таблица 2. Глазные и системные побочные эффекты (по данным DRCR.net)

Побочные явления		Афлиберцепт (N = 224)	Бевацизумаб (N = 218)	Ранибизумаб (N = 218)	P Value
Глазные побочные явления в исследуемых глазах					
Количество инъекций за год		1991	2055	2011	
События, случившиеся в течение года — n (%)	Эндофтальмит	0	0	0	
	Воспаление	2 (1)	2 (1)	2 (1)	1.0
	Отслойка сетчатки или разрыв	0	1 (<0,5)	1 (<0,5)	0,55
	Кровоизлияние в стекл. тело	4 (2)	9 (4)	7 (3)	0,35
	Катаракта, связанная с инъекцией	2 (1)	2 (1)	0	0,55
	Подъем ВГД	32 (14)	19 (9)	23 (11)	0,18
Глазные побочные явления в неисследуемых глазах (пролеченных исследуемым препаратом)					
Количество глаз, пролеченных в течение года		129	122	121	
Количество инъекций в течение года		753	841	766	
События, случившиеся в течение года — n (%)	Эндофтальмит	1 (1)	0	1 (1)	0,77
	Воспаление	3 (2)	1 (1)	0	0,33
	Отслойка сетчатки или разрыв	0	0	0	
	Кровоизлияние в стекл. тело	5 (4)	8 (7)	3 (2)	0,29
	Катаракта, связанная с инъекцией	1 (1)	0	0	1,0
	Подъем ВГД	15 (12)	11 (9)	11 (9)	0,77
Системные побочные явления					
Инфаркт миокарда		4 (2)	1 (<0,5)	3 (1)	
Инсульт		0	4 (2)	4 (2)	
Смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний или по неизвестной причине		2 (1)	4 (2)	3 (1)	
Какое-либо другое сосудистое событие		6 (3)	9 (4)	10 (5)	0,56
Смерть по другой причине		3 (1)	5 (2)	4 (2)	0,72
Госпитализация		49 (22)	40 (18)	49 (22)	0,51
Серьезные побочные явления		59 (26)	46 (21)	55 (25)	0,40
Поражение ЖКТ		44 (20)	40 (18)	38 (17)	0,84
Поражение почек		28 (12)	23 (11)	24 (11)	0,81
Гипертензия		26 (12)	16 (7)	26 (12)	0,20

МКОЗ через год была более выражена в группе афлиберцепта, чем в группе бевацизумаба и ранибизумаба. При МКОЗ, равной 78–69 буквам (20/32–20/40 по Снеллену) (такая острота зрения наблюдалась в 51 % случаев из когорты), среднее улучшение составило 8,0 ± 7,6 буквы в группе афлиберцепта, 7,5 ± 7,4 — в группе бевацизумаба и 8,3 ± 6,8 буквы в группе ранибизумаба. При МКОЗ менее 69 букв (20/50 и ниже по Снеллену) среднее улучшение в группе афлиберцепта составило 18,9 ± 11,5 буквы, в группе бевацизумаба — 11,8 ± 12,0 буквы и 14,2 ± 10,6 — в группе ранибизумаба. Улучшение остроты зрения наступило через 4 недели во всех 3 группах.

Толщина сетчатки в среднем уменьшилась на 169 ± 138 мкм в группе афлиберцепта, 101 ± 121 мкм в группе бевацизумаба и 147 ± 134 мкм в группе ранибизумаба. Толщина сетчатки менее 250 мкм наблюдалась в 135 из 205 глаз (66 %) в группе афлиберцепта, в 74 из 203 глаз (36 %) в группе бевацизумаба и в 116 из 201 глаза (58 %) в группе ранибизумаба.

Из побочных явлений и осложнений наблюдалось по одному случаю эндофтальмита, связанного с инъекцией, в группе афлиберцепта и ранибизумаба. Оба случая были в неисследуемых глазах.

Таким образом, все сравниваемые препараты показали свою высокую эффективность, большую, чем у изолированной ЛКС. Это указывает на то, что фармакологическая составляющая в лечении ДМО прочно входит в практику ведения таких пациентов.

Литература/References

1. *Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Красавина М.И., Григорьева Н.Н.* Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2009; 2(4): 59–69.
Astakhov Yu.S., Shadrichev F.E., Krasavina M.I., Grigorieva N.N. Modern approaches to diabetic macular edema treatment. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2009; 2(4): 59–69 (in Russian).
2. Диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. Проект «Федеральные клинические рекомендации». ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов». Москва, 2013.
Diagnosis and treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Proekt «Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. OOO «Assotsiatsiya vrachey-oftal'mologov». Moscow, 2013 (in Russian).
3. *Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н.* Использование антиVEGF-терапии в лечении диабетического макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2011; 4 (1): 83–93.
Shadrichev F.E., Shkliarov E.B., Grigorieva N.N. The anti-VEGF therapy use in diabetic macular edema treatment. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2011; 4 (1): 83–93 (in Russian).
4. *Шадричев Ф.Е.* Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм. Фарматека. 2012; 16: 34–41.
Shadrichev F.E. Diabetic retinopathy and macular edema. Algorithms for the diagnosis and treatment of clinically significant forms. Farmateka. 2012; 16: 34–41 (in Russian).
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. Arch Ophthalmol. 1985; 103: 1796–806.
6. *Boyer D.S., Yoon Y., Belfort R.Jr., et al.* Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121: 1904–14.
7. *Callanan D.G., Gupta S., Boyer D.S., et al.* Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology. 2013; 120 (9): 1843–51.
8. *Haller J.A., Kuppermann B.D., Blumenkranz M.S., et al.* Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (3): 289–96.
9. *Mehta H., Gillies M., Fraser-Bell S.* Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular oedema. Ther Adv Chronic Dis. 2015; 6 (5): 234–45.
10. *Boyer D.S., Faber D., Gupta S., et al.* Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. Retina. 2011; 31 (5): 915–23.
11. *Michaelides M., Kaines A., Hamilton R.D., et al.* A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. Ophthalmology. 2010; 117: 1078–86.
12. *Rajendram R., Fraser-Bell S., Kaines A., et al.* A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24- month data: report 3. Arch Ophthalmol. 2012; 130: 972–79.
13. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott I. U., Edwards A. R., Beck R. W., et al. A phase II randomized clinical trial of bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007; 114 (10): 1860–7.
14. *Massin P., Bandello F., Garweg J.G., et al.* Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care. 2010; 33 (11): 2399–405.
15. *Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011; 118 (4): 615–25.
16. *Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M., et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012; 119: 789–801.
17. *Brown D.M., Nguyen Q.D., Marcus D.M., et al.* RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2013; 120 (10): 2013–22.
18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W., et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010; 117 (6): 1064–77.
19. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M.J., Qin H., Aiello L.P., et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. Ophthalmology.2012; 119 (11): 2312–8.
20. *Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M., et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. Ophthalmology. 2015; 122 (2): 375–81.
21. *Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al.* VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 11393–98.
22. *Do D.V., Schmidt-Erfurth U., Gonzalez V.H., et al.* The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011; 118: 1819–26.
23. *Do D.V., Nguyen Q.D., Boyer D., et al.* One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2012; 119: 1658–65.
24. *Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., et al.* Binding and

neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012; 15: 171–85.
25. *Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V., et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. 100 week results from the VISTA and VIVID studies. Ophthalmology. 2015; 122: 1–9.
26. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N. Engl. Med. 2015; 372: 1193–203.

Статья подготовлена при поддержке ЗАО «БАЙЕР»,
107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 495 231 1200, Факс: +7 495 231 1202

Diabetic Macular Edema. What Can Modern Ophthalmology Offer?

F.E. Shadrichev, N.N. Grigoryeva, E.B. Shklyarov

Saint Petersburg Regional Diabetological center, Russia
shadrichev_dr@mail.ru

Despite all advances in modern ophthalmology, diabetic macular edema remains a leading cause of visual loss in diabetic patients. The variety of therapies used in diabetic macular area lesions hampers the standardization of approaches to the management of such patients. Until quite recently, for this patient category, the main method used to preserve the vision was retinal laser photocoagulation. A paradigm shift in diabetic macular edema treatment is related to the appearance in the market of medication groups which inhibit VEGF or suppress chronic inflammation. Treatment involving such medications can lead to a fast increase in visual acuity and to the return of the patient to a normal lifestyle, allowing them to lead a normal life while continuing medical treatment.

Keywords: diabetes mellitus, macular edema, retinal laser photocoagulation, intravitreal injections, corticosteroids, vascular endothelial growth factor inhibitors, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 88–94

Адрес для корреспонденции: 194354 Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр
shadrichev_dr@mail.ru

Кросслинкинг роговичного коллагена при кератоконусе: Epi-on или Epi-off?

Фредерик Райскуп[1, 2], Ольга Фурашова[1], Эберхард Шпорль[1]

[1] Глазное отделение университетской клиники им. К.Г. Каруса, Дрезден, Германия
[2] Глазная клиника медицинского факультета г. Градец Кралове, университет им. Карла в Праге, Чехия

Для гарантии эффективности кросслинкинга (CXL) как метода лечения кератоконуса перед инстилляцией раствора рибофлавина и ультрафиолетовым облучением стромы роговицы проводится удаление роговичного эпителия — Epi-off-CXL. В настоящее время предложено несколько методов трансэпителиального кросслинкинга («Epi-on»-CXL), поскольку сохранение роговичного эпителия может сделать процедуру менее болезненной и ослабить другие нежелательные эффекты, связанные с CXL. Полученные результаты свидетельствуют о том, что «Epi-off»-CXL является наиболее эффективным методом стабилизации кератоконуса или замедления его прогрессирования, однако частота использования трансэпителиальных методов растет.

Ключевые слова: кератоконус, кросслинкинг роговичного коллагена, Epi-off-CXL, Epi-on-CXL.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 96–100

Частота кератоконуса в общей популяции составляет примерно 1:1500. Прогрессирование данного заболевания приводит к нерегулярному роговичному астигматизму и рубцеванию роговицы. Это влечет за собой медленное снижение корригированной остроты зрения (BCVA) [1, 2]. Однако при кератоконусе страдает не только острота зрения пациентов, но и качество их жизни. Заболевание начинается, как правило, в молодом возрасте и приводит к двум основным последствиям: значительному ухудшению качества жизни, связанному со снижением зрения, и высоким финансовым расходам на лечение в течение всей жизни [3]. Так, в США расходы на плановое обследование больного с близорукостью в 2011 г. составили в среднем 200 долл., в то время как для больного кератоконусом эта сумма составила 653 долл.; общие затраты на одного пациента с кератоконусом в течение всей жизни, включая посещение больниц, подбор и покупку контактных линз, хирургическое лечение и лечение возможных осложнений, оцениваются примерно в 25 168 долл. [3]. Все вышеуказанное является серьезным финансовым ограничением для системы здравоохранения. При кератоконусе легкой или средней степени острота зрения, как правило, улучшается с помощью очков или контактных линз (а в отдельных случаях с помощью имплантации интракорнеальных кольцевых сегментов). В далеко зашедших стадиях необходимо, как правило, хирургическое лечение роговицы: глубокая послойная или сквозная кератопластика. Однако когда необходимо лечение с целью замедления или даже остановки прогрессирования кератоконуса, следует принимать во внимание возможность кросслинкинга.

Техника кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) основана на фотохимической реакции. Ультрафиолетовое излучение твердотельного UVA-источника активирует фоточувствительную субстанцию (рибофлавин), что приводит к усилению поперечных внутримолекулярных связей роговичного коллагена и повышает, таким образом, стабильность роговицы. Поэтому прогрессирование кератоконуса стало одним из основных показаний для CXL. Данный метод лечения показан в случае прогрессирования заболевания, которое устанавливается на основе изменений показателя наибольшей крутизны поверхности роговицы, степени астигматизма, пахиметрии, корнеального гистерезиса и остроты зрения. В детском возрасте риск прогрессирования заболевания наиболее высокий, поэтому выявление кератоконуса, особенно у мальчиков в возрасте до 18 лет, является несомненным показанием для проведения CXL [4].

Как показано многими клиническими исследованиями, CXL роговичного коллагена может остановить прогрессирование кератоконуса, но какой метод является наиболее эффективным? Первоначальная CXL-техника, используемая в клинической практике с 1999 г., известная как «Дрезденский протокол» CXL, предусматривает стандартный метод — Epi-off-CXL. Согласно этой методике, после местной анестезии глаза производится удаление центральных 8 мм роговичного эпителия. За 30 мин до начала и каждые 3 мин во время процедуры 30-минутного ультрафиолетового (370 нм) облучения роговицы мощностью 3 МВт/см² осуществляются инстилляции раствора рибофлавина. В послеоперационном периоде больному назначают глазные капли с антибиотиком, искусственную слезу и контактную линзу. После полной эпителизации роговицы назначают инстилляции кортикостероидов.

Клинически доказана не только эффективность самой процедуры Epi-off-CXL, но и тот факт, что результат сохраняется на протяжении минимум 10 лет, что недавно было подтверждено на основе ретроспективного интервенционного исследования [5]. Данное исследование включало 24 пациента (34 глаза), которым была проведена процедура корнеального CXL на основе «Дрезденского протокола» в период с 2000 по 2004 г. Средний возраст пациентов на момент лечения составил 28,4 года, а среднее время послеоперационного наблюдения составило 10,9 года. Проведенный анализ показал, что максимальные, минимальные и апикальные показатели кератометрии, а также астигматизма были через 10 лет после кросслинкинга существенно ниже исходных показателей.

Авторы нового систематического метаанализа, опубликованного еще до результатов 10-летнего обследования, высказывают, однако, некоторые сомнения не по поводу самой техники проведения CXL, а по поводу качества доказательности имеющихся данных. Данный анализ охватил 49 исследований, в которые были включены пациенты после Epi-off-CXL, 39 из них были оценены как работы с низким качеством достоверности доказательных данных. Причинами этого послужили следующие факторы: дизайн исследования, отсутствие группы сравнения, большое число пропущенных текущих обследований, а также предоставление неполных данных. Кроме того, была отмечена неопределенность в отношении длительности успешного результата [6].

Однако был признан положительный эффект роговичного CXL, заключающийся в «замедлении или предотвращении необходимости трансплантации роговицы, а также в облегчении подбора контактных линз, что очень ценится пациентами, страдающими кератоконусом». Самыми частыми побочными эффектами процедуры были болевые ощущения, отек и помутнение роговицы, связанные, как правило, непосредственно с процессом заживления и исчезающие через несколько дней после операции. Кроме того, Epi-off-CXL характеризуется низкой вероятностью реактивирования вирусной инфекции, стромального помутнения или некроза роговицы, инфекционных осложнений и стромального рубцевания роговицы [7]. Большинство из данных осложнений можно предотвратить или успешно лечить с помощью местных антибиотиков, кортикостероидов и соответствующего пери- и послеоперационного обезболивания.

Трансэпителиальный метод. Существует еще один метод — трансэпителиальный кросслинкинг (TE-CXL), или Epi-on-CXL. Сохранение интактного роговичного эпителия должно помочь предотвратить раневые осложнения и связанные с удалением эпителия болевые ощущения. «Дрезденский протокол» CXL предусматривает этап удаления роговичного эпителия, поскольку рибофлавин является большой гидрофильной молекулой и не может проникнуть через интактный эпителий, кроме того, эпителиальные клетки блокируют около 20 % ультрафиолетового излучения. Поэтому были разработаны различные методы для улучшения проникновения рибофлавина в строму роговицы, в том числе фармакологическое разрушение плотных контактов между эпителиальными клетками (tight-junctions), введение рибофлавина в строму роговицы с помощью инъекций или (при формировании карманов) фемтосекундным лазером, а также с помощью ионтофореза.

Доклинические испытания на кроликах показали, что роговичная устойчивость повышается после CXL по «Дрезденскому протоколу» с предварительным использованием фармакологического способа разрушения плотных контактов бензалконием хлоридом (BAC 0,005 %). Однако эффект укрепления роговицы при этом составляет лишь одну пятую того, что достигается с помощью обычного Epi-off-CXL [8]. Микроскопические исследования свиных глаз с помощью бриллюэновского рассеяния показывают, что биомеханическая стабилизация роговицы после проведения TE-CXL (с использованием 0,02 % BAC и 0,44 % NaCl для улучшения пенетрации рибофлавина) выражена на 70 % слабее, чем после обычного Epi-off-CXL [9].

Клиническое применение Epi-on-CXL привело к улучшению корригированной остроты зрения. Параметры топографии роговицы при обследовании с помощью Диска Плацидо (EyeSys) остаются без изменений, в то время как показатель наибольшей крутизны поверхности роговицы (Scheimpflug bild, Oculus Pentacam) и I-S-показатель топографии Плацидо ухудшаются. Доля неудачных случаев лечения составила примерно 7 % (примерно такая же, как в литературе по Epi-off-CXL); в течение 18-месячного наблюдения помутнений роговицы или других осложнений не было выявлено.

Согласно другому исследованию, использование рикролина ТЭ (трансэпителиального рибофлавина) для TE-CXL приводит к нестабильности кератоконуса, особенно у пациентов в возрасте 18 лет и моложе. В ходе данного исследования выявлено, что «у 50 % пациентов детского возраста впоследствии

© Фредерик Райскуп, Ольга Фурашова, Эберхард Шпорль
Глазное отделение университетской клиники им. К.Г. Каруса, Дрезден, Германия;
Глазная клиника медицинского факультета г. Градец Кралове, университет им. Карла в Праге, Чехия

был проведен Epi-off-CXL в связи со значительным ухудшением всех показателей в течение 12 мес. наблюдения» [10].

Краткое описание проведенных в последнее время исследований по теме Epi-on-CXL представлено в таблице 1. Обращает на себя внимание работа A. Leccisotti, T. Islam [16]: лечение заключалось в инстилляциях капель гентамицина, бензалкония хлорида и EDTA в течение 3 часов, затем оксибупрокаина в течение 30 мин. После этого в течение 30 мин производилась инстилляция 0,1 % раствора рибофлавина в 20 % растворе декстрана Т500 и оксибупрокаина. В заключение производилось 30-минутное ультрафиолетовое облучение центральных 7,5 мм роговицы, причем инстилляции рибофлавина повторялись каждые 5 мин. После данной процедуры, возможно, осталось мало интактных клеток роговичного эпителия, и обозначение метода как «Epi-on-CXL» вызывает сомнения.

Формирование роговичных карманов с помощью фемтосекундного лазера. Какова ситуация с использованием фемтосекундного лазера для формирования локального роговичного кармана для доставки рибофлавина? В экспериментальной работе на свиных глазах показано, что «биомеханический эффект кросслинкинга коллагена роговицы с использованием техники карманов фемтосекундного лазера примерно на 50 % слабее, чем при использовании стандартной техники CXL» [17]. Клиническая апробация, проведенная A. Kanellopoulos на 10 глазах с кератоконусом, предусматривала роговичный разрез глубиной 100 мкм с помощью фемтосекундного лазера с последующим ультрафиолетовым облучением роговицы мощностью 7 МВт/см² в течение 15 мин [18]. Первые результаты касательно корригированной остроты зрения были хорошими, и на протяжении в среднем 26 мес. послеоперационного наблюдения не было обнаружено прогрессирования эктазии.

Ионтофорез. Доставка рибофлавина в строму роговицы путем ионтофореза еще один метод, который в настоящее время проходит активную апробацию. Молекулы рибофлавина являются водорастворимыми, имеют низкий молекулярный вес и несут в условиях физиологического pH отрицательный заряд. Все вышеуказанные факты свидетельствуют о том, что доставка рибофлавина в роговичную строму через интактный слой эпителия возможна, если создать низкое электрическое напряжение между отрицательно заряженным электродом на роговице и положительным электродом на лбу пациента. Оказывается, имеет большое значение и состав раствора рибофлавина. Ранее было доказано (на примере роговицы крыс), что стандартный раствор рибофлавина, применяемый в «Дрезденском протоколе» (0,1 % рибофлавин, 20 % декстран Т500), при использовании ионтофореза не может в достаточном количестве проникнуть в роговичную строму, однако это возможно в случае более легкого раствора — 0,1 % рибофлавина-5'-фосфата [19].

Сравнение Epi-off-CXL и ионтофоретического TE-CXL (I-CXL) проведено на кроличьих глазах, однако с использованием иного состава раствора рибофлавина — рикролина+ (0,1 % рибофлавин, EDTA и трометадол) при токе 1 мА в течение 5 мин. Результаты данной экспериментальной работы показали, что концентрация рибофлавина в строме роговицы при использовании I-CXL на 45 % ниже, чем при традиционном методе Epi-off-CXL. Однако анализ зависимости «напряжение — деформация» и оценка воздействия коллагеназы показали, что в обоих случаях средний рост упругости роговицы составлял 10 % и устойчивость к воздействию коллагеназы также была сравнительно близкой [20].

L. Mastropasqua и соавт. [21] в эксперименте с донорской роговицей (умерших людей) сравнивали концентрацию рибофлавина при применении Epi-off-CXL, TE-CXL и I-CXL. Как оказалось, среднее содержание рибофлавина в поверхностных слоях роговицы после Epi-off-CXL было в 2 раза выше, чем в случае проведения I-CXL (50,5 ± 5,3 и 23,6 ± 2,5 мкг/г соответственно), и в 4 раза выше, чем при проведении TE-CXL (11,7 ± 3,3 мкг/г). В последнее время в литературе появляются данные и об опыте клинического использования I-CXL (табл. 2), свидетельствующие о примерно похожих результатах: эффективность CXL с использованием ионтофореза выше, чем при стандартном TE-CXL, однако не настолько высока, как в случае Epi-off-CXL.

Есть исследование, описывающее результаты одного года наблюдения 20 глаз 20 пациентов с прогрессирующим кератоконусом, подвергшихся I-CXL. Получены первые многообещающие результаты: значительное улучшение корригированной остроты зрения, отсутствие прогрессирования заболевания в течение указанного времени наблюдения и незначительные тенденции к улучшению топографических показателей [24]. Авторы данной работы предполагают, что I-CXL «имеет все основания стать альтернативой для остановки прогрессирования кератоконуса, в то время как послеоперационные болевые ощущения, риск инфекции и время лечения в соответствующих случаях могут быть снижены»; они, однако, отмечают, что «относительная эффективность данного метода в сравнении с техникой кросслинкинга Epi-off должна быть еще исследована».

Доказательность. В заключение можно сказать, что уровень доказательности в случае Epi-off-CXL высок: данная технология работает, и эффект сохраняется как минимум на протяжении одного десятилетия. Удаление эпителия неприятно для пациента, данная процедура более длительна и болезненна, чем TE-CXL или I-CXL. Кроме того, при Epi-off-CXL повышен риск инфекционных осложнений или других побочных эффектов. Однако этот риск можно снизить, а болезненность и другие побочные эффекты данной процедуры успешно лечатся. TE-CXL, без или с использованием ионтофореза, мог бы стать весомой альтернативой для больных кератоконусом, если бы эффект в данном случае был сравним с Epi-off-CXL. Однако в настоящее время, к сожалению, недостаточно доказательных данных, свидетельствующих о таком же сильном эффекте технологии TE-CXL. Пока не будет достаточных доказательств, что эффект TE-CXL примерно сравним с таковым при Epi-off-CXL по «Дрезденскому протоколу», ситуация не изменится.

Таблица 1. Основные выводы публикаций о трансэпителиальном кросслинкинге

Источник	Вывод	Тип исследования	PMID
M. Filippello и соавт. [11]	... Казалось, что трансэпителиальный кросслинкинг может остановить прогрессирование кератоконуса, со статистически достоверным улучшением остроты зрения и топографических показателей.	Когортное исследование	22104644
C. Koppens и соавт. [7]	Трансэпителиальный кросслинкинг является менее эффективным, чем традиционный кросслинкинг.	Когортное исследование	22624899
A. Caporossi и соавт. [10]	Функциональные результаты после TE-CXL свидетельствуют о нестабильности кератоконуса, особенно у пациентов детского возраста.	Проспективное исследование	23790530
I. Kocak и соавт. [12]	TE-CXL не может эффективно остановить прогрессирование кератоконуса.	Ретроспективное исследование	24679451
D. Touboul и соавт. [13]	Конфокальная микроскопия роговицы *in vivo* показывает отсутствие морфологических изменений роговицы после TE-CXL.	Проспективное исследование	23347370
A. Caporossi и соавт. [14]	TE-CXL показывает относительный эффект апоптоза, выраженный примерно на одну треть в сравнении с классическим Epi-off-CXL.	Проспективное исследование	22344471
L. Mastropasqua и соавт. [15]	Выраженные изменения роговицы [...], которых после TE-CXL было меньше.	Проспективное исследование	23538618
A. Leccisotti, T. Islam [16]	Ограниченный, но положительный эффект... Эффект был выражен слабее, чем... при кросслинкинге с удалением эпителия.	Проспективное консекутивное исследование	20166621

Литература/References

1. *Davis L.J., Schechtman K.B., Wilson B.S., et al.* Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2006; 47: 489–500.
2. *Barr J.T., Wilson B.S., Gordon M.O., et al.* Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. Cornea. 2006; 25: 16–25.
3. *Rebenitsch R.L. Kymes S.M., Walline J.J., et al.* The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a Markov model. Am. J. Ophthalmol. 2011; 151: 768–73.
4. *Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., et al.* Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. Cornea. 2012; 31 (3 Mar.): 227–31.
5. *Raiskup F., Theuring A., Pillunat L.E., Spoerl E.* Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. J. Cataract Refract Surg. 2015; 41: 41–6.
6. *Craig J.A., Mahon J., Yellowlees A., et al.* Epithelium-off photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia: a systematic review and meta-analysis. Ocul Surf. 2014; 12: 202–14.
7. *Koppens C., Wouters K,. Mathysen D., Rozema J., Tassignon M.J.* Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. J. Cataract Refract Surg. 2012; 38, 1000–5.
8. *Wollensak G., Iomdina E.* Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. J. Cataract Refract Surg. 2009; 35: 540–6.
9. *Scarcelli G., Kling S., Quijano E., et al.* Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 1418–25.
10. *Caporossi A., Mazzotta C., Paradiso A.L., et al.* Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. J. Cataract Refract Surg. 2013; 39: 1157–63.
11. *Filippello M., Stagni E., O'Brart D.* Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. J. Cataract Refract Surg. 2012; 38: 283–91.

Таблица 2. Обзор новых клинических публикаций по теме ионтофоретического и трансэпителиального кросслинкинга

Источник	Вывод	Тип исследования	PMID
N. Bouheraoua и соавт. [22]	Линия демаркации имелась лишь в менее половины случаев и располагалась более поверхностно, чем после использования традиционного метода.	Проспективное, консекутивное, нерандомизированное исследование	25352122
S. Bonnel и соавт. [23]	При I-CXL образуется демаркационная линия, которая менее выражена и которую сложнее идентифицировать, чем при традиционном кросслинкинге, глубина ее расположения и визуализация более похожи на изменения при традиционном кросслинкинге, чем при трансэпителиальном.	Проспективное, консекутивное, нерандомизированное исследование	25599541

12. *Kocak I., Aydin A., Kaya F., Koc H.* Comparison of transepithelial corneal collagen crosslinking with epithelium-off crosslinking in progressive keratoconus. J Fr Ophtalmol. 2014; 37 (5): 371–6.
13. *Touboul D., Efron N Smadja D., et al.* Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. J. Refract. Surg. 2012; 28 (11 Nov.): 769–76.
14. *Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., Caporossi T., Paradiso A.L.* Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. Eur. J. Ophthalmol. 2012; 22 Suppl 7: 81–8.
15. *Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M., et al.* Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. Cornea. 2013; 32 (6 Jun.): 855–61.
16. *Leccisotti A., Islam T.* Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. J. Refract Surg. 2010; 26: 942–8.
17. *Wollensak G., Hammer C.M., Spörl E., et al.* Biomechanical efficacy of collagen crosslinking in porcine cornea using a femtosecond laser pocket. Cornea. 2014; 33: 300–5.
18. *Kanellopoulos A.J.* Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. J. Refract Surg. 2009; 25: 1034–7.
19. *Arboleda A., Kowalczuk L., Savoldelli M., et al.* Evaluating in vivo delivery of riboflavin with coulomb-controlled iontophoresis for corneal collagen cross-linking: a pilot study. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55 (4 Apr.): 2731–8.
20. *Cassagne M., Laurent C., Rodrigues M., et al.* Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. Invest Ophthalmol. Vis Sci. [Epub ahead of print]. 2014; Mar 18: pii: iovs.13–12595v1.
21. *Mastropasqua L., Nubile M., Calienno R., et al.* Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. Am. J. Ophthalmol. 2014; 157: 623–30.
22. *Bouheraoua N., Jouve L., Sanharawi M., et al.* Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Oct 28; 55 (11): 7601–9.
23. *Bonnel S., Berguiga M., De Rivoyre B., et al.* Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. J. Refract Surg. 2015; 31(1 Jan.): 36–40.
24. *Vinciguerra P, Randleman J.B., Romano V., et al.* Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. J. Refract Surg. 2014; 30: 746–53.

Corneal Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus: "Epi-on" or "Epi-off"?

Frederik Raiskup[1,2], Olga Furashova[1], Eberhard Spörl[1]

[1]Department of Ophthalmology, C.G. Carus University Hospital, Dresden, Germany
[2]Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Hradec Kralove, Czech Republic
Frederik.Raiskup@uniklinikum-dresden.de

There are a number of treatment options for keratoconus, but only corneal cross-linking (CXL) appears to halt the progression of the disease. To guarantee effective cross-linking, CXL treatment involves removal of the corneal epithelium prior to riboflavin application and ultraviolet light illumination – "epi-off" CXL. Several methods of "epi-on" (transepithelial) CXL have been proposed, as keeping the corneal epithelium intact should be less painful and help avoid other CXL-associated adverse events. The evidence so far is that epi-off CXL remains the most effective method of strengthening the cornea and slowing keratoconus progression – but transepithelial methods are gaining ground.

Keywords: keratoconus, corneal crosslinking, "Epi-off"-CXL, "Epi-on"-CXL.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 96–100

Адрес для корреспонденции: Department of Ophthalmology, C.G. Carus University Hospital, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Germany
Frederik.Raiskup@uniklinikum-dresden.de

Ocular perfusion abnormalities in glaucoma. Part 2. Vascular dysregulation in glaucoma and its role in the disease process

Leopold Schmetterer

Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Austria,
Center for Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria

In a companion paper a review on the anatomy and physiology of the ocular vasculature was provided. The second part of this review discusses the extensive literature on ocular blood flow abnormalities in glaucoma. These include cross-sectional studies, studies on abnormal blood flow regulation, but also several longitudinal studies. Among the latter there are nowadays several reports indicating that reduced ocular hemodynamic parameters are indeed a risk factor for the progression of the disease. Based on the available evidence a model is finally formulated how ocular blood flow abnormalities may contribute to loss of retinal ganglion cells (RGCs). This model extends previously published work on this topic and assumes that a primary insult occurs at the level of the lamina cribrosa in which altered capillary supply in this region may play a role. When RGCs work at a reduced energy level due to axon loss secondary insults including transient ischemia of the retina may contribute to their apoptosis. It needs to be emphasized in this discussion that ocular blood flow abnormalities in glaucoma could be both: cause and consequence of the disease.

Keywords: ocular blood flow, glaucoma, ischemia of the retina, capillary supply, ganglion cells.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 101–12

In the companion paper of this article an overview of the anatomy and the physiology of the ocular vasculature was given [1]. In addition, this first part of the review provided a summary of techniques used for measurement of ocular blood flow in humans. The second part focuses on the current evidence that blood flow in the glaucomatous eye is abnormal. It is discussed whether this is a consequence or a cause of the disease process, or, most likely, a mixture of both. Finally, a model for the involvement of vascular factors in glaucoma is provided.

Blood flow in glaucoma. The most widely used surrogate parameter for ocular perfusion in glaucoma is ocular perfusion pressure (OPP). Recent reviews have focused in some details on the relation between OPP and glaucoma and a detailed discussion is beyond the scope of the present review [2–7]. Results from several large-scale studies indicate that there is an association between low OPP and the prevalence, incidence and progression of glaucoma [8]. Increased variability of OPP and nocturnal blood pressure (BP) dipping has indeed been identified as risk factors for glaucoma [9–13]. Obviously reduced OPP as well as increased OPP variability may lead to a fall of blood flow (BF) when the lower limit of autoregulation is reached [1, 14]. Indeed some small-scale studies have shown that patients with glaucoma show increased diurnal variability of ocular blood flow parameters [15–17].

The concept of OPP has, however, several drawbacks that were summarized recently [18]. On the one hand the way OPP is currently calculated has several limitations because it is not entirely clear to which degree BP as measured on the upper arm represents arterial pressure in the ocular vessels. In addition, it is not completely certain if IOP is a good estimate for venous pressure, particularly in the glaucomatous eye where an absence of spontaneous pulsations, indicative of increased venous pressure, is frequently seen [19]. In addition, the relation between OPP and ocular blood flow is not linear as mentioned above because of autoregulation. Finally, doubts have been raised regarding the validity of the statistical ap-

© Leopold Schmetterer
Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Austria,
Center for Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria

proach underlying the association analysis between OPP and glaucoma [20].

A wide variety of cross-sectional studies indicate that ocular hemodynamic factors as measured with different technologies are reduced in glaucoma patients as compared to age- and sex- matched healthy individuals. These include studies using retinal vessel analysis [21], color Doppler imaging (CDI) and related ultrasonographic techniques [22–52], fluorescein angiography and other angiographic techniques [44, 46, 53–61], pneumotonometry and related techniques [49, 62–74], laser speckle flowgraphy [75], laser Doppler techniques, such as laser Doppler velocimetry (LDV) and laser Doppler flowmetry (LDF) [62, 76–87], Doppler optical coherence tomography (OCT) [88, 89], and OCT angiography [90]. Whereas the majority of studies observed reduced blood flow in glaucomatous patients, some studies also observed no difference as compared to healthy subjects [91–93]. A recent meta-analysis, however, revealed reduced CDI parameters in glaucoma and concluded that the technique carries potential as a diagnostic tool in glaucoma [94]. Another group of studies reported lower blood flow parameters in the more affected eye in patients with glaucomatous damage [69, 95–98].

Many studies also observed an association between reduced ocular blood flow parameters and visual field loss [88, 89, 99–114]. One study compared CDI parameters between patients at different glaucoma stages and observed more marked alterations in retrobulbar circulation in more affected eyes [115]. Whereas these studies establish an association between perfusion abnormalities and glaucomatous damage, they do not provide information on the sequence of events. One study reported reduced blood flow in the ONH of glaucoma suspects using LDF [116], but many retinal ganglion cells (RGCs) are lost before a loss in the visual field becomes evident. Another study divided glaucoma patients based on their phenotyping of the optic nerve head (ONH) [117]. Four different disc appearances were classified (focal ischemic discs, myopic glaucomatous discs, senile sclerotic discs, and discs with a generalized enlargement of the cup). The authors observed that patients with senile sclerotic discs had greater circulatory abnormalities in their retrobulbar vessels as assessed with CDI. The association between morphological glaucomatous changes and ocular blood flow is, however, much less established than with the visual field. A laser speckle study reported a correlation of ONH microcirculation with papillomacular bundle structure in treatment naive normal tension glaucoma (NTG) patients [118]. Other studies using speckle flowgraphy technique reported an association between retinal nerve fiber layer thickness and ONH blood flow in myopic glaucoma [109, 113].

Information on ocular blood flow in glaucoma from longitudinal studies is sparse. The relation between glaucoma progression and ocular hemodynamic parameters over time is, however, essential for understanding the role of perfusion abnormalities in the pathogenesis of the disease. It is the only design capable of answering the question whether reduced blood flow is an epiphenomenon related to reduced metabolic needs after loss of neural tissue or is a risk factor for the disease.

Using LDF in the ONH a significant negative correlation was found between the parameter flow volume and the slope of the corrected pattern standard deviation values versus time [119] indicating that patients that had lower capillary density were at higher risk to show visual field loss. An elegant approach for investigating the relation between blood flow and glaucoma progression was used by Galassi and co-workers [120]. The relationship between CDI parameters obtained shortly after the diagnosis of primary open angle glaucoma (POAG), and the progression of visual field loss for 7 years was evaluated. Patients with a stable visual field had a higher end diastolic velocity (EDV) and a lower resistive index (RI) in the ophthalmic artery (OA) compared to those with a deteriorating visual field, indicating that reduced blood flow in the OA is a risk factor for progression. This is in keeping with another CDI study showing that patients with progressive visual field loss have lower blood velocities than those with stable visual field [121]. An early CDI study observed that eyes with progressive visual field defects in patients with NTG had lower blood flow velocities and higher RIs in the central retinal artery (CRA) and the posterior ciliary arteries (PCAs) than did those with stable visual field defects [122]. Such a difference was, however, not found between stable and unstable POAG patients in the same study. In a retrospective case-series a faster rate in progression of glaucomatous damage was associated with a lower baseline end diastolic blood flow velocity in the CRA as well as a higher baseline intraocular pressure (IOP) [123]. This is compatible with data from the same group showing that interocular differences in progression of visual field damage correlates with interocular differences in retrobulbar flow velocities [124]. A longitudinal study over 16 years did not find a relation between retrobulbar blood velocities and the progression of glaucoma [125]. The authors, however, reported that low OPP was a risk factor associated with visual field deterioration.

In a prospective study patients with normal perimetry but having glaucoma risk factors and patients with early glaucoma were included and after a 5-years period divided into two groups: progressive and non-progressive. All CDI parameters were found to be significantly lower in progressive patients as compared to non-progressors [126]. Another prospective study included 262 glaucoma suspects with no visual field defects [127]. Subjects that converted to glaucoma had lower EDV and mean velocity in the OA at inclusion indicating that reduced blood flow in the supplying artery is a risk factor for developing glaucoma. A clinical trial in 161 patients with POAG comparing dorzolamide 2 % or brinzolamide 1 % b.i.d., each added to timolol 0.5%, during a 60-month period identified lower BP, intake of antihypertensive medication, lower EDV in the OA and PCAs, and higher RI in the OA and PCAs as risk factors for progression [128]. The same group had previously shown in a study comprising of 49 patients with POAG of which 23 progressed over a 6 months period that CDI parameters in the OA and CRA had predictive value [129]. The positive post-test probability for RI in this trial was 90.5 % in the OA.

A randomized double-masked cohort study including 30 patients receiving either fixed-combination treatment with dorzolamide/timolol or latanoprost/timolol revealed that lower systolic OPP and higher OA and CRA RI as assessed with CDI was associated with structural progression [130]. In a study in 103 patients with OAG, retinal and retrobulbar blood flow parameters as assessed with scanning LDF and CDI, respectively, decreased over 18 months. Thinning of the optic disc rim and increase in cup area were associated with lower blood velocities in the PCAs and a higher amount of retinal zero pixel blood flow, a measure of the area of non-perfusion as assessed from scanning LDF, correlated with a greater increase in cup/disc ratio [131]. Data from the same group of investigators indicate that over a 3-years period the correlation between changes in ONH morphology and retinal blood flow parameters is more pronounced in patients of African than of European descent [132].

A retrospective study revealed that longer arteriovenous passage times at baseline as measured with fluorescein angiography are correlated to visual field progression in NTG [133]. Conflicting data have been published regarding retinal vessel diameters and the incidence of glaucoma. Whereas data from the Rotterdam study did not find an association between vasoconstriction and glaucoma [134], data from the Blue Mountains Eye Study indicate that reduced central artery equivalent is associated with the incidence of POAG [135].

Some information on the course of ocular perfusion abnormalities in the glaucomatous process is also available from animal studies. In beagles with POAG reduced blood velocities were observed as compared to healthy dogs [136]. Moreover, blood flow abnormalities as assessed with CDI were observed during the course of 4 years before the elevation of IOP and, thereafter, with gradually increased levels of IOP [137].

In experimental glaucoma in non-human primates a two-phase pattern of ONH BF alteration was observed. During early stage damage when retinal nerve fiber layer thickness was within 10 % of baseline values, ONH blood flow increased, which was then followed by a linear decline correlating with loss of retinal nerve fiber layer thickness [138]. Interestingly, one study in patients with early glaucoma also observed increased retinal blood flow [139]. When the labeled microsphere technique was employed to quantify either total ocular or ONH blood flow no change was seen in experimental glaucoma in non-human primates [140, 141]. Another study evaluated the relation between RGC loss and loss of retinal capillaries in a rat model of ocular hypertension (OHT) [142]. Loss of RGCs and retinal capillaries occurred concomitantly leaving the cause-effect question unanswered. It needs, however, to be considered that experimental glaucoma in animals can only partly provide insight into the sequence of events in glaucoma. It is obviously a good method to investigate whether a reduction in blood flow is a consequence of RGC loss. The other hypothesis that ocular blood flow abnormalities precede the development of glaucoma can obviously not be investigated in such models and the hypothesis can therefore neither be proven nor rejected.

Autoregulation in glaucoma. Autoregulation in glaucoma was characterized using a wide array of different techniques. In principle three approaches can be used to assess autoregulation *in vivo* [143]. With static autoregulation perfusion pressure is set at different levels and blood flow at each of these levels is measured after a certain period allowing for regulation of vascular resistance. This results in pressure flow curves that can be used to quantify the degree of autoregulation. When the correlation line shows a slope of 1 it means absence of autoregulation. If the correlation line is horizontal it means that the vascular bed operates within the autoregulatory range. Another approach is dynamic autoregulation. In this approach a step change in perfusion pressure is induced. Blood flow is continuously measured during and after this intervention. The difference in the time constant of perfusion pressure and blood flow towards baseline after intervention is a measure of autoregulation. A related approach is to measure blood flow during spontaneous changes in OPP. If diurnal variations in OPP are not mirrored in blood flow this indicates full autoregulation within the range of OPP changes. Finally, information on autoregulation can be obtained by correlation of baseline perfusion pressure data with blood flow data. The steeper this regression line the lower is the degree of autoregulation.

Group correlation between either BP or OPP on the one hand and ocular perfusion parameters on the other hand were reported using a variety of different techniques. For both fundus pulsation amplitude and ONH blood flow as assessed with LDF an abnormal association with BP was seen in a mixed group of patients with glaucoma or OHT [144]. Garhöfer and co-workers reported a more pronounced correlation on MFV in the CRA and OPP of glaucoma patients as compared to healthy control subjects [145], which is in good agreement with another study reporting that mean OPP correlated positively with EDV in the OA and CRA and negatively with the RIs in the same vessels in patients with deteriorating glaucoma [146]. Another study indicates that IOP reduction with either timolol or dorzolamide is associated with normalization of the ocular pressure/flow relationship as obtained with scanning LDF in patients with POAG or OHT [147]. This is most likely related to the IOP-lowering effects of the drug, because in the same study the ocular hemodynamic effects differed between the two treatment arms [148]. An abnormal association was also found between retinal arteriovenous passage time as measured with fluorescein angiography and OPP in patients NTG [149].

A wide variety of studies compared blood flow responses to changes in perfusion pressure between glaucoma patients and healthy subjects. Whereas most studies provided evidence for abnormal autoregulation

some others did not find any alterations. Weigert and co-workers for instance compared pulsatile choroidal blood flow and ONH blood flow during a moderate increase in IOP in patients with POAG or normal controls [150]. No difference was found between the 2 groups. One needs, however, to consider that the change in OPP was still within the autoregulatory range of ONH blood flow in both groups under study. The same holds true for another study that investigated the response of ONH blood flow during a moderate increase in OPP using LDF [151]. Quaranta and co-workers reported an abnormal decrease in POBF when IOP was elevated, which was more pronounced than in the control group [152]. Abnormal autoregulation in glaucoma was also reported based on a study using the blue field entoptic technique when IOP was increased [153]. Retinal vascular autoregulation in response to posture-induced changes in OPP was assessed using LDV [154]. Whereas an autoregulatory response was seen in healthy subjects, a lack of such autoregulation was observed in patients with POAG. Changes in posture were also employed in a study that used CDI to measure retrobulbar blood velocities [155]. Whereas in the PCAs blood velocities were not altered after a change from sitting upright to a supine body position in healthy subjects, they increased in POAG patients. This is in good agreement with another study also observing an abnormal blood velocity response in the retrobulbar vessels after changes in posture [156]. The dynamic retinal vessel response was compared after raising IOP to suprasystolic values by the suction cup method in patients with POAG, OHT and healthy control subjects [157]. The response of retinal venous diameter was comparable in ocular hypertensives and controls, but significantly reduced in POAG.

Sehi and co-workers (2005) investigated the variations of ONH blood flow by scanning LDF during diurnal variations in OPP [158]. The regions of greatest diurnal change in rim topography showed significant diurnal change in blood flow in patients with POAG but not in normal controls. A related approach was also used to study dynamic autoregulation in the middle cerebral artery using ultrasound. Enhanced transmission of oscillations in BP onto cerebral blood velocity was reported in glaucoma indicating for impaired cerebral autoregulation [159].

In a longitudinal experimental study in non-human primates chronic IOP elevation caused ONH dynamic autoregulation dysfunction in the early stage of experimental glaucoma [160], but no change in static autoregulation was observed [161]. In the rat the susceptibility of retinal function to an IOP challenge is ameliorated by acute high BP and exacerbated by low BP [162].

Neurovascular coupling in glaucoma. A variety of studies showed a reduced hyperemic response to stimulation with diffuse luminance flicker in patients with glaucoma using either LDF in the ONH [163] or measurement of retinal vessel diameter [164–166]. Reduced flicker-induced blood flow changes in glaucoma patients were not correlated with morphologic (cup-to-disc area ratio, cup shape, neuroretinal rim area) and functional (mean deviation of visual field testing and pattern electroretinogram amplitude) parameters. This is in agreement with study measuring flicker-induced changes in vessel diameter [166], in which a reduced flicker-induced vasodilatation was neither associated with visual field damage nor with IOP. When flicker stimulation is repeated thrice in glaucoma patients the response of retinal vessels slightly increases with each re-challenge due to an unknown mechanism [165].

One study reported a reduced response to flicker stimulation in patients with POAG, which did, however, not reach the level of significance [167]. In addition, this study showed that the hyperemic response to flicker-induced activity decreases with age to a comparable degree in patients with POAG, OHT and healthy controls. Another study revealed that both, patients with POAG and NTG, exhibit steeper retinal arterial constriction slopes after cessation of flicker stimulation [168]. In the same study patients with POAG and those with NTG exhibited increased nocturnal systemic BP variability, increased peripheral arterial stiffness, increased carotid intima-media thickness, and reduced OPP.

The hyperemic response to diffuse luminance flicker can also be studied using CDI technology, although the stimulation has to be applied through the closed eyelid because of the measurement technique. A reduced velocity response in the PCAs was reported in glaucoma patients [169].

Perfusion abnormalities in glaucoma pathogenesis. The mechanisms underlying abnormal vascular autoregulation in glaucoma are unknown. One hypothesis is that increased IOP in itself causes abnormal autoregulation [14]. This is supported by experiments investigating blood flow during changes in both arterial BP and IOP as mentioned above [170, 171], but also by several studies in which the effects of IOP reduction on the autoregulatory capacity of the ocular vasculature were investigated. In healthy subjects a reduction in IOP as achieved by administration of latanoprost caused a widening of the autoregulatory range in the choroid despite the absence of a vasomotor effect at baseline [172]. Interestingly, these results are in keeping with another study investigating vascular retinal autoregulation using LDV in response to posture changes [173]. After 8 weeks of brimonidine treatment a significant improvement in the autoregulatory response was observed. The authors attributed this effect to the vasomotor effects of brimonidine. This is, however, unlikely given that alpha2 receptor agonists are rather vasoconstrictors than vasodilators [174]. More likely the results are attributable to the IOP reduction induced by brimonidine. This interpretation is also supported by studies in nonhuman primates showing that at low BP autoregulation is less efficient when IOP is manipulated [175].

Another factor that may contribute to alterations in blood flow regulation in glaucomatous subjects is endothelin. Based on a wide variety of data endothelin has been implicated in the pathogenesis of glaucoma [176–180]. Indeed administration of a non-selective endothelin receptor antagonist increases blood flow in glaucoma patients, although this class of drugs seems to be unsuitable for glaucoma treatment because of liver toxicity [181]. Endothelin-1 is also implicated in a phenomenon called primary vascular dysregulation, a concept that was particularly favored by the Basel group [182]. Indeed this group has shown using CDI and LDF at the choroid and the ONH that ocular blood flow alterations in glaucoma patients are partly related to a systemic vascular dysregulation [183]. In addition, the same group observed that glaucoma patients showing a pronounced drop in nocturnal systemic BP have reduced blood velocities in the retrobulbar vessels [184]. The concept is also supported by evidence that glaucoma patients show signs of endothelial dysfunction [185].

Nitric oxide (NO) is another factor that may be involved in the abnormal blood flow regulation in glaucoma. Indeed increased NO levels have been found in aqueous humor of glaucomatous dogs and patients with POAG [186, 187]. Systemic blockade of NO synthase (NOS) by intravenous administration of an L-arginine analogue caused less decrease in ONH blood flow in glaucoma patients compared to healthy controls, indicating decreased NO production via eNOS in glaucoma [188]. To which degree these alterations in the NO system play a role in blood flow dysregulation in glaucoma is, however, unclear.

Glial cells connect neurons with blood vessels and play an important role in regulating blood flow in neural tissues [189]. Reactive changes in retinal glial cells such as astrocytes, Müller glia, or microglia have been observed in several animal models of glaucoma and seem to be an early event in the remodeling of the ONH [190–192]. These changes in glial cells are also related to the loss of RGCs via mechanisms involving the release of cytokines [193]. In the ONH the gliotoxic agent L-2-aminoadipic acid modifies the BF response during the decrease in OPP indicating a role of these cells in mediating autoregulation as mentioned above [194]. Injury to glial cells may as such play a role in abnormal autoregulation in glaucoma. Presumed retinal glial cell activation as assessed with scanning laser ophthalmoscopy in POAG was indeed related to vascular dysregulation and the stage of glaucomatous damage in a cross-sectional study [195].

The model for the involvement of vascular factors in glaucoma pathophysiology presented in this review paper combines and extends models that have been formulated in three previous articles [5, 196–198]. When formulating such a model some facts that are supported by a high level of evidence need to be considered. 1. Increased IOP is the most important known risk factor for glaucoma. Nevertheless most of the persons with elevated IOP never develop glaucoma and a large proportion of patients with POAG do not have IOPs above the normal range. This indicates that there is a wide inter-individual variability with regard to susceptibility of the ONH to damage. 2. Independently of the level of untreated IOP a reduction in IOP reduces progression of glaucomatous damage. This appears to be the case also in patients that have untreated IOPs within the normal limits [199, 200].

According to Burgoyne and Crawford Downs (2008) there are several factors that determine susceptibility of an individual eye to a certain level of IOP [198]. This can be divided into 2 subgroups (Fig. 1). Susceptibility 1 determines how much IOP transforms into stress and strain at the ONH. This is dependent on cerebrospinal fluid (CSF) pressure, because it determines the translaminar pressure difference [201]. In addition, the geometrical and biomechanical properties of the ocular tissues play a role [202]. In this respect structural stiffness of the peripapillary sclera and the LC are of specific importance [203]. To which degree this stress and strain transforms into IOP-related damage depends on the microenvironment of the ONH [198].

In this respect several factors need to be considered. There is now general agreement that the primary site of axon insult in glaucoma is within the LC. These axons are supplied by capillaries, which arise as branches from the PCAs and show some anatomical peculiarities. Flow of nutrients to the axons has to pass an unusually long diffusion pathway across the astrocyte basement membrane and the astrocyte itself [204]. When during the glaucomatous process the LC undergoes increased stress and

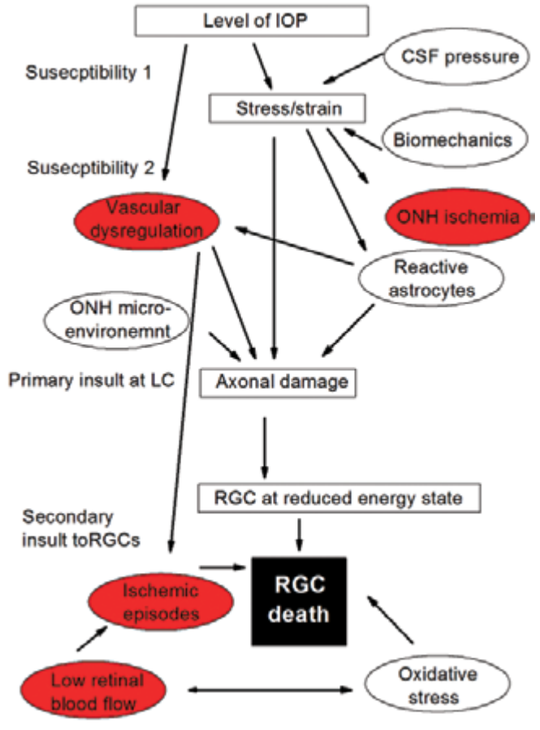


Fig. 1. Vascular factors proposed to contribute to retinal ganglion cell (RGC) death in glaucoma. For details see text (IOP = intraocular pressure, CSF = cerebrospinal fluid, LC = lamina cirbrosa, ONH = optic nerve head, ROS = reactive oxygen species).

strain these capillaries may mechanically be compressed leading to reduced blood flow. The resulting ischemia may be more important in patients with pre-existing vascular damage or vascular dysregulation [205]. Age-related changes in the ocular vasculature may play a role as well.

Another key element in the microenvironment of the ONH is related to glial cells. The principle glial cell of the ONH is the astrocyte, which reacts to stress and strain [206]. Reactive changes in ONH astrocytes may alter several important physiological functions of this cell type including support of RGC axon transport against the translaminar pressure gradient, production of extracellular matrix proteins that ensure the biomechanical environment of the ONH and control of vascular tone during neural activity or during changes in OPP.

Once the axon is damaged the RGCs mitochondrial function is compromised leading to RGC dysfunction [197]. In the eye RGC axons are unmyelinated and have varicosities. The energy demand of these varicosities is high related to an extremely high density of mitochondria in this region [207]. Functional changes in these mitochondria will influence the RGC finally leading to apoptosis. Mitochondria play an important role in many physiological functions including oxidative energy metabolism, maintenance of intracellular calcium levels, control of neuronal excitability and synaptic transmission, maintenance of intracellular pH and the production of reactive oxygen species (ROS) [197]. Most importantly, however, mitochondria play a key role in generating ATP via oxidative phosphorylation. Deficient mitochondrial function will as such lead to compromised energy support but also to secondary effects such as excess ROS production and compromised axonal transport. Indeed elevated ROS production has been observed in a variety of experimental models including hypoxia, ischemia and ageing [208–212]. Interestingly, there is also a coupling between the vascular supplies of nutrients for the mitochondria and the metabolic needs of the neurovascular unit [213].

In glaucoma the primary insult at the level of the LC appears to compromise mitochondrial function [197]. As a consequence RGCs function at reduced energy supply and are prone to secondary insults. Age may play a role in this process, because nuclear and mitochondrial DNA damage is age-dependent [214]. Indeed numerous sequence alterations in the mitochondrial DNA were observed in mitochondria isolated from POAG patients [215].

ROS are among the factors that may lead to apoptosis once the RGCs are affected due to axonal damage and mitochondrial dysfunction. If there is an imbalance between production of ROS and elimination of ROS via anti-oxidative systems this results in oxidative stress, which is a contributor to neuronal death in many neurodegenerative diseases [216]. Mechanisms of neuronal death due to oxidative stress may include protein modification and DNA damage [217]. Evidence for oxidative stress has been provided in animal models as well as in glaucoma patients by accumulation of protein and lipid peroxidation products in the trabecular meshwork and the retina [218–221]. In glaucoma it appears that instable and/or reduced perfusion contributes to the production of ROS as well as mentioned above.

Another pathway that may lead to RGC death is when the affected RGC does not receive sufficient nutritional support. This may be the case if autoregulation is abnormal. When OPP falls below a certain levels the retina may become ischemic thereby accelerating RGC death. Risk factors for such ischemic periods include abnormal autoregulatory behavior, reduced OPP and increased fluctuation of OPP, all of which are most likely related to glaucoma as mentioned above [1]. The same holds true for the retinal hyperemic response. In case of glaucoma it also appears that the vasodilator response to neural activation is reduced. This hyperemic response appears to be necessary to fulfill the increased metabolic demands during activity. When this response is not any more fully achieved the RGC working at reduced energy state may undergo apoptosis. It needs to be considered in this model, that a reduced autoregulatory capacity or reduced neurovascular coupling may not necessarily be detrimental to the normal RGC, but may well induce apoptosis in the RGC affected after a primary insult to the RGC axon at the level of the LC.

In the model presented in this review both oxidative stress and perfusion abnormalities are hypothesized to contribute to secondary insults leading to RGC death. Experimental evidence indicates that these factors may also interact. In the isolated OA ROS provoke vasodilatation [222]. In pre-contracted vessels, however, ROS induces further vasoconstriction, indicating that in glaucoma oxidative stress may further augment vasoconstriction. Indeed several non-controlled studies have shown that treatment with antioxidative agents can improve ocular perfusion parameters and visual fields in patients with glaucoma [223–225]. Nevertheless there is currently insufficient evidence that supplementation with food antioxidants is capable of reducing the progression of glaucoma. This is in contrast to age-related macular degeneration (AMD), in which evidence for a beneficial effect has clearly been demonstrated [226–228]. Given our current knowledge on the pathophysiology of glaucoma one may assume that only antioxidants that work intracellularly may potentially be successful, but this hypothesis need to be proven.

In conclusion, there is evidence from both experimental and clinical studies that blood flow in the retina decreases with increasing severity of glaucomatous damage. It is less established whether this is cause or consequence of the disease. An increasing number of longitudinal studies indicate that reduced ocular blood flow is indeed a risk factor for glaucoma progression. Most of these studies, however, suffer from a relatively small number of included subjects. There is also evidence that with reduced number of RGCs during the glaucomatous process retinal blood flow declines secondary to reduced metabolic demand. In the discussion of whether reduced blood flow is cause or consequence of the disease it is often overseen that both hypothesis may be true at the same time: 1) reduced or instable blood flow is a risk factor for the disease and 2) blood flow declines in the disease process because of a loss of neuronal tissue.

Recent advances in Doppler OCT [229] are associated with the hope that blood flow in the human eye can be measured with unprecedented validity and reproducibility. This may allow for longitudinal studies investigating the relation between glaucoma progression and blood flow in ocular tissues in more details. So far only one single-center study indicates that an improvement in ocular blood flow after topical administration of dorzolamide combined with Timolol is associated with decreased glaucoma progression [128]. Another study indicates that a 3 years treatment with the calcium channel blocker nilvadipine increases choroidal blood flow associated with a slight reduction in visual field deterioration [230]. Nevertheless, there is currently insufficient evidence that treatment with vasodilator drugs is beneficial in patients with glaucoma [231].

References/Литература

1. *Schmetterer L.* Ocular perfusion abnormalities in glaucoma; Part 1 Anatomy and physiology, measurement of blood flow. Russian Ophthalmological Journal. 2015; 8 (3): 100–9 (in Russian).
2. *Costa V.P., Arcieri E.S., Harris A.* Blood pressure and glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93 (10): 1276–82.
3. *He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., et al.* The role of blood pressure in glaucoma. Clin Exp Optom. 2011; 94 (2): 133–49.
4. *Quaranta L., Katsanos A., Russo A., et al.* 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. Surv Ophthalmol. 2013; 58 (1): 26–41.
5. *Cherecheanu A.P., Garhofer G., Schmidl D., et al.* Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. Curr Opin Pharmacol. 2013; 13 (1): 36–42.
6. *Costa V.P., Harris A., Anderson D., et al.* Ocular perfusion pressure in glaucoma. Acta Ophthalmol. 2014; 92 (4): e252–66.
7. *Grover D.S., Budenz D.L.* Ocular perfusion pressure and glaucoma. Int Ophthalmol Clin. 2011; 51 (3): 19–25.
8. *Leske M.C.* Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. Curr Opin Ophthalmol. 2009; 20 (2): 73–8.
9. *Choi J., Jeong J., Cho H.S., et al.* Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47 (3): 831–6.
10. *Choi J., Kim K.H., Jeong J., et al.* Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48 (1): 104–11.
11. *Sung K.R., Lee S., Park S.B., et al.* Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50 (11): 5266–74.
12. *Krasinska B., Karolczak-Kulesza M., Krasinski Z., et al.* A marked fall in nocturnal blood pressure is associated with the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. Blood Press. 2011; 20 (3): 171–81.
13. *Tokunaga T., Kashiwagi K., Tsumura T., et al.* Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol. 2004; 48 (4): 380–5.
14. *Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L.* The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow – relevance for glaucoma. Exp Eye Res. 2011; 93 (2): 141–55.
15. *Pemp B., Georgopoulos M., Vass C., et al.* Diurnal fluctuation of ocular blood flow parameters in patients with primary open-angle glaucoma and healthy subjects. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93 (4): 486–91.
16. *Kochkorov A., Gugleta K., Katamay R., et al.* Short-term variability of systemic blood pressure and submacular choroidal blood flow in eyes of patients with primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010; 248 (6): 833–7.
17. *Okuno T., Sugiyama T., Kojima S., et al.* Diurnal variation in microcirculation of ocular fundus and visual field change in normal-tension glaucoma. Eye (Lond). 2004; 18 (7): 697–702.
18. *Schmidl D., Werkmeister R., Garhofer G., et al.* [Ocular perfusion pressure and its relevance for glaucoma]. Klin Monbl Augenheilkd. 2015; 232 (2): 141–6.
19. *Morgan W.H., Hazelton M.L., Betz-Stablein B.D., et al.* Photoplethysmographic measurement of various retinal vascular pulsation parameters and measurement of the venous phase delay. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55 (9): 5998–6006.
20. *Khawaja A.P., Crabb D.P., Jansonius N.M.* Time to abandon over-simplified surrogates of ocular perfusion pressure in glaucoma research. Acta Ophthalmol. 2015; 93 (1): e85–6.
21. *Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., et al.* Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. Acta Ophthalmol. 2008; 86 (4): 424–33.
22. *Yamamoto Y., Hirano S., Kaburagi F., et al.* [Ultrasonic doppler examination of blood flow in glaucoma (author's transl)]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 1975; 79 (9): 1147–53.
23. *Koziello T., Halatek R., Hermel B.* [Ultrasonic measurement of blood flow in ciliary vessels in different forms of glaucoma (author's transl)]. Klin Oczna. 1978; 48 (12): 651–3.
24. *Gierekova A., Koziello T., Koraszewska-Matuszewska B., et al.* [Diagnostic utilization of ultrasonic determination of blood flow in the ophthalmic artery and ciliary vessels in various forms of glaucoma]. Cesk Oftalmol. 1979; 35 (1): 65–70.
25. *Augustyniak E., Swietliczko I.* [Comparative evaluation of blood flow velocity and pulsation curve in the posterior ciliary arteries supplying the choroid and the anterior part of the optic nerve]. Klin Oczna. 1991; 93 (7–8): 191–3.
26. *Augustyniak E., Swietliczko I., Aaslid R.* [Evaluation of blood flow velocity and pulsation curve in the posterior ciliary arteries in glaucoma]. Klin Oczna. 1989; 91 (1): 3–6.
27. *Augustyniak E., Swietliczko I.* [Evaluation of blood perfusion velocity in the ophthalmic artery of glaucoma patients]. Klin Oczna. 1989; 91 (1): 1–2.
28. *Galassi F., Nuzzaci G., Sodi A., et al.* Color Doppler imaging in evaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. Int Ophthalmol. 1992;1 6 (4-5): 273–6.
29. *Rojanapongpun P., Drance S.M., Morrison B.J.* Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects. Br. J. Ophthalmol. 1993; 77 (1): 25–9.
30. *Yamazaki Y., Hayamizu F.* [Analysis of ophthalmic arterial flow by color Doppler imaging in glaucomatous eyes]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 1994; 98 (11): 1115–20.
31. *Harris A., Sergott R.C., Spaeth G.L., et al.* Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1994; 118 (5): 642–9.
32. *Butt Z., McKillop G., O'Brien C., et al.* Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma. Eye (Lond). 1995; 9 (Pt 1): 29–33.
33. *Michelson G., Groh M.J., Groh M.E., et al.* Advanced primary open-angle glaucoma is associated with decreased ophthalmic artery blood-flow velocity. Ger J. Ophthalmol. 1995; 4 (1): 21–4.
34. *Rankin S.J., Walman B.E., Buckley A.R., et al.* Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1995; 119 (6): 685–93.
35. *Cellini M., Possati G.L., Caramazza N., et al.* Colour Doppler analysis of the choroidal circulation in chronic open-angle glaucoma. Ophthalmologica. 1996; 210 (4): 200–2.
36. *Nicolela M.T., Walman B.E., Buckley A.R., et al.* Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. J. Glaucoma. 1996; 5 (5): 308–10.
37. *Liu C.J., Chou Y.H., Chou J.C., et al.* Retrobulbar haemodynamic changes studied by colour Doppler imaging in glaucoma. Eye (Lond). 1997; 11 (Pt 6): 818–26.
38. *Kaiser H.J., Schoetzau A., Stumpfig D., et al.* Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1997; 123 (3): 320–7.

39. *Butt Z., O'Brien C., McKillop G., et al.* Color Doppler imaging in untreated high-and normal-pressure open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38 (3): 690–6.
40. *Fu J., Liang Y., Zhang Y.* [Color Doppler imaging analysis of ocular hemodynamics in low-tension glaucoma]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 1997; 33 (2): 96–9.
41. *Vecsei P.V., Hommer A., Reitner A., et al.* [Color duplex of retrobulbar arteries in normal pressure and open angle glaucoma]. Klin Monbl Augenheilkd. 1998; 212 (6): 444–8.
42. *Aldoori M.I., Marmion V.J., Baird R.N.* Vascular resistance in primary open angle glaucoma. Acta Ophthalmol Scand. 1998; 76 (6): 668–70.
43. *Galassi F., Sodi A., Ucci F., et al.* Ocular haemodynamics and nitric oxide in normal pressure glaucoma. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 2000 (232): 37–8.
44. *Plange N., Remky A., Arend O.* Colour Doppler imaging and fluorescein filling defects of the optic disc in normal tension glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (6): 731–6.
45. *Akarsu C., Bilgili M.Y.* Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004; 242 (2): 125–9.
46. *Huber K., Plange N., Remky A., et al.* Comparison of colour Doppler imaging and retinal scanning laser fluorescein angiography in healthy volunteers and normal pressure glaucoma patients. Acta Ophthalmol Scand. 2004; 82 (4): 426–31.
47. *Karczewicz D., Modrzejewska M.* [Assessment of blood flow in eye arteries in patients with myopia and glaucoma]. Klin Oczna. 2004; 106 (1-2 Suppl): 214–6.
48. *Wiermann A., Galambos P., Vafiadis J., et al.* [Retrobulbar haemodynamics in normal and high tension glaucoma patients: the diagnostic importance of tinnitus, migraine and Raynaud-like symptoms]. Klin Monbl Augenheilkd. 2007; 224 (5): 396–400.
49. *Stalmans I., Harris A., Fieuws S., et al.* Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. Eur J Ophthalmol. 2009; 19 (4): 580–7.
50. *Marjanovic I., Milic N., Martinez A., et al.* Retrobulbar hemodynamic parameters in open-angle and angle-closure glaucoma patients. Eye (Lond). 2012; 26 (4): 523–8.
51. *Mamikonian V.R., Galoian N.S., Sheremet N.L., et al.* [Peculiarities of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normal tension glaucoma]. Vestn Oftalmol. 2013; 129 (4): 3–8 (in Russian).
52. *Adeyinka O.O., Olugbenga A., Helen O.O., et al.* Ocular blood flow velocity in primary open angle glaucoma-a tropical African population study. Middle East Afr J Ophthalmol. 2013; 20 (2): 174–8.
53. *Francois J., de Laey J.J.* Fluorescein angiography of the glaucomatous disc. Ophthalmologica. 1974; 168 (4): 288–98.
54. *Spaeth G.L.* Fluorescein angiography: its contributions towards understanding the mechanisms of visual loss in glaucoma. Trans Am. Ophthalmol. Soc. 1975; 73: 491–553.
55. *Sonty S., Schwartz B.* Two-point fluorophotometry in the evaluation of glaucomatous optic disc. Arch Ophthalmol. 1980; 98 (8): 1422–6.
56. *Suzuki R., Sugihara I., Kurimoto S.* Retinal circulation in primary open-angle glaucoma tested by videodensitometric image analysis. Ann Ophthalmol. 1992; 24 (7): 273–7.
57. *Schwartz B.* Circulatory defects of the optic disk and retina in ocular hypertension and high pressure open-angle glaucoma. Surv Ophthalmol. 1994; 38 Suppl: 23–34.
58. *Yin Z.Q., Vaegan, Millar T.J., et al.* Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. J. Glaucoma. 1997; 6 (1): 23–32.
59. *Takahashi S., Tomita G., Sugiyama K., et al.* [Blood flow in retinal vessels of normal-tension glaucoma with or without a history of optic disc hemorrhages]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2001; 105 (3): 177–82.
60. *Arend O., Remky A., Plange N., et al.* Capillary density and retinal diameter measurements and their impact on altered retinal circulation in glaucoma: a digital fluorescein angiographic study. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86 (4): 429–33.
61. *Duijm H.F., van den Berg T..J, Greve E.L.* Choroidal haemodynamics in glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1997; 81 (9): 735–42.
62. *Findl O., Rainer G., Dallinger S., et al.* Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (5): 589–96.
63. *Trew D.R., Smith S.E.* Postural studies in pulsatile ocular blood flow: I. Ocular hypertension and normotension. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75 (2): 66–70.
64. *Trew D.R., Smith S.E.* Postural studies in pulsatile ocular blood flow: II. Chronic open angle glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75 (2): 71–5.
65. *James C.B., Smith S.E.* Pulsatile ocular blood flow in patients with low tension glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75 (8): 466–70.
66. *Ravalico G., Pastori G., Toffoli G., et al.* Visual and blood flow responses in low-tension glaucoma. Surv Ophthalmol. 1994; 38 Suppl: 173–6.
67. *Schmidt K.G., Ruckmann A.V., Mittag T.W., et al.* Reduced ocular pulse amplitude in low tension glaucoma is independent of vasospasm. Eye (Lond). 1997; 11 (Pt 4): 485–8.
68. *Schmidt K.G., von Ruckmann A., Mittag T.W.* [Ocular pulse amplitude in ocular hypertension and open-angle glaucoma]. Ophthalmologica. 1998; 212 (1): 5–10.
69. *Fontana L., Poinoosawmy D., Bunce C.V., et al.* Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. Br. J. Ophthalmol. 1998; 82 (7): 731–6.
70. *Agarwal H.C., Gupta V., Sihota R., et al.* Pulsatile ocular blood flow among normal subjects and patients with high tension glaucoma. Indian J. Ophthalmol. 2003; 51 (2): 133–8.
71. *Kerr J., Nelson P., O'Brien C.* Pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Am. J. Ophthalmol. 2003; 136 (6): 1106–13.
72. *Mrugacz M., Sredzinska-Kita D., Bakunowicz-Lazarczyk A., et al.* [Pulsatile ocular blood flow in patients with juvenile glaucoma]. Klin Oczna. 2004; 106 (1–2 Suppl): 209–10.
73. *Strakhov V.V., Alekseev V.V., Korchagin N.V.* [Minimal compression-load ophthalmoplethysmography in health and in primary open-angle glaucoma]. Vestn Oftalmol. 2009; 125 (3): 34–8 (in Russian).
74. *Stalmans I., Harris A., Vanbellinghen V., et al.* Ocular pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. J. Glaucoma. 2008; 17 (5): 403–7.
75. *Shiga Y., Omodaka K., Kunikata H., et al.* Waveform analysis of ocular blood flow and the early detection of normal tension glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54 (12): 7699–706.
76. *Michelson G., Langhans M.J., Groh M.J.* Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open angle glaucoma. J. Glaucoma. 1996; 5 (2): 91–8.
77. *Grunwald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M., et al.* Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. Am. J. Ophthalmol. 1999; 127 (5): 516–22.
78. *Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R.* Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. Am. J. Ophthalmol. 2003; 136 (6): 1022–31.
79. *Hamard P., Hamard H., Dufaux J., et al.* Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1994; 78 (6): 449–53.
80. *Nicolela M.T., Hnik P., Drance S.M.* Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. Am. J. Ophthalmol. 1996; 122 (6): 775–83.
81. *Michelson G., Langhans M.J., Harazny J., et al.* Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998; 236 (2): 80–5.
82. *Kerr J., Nelson P., O'Brien C.A.* Comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126 (1): 42–51.
83. *Grunwald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M., et al.* Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 1998; 39 (12): 2329–36.
84. *Chung H.S., Harris A., Kagemann L., et al.* Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1999; 83 (4): 466–9.
85. *Hosking S.L., Embleton S.J., Cunliffe I.A.* Application of a local search strategy improves the detection of blood flow deficits in the neuroretinal rim of glaucoma patients using scanning laser Doppler flowmetry. Br. J. Ophthalmol. 2001; 85(11): 1298–302.
86. *Ben Simon G.J., Moroz I., Goldenfeld M., et al.* Scanning laser Doppler flowmetry of nonperfused regions of the optic nerve head in patients with glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2003; 34 (3): 245–50.
87. *Marangoni D., Falsini B., Colotto A., et al.* Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. Acta Ophthalmol. 2012; 90 (4): e288–94.
88. *Hwang J.C., Konduru R., Zhang X., et al.* Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53 (6): 3020–6.
89. *Sehi M., Goharian I., Konduru R., et al.* Retinal blood flow in glaucomatous eyes with single-hemifield damage. Ophthalmology. 2014; 121 (3): 750–8.
90. *Jia Y., Wei E., Wang X., et al.* Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. Ophthalmology. 2014; 121 (7): 1322–32.
91. *Hollo G., Greve E.L., van den Berg T.J., et al.* Evaluation of the peripapillary circulation in healthy and glaucoma eyes with scanning laser Doppler flowmetry. Int Ophthalmol. 1996; 20 (1–3): 71–7.
92. *Aydin A., Wollstein G., Price L.L., et al.* Evaluating pulsatile ocular blood flow analysis in normal and treated glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol. 2003; 136 (3): 448–53.
93. *Dastiridou A.I., Tsironi E.E., Tsilimbaris M.K., et al.* Ocular rigidity, outflow facility, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow in open-angle glaucoma: a manometric study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54 (7): 4571–7.
94. *Meng N., Zhang P., Huang H., et al.* Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis. PLoS One. 2013; 8 (5): e62723.
95. *Costa V.P., Sergott R.C., Smith M., et al.* Color Doppler imaging in glaucoma patients with asymmetric optic cups. J. Glaucoma. 1994; 3 Suppl 1: 91.
96. *Kondo Y., Niwa Y., Yamamoto T., et al.* Retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma with asymmetric visual field change and asymmetric ocular perfusion pressure. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (4): 454–60.
97. *Lam A., Piltz-Seymour J., Dupont J., et al.* Laser Doppler flowmetry in asymmetric glaucoma. Curr Eye Res. 2005; 30 (3): 221–7.
98. *Plange N., Kaup M., Arend O., et al.* Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006; 244 (8): 978–83.
99. *Yamazaki Y., Miyamoto S., Hayamizu F., et al.* [The relationship between visual field defects and clinical factors in normal-tension glaucoma]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 1995; 99 (9): 1017–21.
100. *Sponsel W.E., DePaul K.L., Kaufman P.L.* Correlation of visual function and retinal leukocyte velocity in glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1990; 109 (1): 49–54.
101. *Cellini M., Possati G.L., Sbrocca M., et al.* Correlation between visual field and color Doppler parameters in chronic open angle glaucoma. Int Ophthalmol. 1996; 20 (4): 215–9.
102. *Rankin S.J., Drance S.M., Buckley A.R., et al.* Visual field correlations with color Doppler studies in open angle glaucoma. J. Glaucoma. 1996; 5 (1): 15–21.
103. *Nicolela M.T., Drance S.M., Rankin S.J., et al.* Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. Am. J. Ophthalmol. 1996; 121 (5): 502–10.
104. *Ciancaglini M., Carpineto P., Costagliola C., et al.* Perfusion of the optic nerve head and visual field damage in glaucomatous patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001; 239 (8): 549–55.
105. *Yaoeda K., Shirakashi M., Fukushima A., et al.* Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. Acta Ophthalmol Scand. 2003; 81 (3): 253–9.
106. *Bjarnhall G., Tomic L., Mishima H.K., et al.* Retinal mean transit time in patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. Acta Ophthalmol. Scand. 2007; 85 (1): 67–72.
107. *Vulsteke C., Stalmans I., Fieuws S., et al.* Correlation between ocular pulse amplitude measured by dynamic contour tonometer and visual field defects. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008; 246 (4): 559–65.
108. *Resch H., Schmidl D., Hommer A., et al.* Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2011; 89 (7): e544–9.
109. *Yokoyama Y., Aizawa N., Chiba N., et al.* Significant correlations between optic nerve head microcirculation and visual field defects and nerve fiber layer loss in glaucoma patients with myopic glaucomatous disk. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 1721–7.
110. *Chiba N., Omodaka K., Yokoyama Y., et al.* Association between optic nerve blood flow and objective examinations in glaucoma patients with generalized enlargement disc type. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 1549–56.
111. *Lee M., Cho E.H., Lew H.M., et al.* Relationship between ocular pulse amplitude and glaucomatous central visual field defect in normal-tension glaucoma. J. Glaucoma. 2012; 21 (9): 596–600.
112. *Gugleta K., Polunina A., Kochkorov A., et al.* Association between risk factors and glaucomatous damage in untreated primary open-angle glaucoma. J. Glaucoma. 2013; 22 (6): 501–5.
113. *Aizawa N., Kunikata H., Shiga Y., et al.* Correlation between structure/function and optic disc microcirculation in myopic glaucoma, measured with laser speckle flowgraphy. BMC Ophthalmol. 2014; 14: 113.
114. *Augustyniak E., Swietliczko I.* [Correlation of blood flow in the posterior ciliary arteries with visual field changes and the appearance of the optic disc in patients with primary glaucoma]. Klin. Oczna. 1990; 92 (5–6): 83–5.
115. *Liu C.J., Chiou H.J., Chiang S.C., et al.* Variations in ocular hemodynamics in patients with early and late glaucoma. Acta Ophthalmol Scand. 1999; 77 (6): 658–62.
116. *Piltz-seymour J.R., Grunwald J.E., Hariprasad S.M., et al.* Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. Am. J. Ophthalmol. 2001; 132 (1): 63–9.
117. *Nicolela M.T., Walman B.E., Buckley A.R., et al.* Various glaucomatous optic nerve appearances. A color Doppler imaging study of retrobulbar circulation. Ophthalmology. 1996; 103 (10): 1670–9.
118. *Kobayashi W., Kunikata H., Omodaka K., et al.* Correlation of optic nerve microcirculation with papillomacular bundle structure in treatment naive normal tension glaucoma. J. Ophthalmol. 2014: 468908.
119. *Zink J.M., Grunwald J.E., Piltz-Seymour J., et al.* Association between lower optic nerve laser Doppler blood volume measurements and glaucomatous visual field progression. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (12): 1487–91.
120. *Galassi F., Sodi A., Ucci F., et al.* Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. Arch. Ophthalmol. 2003; 121 (12): 1711–5.
121. *Suprasanna K., Shetty C.M., Charudutt S., et al.* Doppler evaluation of ocular vessels in patients with primary open angle glaucoma. J. Clin. Ultrasound. 2014; 42 (8): 486–91.
122. *Yamazaki Y., Drance S.M.* The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1997; 124 (3): 287–95.
123. *Satilmis M., Orgul S., Doubler B., et al.* Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (5): 664–9.
124. *Schumann J., Orgul S., Gugleta K., et al.* Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. Am. J. Ophthalmol. 2000; 129 (6): 728–33.
125. *Shmyreva V.F., Shershnev V.V., Shmeleva O.A.* [Comparative assessment of hemodynamic risk factors of glaucomatous optic neuropathy progress]. Vestn. Oftalmol. 2000; 116 (3): 6–7.
126. *Jimenez-Aragon F., Garcia-Martin E., Larrosa-Lopez R., et al.* Role of color Doppler imaging in early diagnosis and prediction of progression in glaucoma. Biomed Res Int. 2013; 2013: 871689.
127. *Calvo P., Ferreras A., Polo V., et al.* Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2012; 53 (7): 3875–84.
128. *Martinez A., Sanchez-Salorio M.* Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added to timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2010; 88 (5): 541–52.
129. *Martinez A., Sanchez M.* Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol Scand. 2005; 83 (6): 716–22.

130. *Januleviciene I., Ehrlich R., Siesky B., et al.* Evaluation of hemodynamic parameters as predictors of glaucoma progression. J. Ophthalmol. 2011: 164320.
131. *Tobe L.A., Harris A., Hussain R.M., et al.* The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. Br. J. Ophthalmol. 2014. 0: 1–4.
132. *Kanakamedala P., Harris A., Siesky B., et al.* Optic nerve head morphology in glaucoma patients of African descent is strongly correlated to retinal blood flow. Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (11): 1551–4.
133. *Koch E.C., Arend K.O., Bienert M., et al.* Arteriovenous passage times and visual field progression in normal tension glaucoma. ScientificWorld Journal. 2013: 726912.
134. *Ikram M.K., de Voogd S., Wolfs R.C., et al.* Retinal vessel diameters and incident open-angle glaucoma and optic disc changes: the Rotterdam study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46 (4): 1182–7.
135. *Kawasaki R., Wang J.J., Rochtchina E., et al.* Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2013; 120 (1): 84–90.
136. *Gelatt-Nicholson K.J., Gelatt K.N., MacKay E.O., et al.* Comparative Doppler imaging of the ophthalmic vasculature in normal Beagles and Beagles with inherited primary open-angle glaucoma. Vet Ophthalmol. 1999; 2 (2): 97–105.
137. *Gelatt K.N., Miyabayashi T., Gelatt-Nicholson K.J., et al.* Progressive changes in ophthalmic blood velocities in Beagles with primary open angle glaucoma. Vet Ophthalmol. 2003; 6 (1): 77–84.
138. *Cull G., Burgoyne C.F., Fortune B., et al.* Longitudinal hemodynamic changes within the optic nerve head in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54 (6): 4271–7.
139. *Berisha F., Feke G.T., Hirose T., et al.* Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2008; 146 (3): 466–72.
140. *Quigley H.A., Hohman R.M., Sanchez R., et al.* Optic nerve head blood flow in chronic experimental glaucoma. Arch Ophthalmol. 1985; 103 (7): 956–62.
141. *Alm A., Lambrou G. N., Maepea O., et al.* Ocular blood flow in experimental glaucoma: a study in cynomolgus monkeys. Ophthalmologica. 1997; 211 (3): 178–82.
142. *Almasieh M., MacIntyre J.N., Pouliot M., et al.* Acetylcholinesterase inhibition promotes retinal vasoprotection and increases ocular blood flow in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54 (5): 3171–83.
143. *Panerai R.B.* Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. Physiol Meas. 1998; 19 (3): 305–38.
144. *Fuchsjager-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M., et al.* Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2004; 45 (3): 834–9.
145. *Garhofer G., Fuchsjager-Mayrl G., Vass C., et al.* Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2010; 51 (12): 6652–7.
146. *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.
147. *Fuchsjager-Mayrl G., Georgopoulos M., Hommer A., et al.* Effect of dorzolamide and timolol on ocular pressure: blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51 (3): 1289–96.
148. *Fuchsjager-Mayrl G., Wally B., Rainer G., et al.* Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. Br. J. Ophthalmol. 2005; 89 (10): 1293–7.
149. *Plange N., Kaup M., Remky A., et al.* Prolonged retinal arteriovenous passage time is correlated to ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma. Graefes Arch. Clin Exp Ophthalmol. 2008; 246 (8): 1147–52.
150. *Weigert G., Findl O., Luksch A., et al.* Effects of moderate changes in intraocular pressure on ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and healthy controls. Ophthalmology. 2005; 112 (8): 1337–42.
151. *Pournaras C.J., Riva C.E., Bresson-Dumont H., et al.* Regulation of optic nerve head blood flow in normal tension glaucoma patients. Eur. J. Ophthalmol. 2004; 14 (3): 226–35.
152. *Quaranta L., Manni G., Donato F., et al.* The effect of increased intraocular pressure on pulsatile ocular blood flow in low tension glaucoma. Surv Ophthalmol. 1994; 38 Suppl: 177–81; discussion S82.
153. *Grunwald J.E., Riva C.E., Stone R.A., et al.* Retinal autoregulation in open-angle glaucoma. Ophthalmology. 1984; 91 (12): 1690–4.
154. *Feke G.T., Pasquale L.R.* Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. Ophthalmology. 2008; 115 (2): 246–52.
155. *Galambos P., Vafiadis J., Vilchez S.E., et al.* Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. Ophthalmology. 2006; 113 (10): 1832–6.
156. *Evans D.W., Harris A., Garrett M., et al.* Glaucoma patients demonstrate faulty autoregulation of ocular blood flow during posture change. Br. J. Ophthalmol. 1999; 83 (7): 809–13.
157. *Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M.* Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. Eur. J. Ophthalmol. 2001; 11 (4): 338–44.
158. *Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L., et al.* Anterior optic nerve capillary blood flow response to diurnal variation of mean ocular perfusion pressure in early untreated primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2005; 46 (12): 4581–7.
159. *Tutaj M., Brown C.M., Brys M., et al.* Dynamic cerebral autoregulation is impaired in glaucoma. J. Neurol Sci. 2004; 220 (1–2): 49–54.
160. *Wang L., Cull G., Burgoyne C.F., et al.* Longitudinal alterations in the dynamic autoregulation of optic nerve head blood flow revealed in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55 (6): 3509–16.
161. *Wang L., Burgoyne C.F., Cull G., et al.* Static blood flow autoregulation in the optic nerve head in normal and experimental glaucoma. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2014; 55 (2): 873–80.
162. *He Z., Nguyen C.T., Armitage J.A., et al.* Blood pressure modifies retinal susceptibility to intraocular pressure elevation. PLoS One. 2012; 7 (2): e31104.
163. *Riva C.E., Salgarello T., Logean E., et al.* Flicker-evoked response measured at the optic disc rim is reduced in ocular hypertension and early glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45 (10): 3662–8.
164. *Garhofer G., Zawinka C., Resch H., et al.* Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma. J. Glaucoma. 2004; 13 (4): 340–4.
165. *Gugleta K., Kochkorov A., Waldmann N., et al.* Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012; 250 (4): 589–94.
166. *Gugleta K., Waldmann N., Polunina A., et al.* Retinal neurovascular coupling in patients with glaucoma and ocular hypertension and its association with the level of glaucomatous damage. Graefes Arch. Clin Exp Ophthalmol. 2013; 251 (6): 1577–85.
167. *Gugleta K., Turksever C., Polunina A., et al.* Effect of ageing on the retinal vascular responsiveness to flicker light in glaucoma patients and in ocular hypertension. Br. J. Ophthalmol. 2013; 97 (7): 848–51.
168. *Mroczkowska S., Benavente-Perez A., Negi A., et al.* Primary open-angle glaucoma vs normal-tension glaucoma: the vascular perspective. JAMA Ophthalmol. 2013; 131 (1): 36-43.
169. *Zeitz O., Mayer J., Hufnagel D., et al.* Neuronal activity influences hemodynamics in the paraoptic short posterior ciliary arteries: a comparison between healthy and glaucomatous subjects. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2009; 50 (12): 5846–50.
170. *Polska E., Simader C., Weigert G., et al.* Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2007; 48 (8): 3768–74.
171. *Boltz A., Schmidl D., Werkmeister R.M., et al.* Regulation of optic nerve head blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. J. Cereb Blood Flow Metab. 2013; 33 (12): 1850–6.
172. *Boltz A., Schmidl D., Weigert G., et al.* Effect of latanoprost on choroidal blood flow regulation in healthy subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52 (7): 4410–5.
173. *Feke G.T., Bex P.J., Taylor C.P., et al.* Effect of brimonidine on retinal vascular autoregulation and short-term visual function in normal tension glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2014; 158 (1): 105–12.e1.
174. *Weigert G., Resch H., Garhofer G., et al.* Effects of topical clonidine versus brimonidine on choroidal blood flow and intraocular pressure during squatting. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2007; 48 (9): 4220–5.
175. *Liang Y., Downs J.C., Fortune B., et al.* Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50 (5): 2154–60.
176. *Chauhan B.C.* Endothelin and its potential role in glaucoma. Can. J. Ophthalmol. 2008; 43 (3): 356–60.
177. *Rosenthal R., Fromm M.* Endothelin antagonism as an active principle for glaucoma therapy. Br. J. Pharmacol. 2011; 162 (4): 806–16.
178. *Prasanna G., Krishnamoorthy R., Yorio T.* Endothelin, astrocytes and glaucoma. Exp Eye Res. 2011; 93 (2): 170–7.
179. *Good T.J., Kahook M.Y.* The role of endothelin in the pathophysiology of glaucoma. Expert Opin Ther Targets. 2010; 14 (6): 647–54.
180. *Shoshani Y.Z., Harris A., Shoja M.M., et al.* Endothelin and its suspected role in the pathogenesis and possible treatment of glaucoma. Curr Eye Res. 2012; 37 (1): 1–11.
181. *Resch H., Karl K., Weigert G., et al.* Effect of dual endothelin receptor blockade on ocular blood flow in patients with glaucoma and healthy subjects. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2009; 50 (1): 358–63.
182. *Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J.* What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? Surv Ophthalmol. 2007; 52 Suppl 2: 144–54.
183. *Emre M., Orgul S., Gugleta K., et al.* Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (5): 662–6.
184. *Gherghel D., Orgul S., Gugleta K., et al.* Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. Am. J. Ophthalmol. 2001; 132 (5): 641–7.
185. *Resch H., Garhofer G., Fuchsjager-Mayrl G., et al.* Endothelial dysfunction in glaucoma. Acta Ophthalmol. 2009; 87 (1): 4–12.
186. *Chang C.J., Chiang C.H., Chow J.C., et al.* Aqueous humor nitric oxide levels differ in patients with different types of glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2000; 16 (5): 399–406.
187. *Kallberg M.E., Brooks D.E., Gelatt K.N., et al.* Endothelin-1, nitric oxide, and glutamate in the normal and glaucomatous dog eye. Vet Ophthalmol. 2007; 10 Suppl 1: 46–52.
188. *Polak K., Luksch A., Berisha F., et al.* Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2007; 125 (4): 494–8.
189. *Harder D.R., Narayanan J., Gebremedhin D.* Pressure-induced myogenic tone and role of 20-HETE in mediating autoregulation of cerebral blood flow. Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. 2011; 300 (5): H1557–65.
190. *Bosco A., Steele M.R., Vetter M.L.* Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. J. Comp Neurol. 2011; 519 (4): 599–620.
191. *Nguyen J.V., Soto I., Kim K.Y., et al.* Myelination transition zone astrocytes are constitutively phagocytic and have synuclein dependent reactivity in glaucoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108 (3): 1176–81.
192. *Seitz R., Hackl S., Seibuchner T., et al.* Norrin mediates neuroprotective effects on retinal ganglion cells via activation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway and the induction of neuroprotective growth factors in Muller cells. J. Neurosci. 2010; 30 (17): 5998–6010.
193. *Tamm E.R., Schmetterer L., Grehn F.* Status and perspectives of neuroprotective therapies in glaucoma: the European Glaucoma Society White Paper. Cell Tissue Res. 2013; 353 (2): 347–54.
194. *Shibata M., Sugiyama T., Kurimoto T., et al.* Involvement of glial cells in the autoregulation of optic nerve head blood flow in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53 (7): 3726–32.
195. *Grieshaber M.C., Orgul S., Schoetzau A., et al.* Relationship between retinal glial cell activation in glaucoma and vascular dysregulation. J. Glaucoma. 2007; 16 (2): 215–9.
196. *Burgoyne C.F.* A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. Exp Eye Res. 2011; 93 (2): 120-32.
197. *Osborne N.N.* Mitochondria: Their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. Exp Eye Res. 2010; 90 (6): 750–7.
198. *Burgoyne C.F., Downs J.C.* Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. J. Glaucoma. 2008; 17 (4): 318–28.
199. 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.
200. *Leske M.C., Heijl A., Hyman L., et al.* Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114 (11): 1965–72.
201. *Jonas J.B., Wang N., Yang D., et al.* Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. Prog Retin Eye Res. 2015; 46: 67–83.
202. *Campbell I.C., Coudrillier B., Ross Ethier C.* Biomechanics of the posterior eye: a critical role in health and disease. J. Biomech Eng. 2014; 136 (2): 021005.
203. *Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R.* Factors influencing optic nerve head biomechanics. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46 (11): 4189–99.
204. *Anderson D.R.* Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. Arch Ophthalmol. 1969; 82 (6): 800–14.
205. *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.
206. *Hernandez M.R.* The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. Prog Retin Eye Res. 2000; 19 (3): 297–321.
207. *Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A.* Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. Prog Retin Eye Res. 2004; 23 (1): 53–89.
208. *Osborne N.N., Wood J.P., Chidlow G., et al.* Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? Br. J. Ophthalmol. 1999; 83 (8): 980–6.
209. *Chan S.L., Liu D., Kyriazis G.A., et al.* Mitochondrial uncoupling protein-4 regulates calcium homeostasis and sensitivity to store depletion-induced apoptosis in neural cells. J. Biol. Chem. 2006; 281 (49): 37391–403.
210. *Christophe M., Nicolas S.* Mitochondria: a target for neuroprotective interventions in cerebral ischemia-reperfusion. Curr Pharm Des. 2006; 12 (6): 739–57.
211. *Izzotti A., Bagnis A., Sacca S.C.* The role of oxidative stress in glaucoma. Mutat Res. 2006; 612 (2): 105–14.
212. *Tezel G.* Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. Prog Retin Eye Res. 2006; 25 (5): 490–513.
213. *Foster K.A., Galeffi F., Gerich F.J., et al.* Optical and pharmacological tools to investigate the role of mitochondria during oxidative stress and neurodegeneration. Prog Neurobiol. 2006; 79 (3): 136–71.
214. *Brasnjevic I., Hof P.R., Steinbusch H.W., et al.* Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. DNA Repair (Amst). 2008; 7 (7): 1087–97.
215. *Abu-Amero K.K., Morales J., Bosley T.M.* Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47 (6): 2533–41.
216. *Zlokovic B.V.* Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nat Rev Neurosci. 2011; 12 (12): 723–38.
217. *Cross J.V., Templeton D.J.* Thiol oxidation of cell signaling proteins: Controlling an apoptotic equilibrium. J. Cell Biochem. 2004; 93 (1): 104–11.
218. *Babizhayev M.A., Bunin A.* Lipid peroxidation in open-angle glau-

coma. Acta Ophthalmol. (Copenh). 1989; 67 (4): 371–7.
219. *Izzotti A., Sacca S.C., Cartiglia C., et al.* Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. Am. J. Med. 2003; 114 (8): 638–46.
220. *Ko M.L., Peng P.H., Ma M.C., et al.* Dynamic changes in reactive oxygen species and antioxidant levels in retinas in experimental glaucoma. Free Radic Biol Med. 2005; 39 (3): 365–73.
221. *Sacca S.C., Pascotto A., Camicione P., et al.* Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2005; 123 (4): 458–63.
222. *Wagenfeld L., Weiss S., Klemm M., et al.* Vascular dysfunction in ocular blood flow regulation: impact of reactive oxygen species in an experimental setup. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2014; 55 (9): 5531–6.
223. *Ohguro H., Ohguro I., Yagi S.* Effects of black currant anthocyanins on intraocular pressure in healthy volunteers and patients with glaucoma. J. Ocul Pharmacol. Ther. 2013; 29 (1): 61–7.
224. *Egorov E.A., Gvetadze A.A., Davydova N.G.* [Antioxidant agents in neuroprotection treatment of glaucoma]. Vestn Oftalmol. 2013; 129 (2): 69–70 (in Russian).
225. *Malishevskaia T.N., Dolgova I.G.* [Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma]. Vestn Oftalmol. 2014; 130 (5): 67–70, 2–3 (in Russian).
226. *Chew E.Y.* Nutrition effects on ocular diseases in the aging eye. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2013; 54 (14): ORSF42–7.
227. *Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L.* Nutritional supplements in age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2015; 93 (2): 105–21.
228. *Wilkinson J.T., Fraunfelder F.W.* Use of herbal medicines and nutritional supplements in ocular disorders: an evidence-based review. Drugs. 2011; 71 (18): 2421–34.
229. *Leitgeb R.A., Werkmeister R.M., Blatter C., et al.* Doppler optical coherence tomography. Prog Retin Eye Res. 2014; 41: 26–43.
230. *Koseki N., Araie M., Tomidokoro A., et al.* A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. Ophthalmology. 2008; 115 (11): 2049–57.
231. *Schmidl D., Schmetterer L., Garhofer G., et al.* Pharmacotherapy of glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2015; 31 (2): 63–77.

Acknolwldegments. The author thanks Dr. Doreen Schmidl for help in preparing the manuscript. Financial support from the following grants for parts of the experimental work presented in this review is gratefully acknowledged: Fonds zur Foerderung der Wissenschaftlichen Forschung (FWF, Austrian Science Fund): grants KLI250, KLI340, P26157; Christian Doppler Laboratory for Ocular Effects of Thiomers.

Нарушения перфузии глаза при глаукоме. Часть 2. Сосудистая дисрегуляция при глаукоме и ее роль в прогрессировании заболевания

Леопольд Шметтерер

Отделение клинической фармакологии Венского медицинского университета, Центр медицинской физики и инженерии Венского медицинского университета Австрия
leopold.schmetterer@meduniwien.ac.at

Первая часть обзора была посвящена современным представлениям об анатомии и физиологии сосудистой системы глаза [1]. Во второй части обсуждаются многочисленные литературные данные о нарушениях глазного кровотока при глаукоме, в том числе результаты, полученные методом поперечного среза, исследования расстройств регуляции глазной гемодинамики, а также некоторые результаты, полученные методом продольного среза. Среди последних заслуживают внимания несколько работ, которые свидетельствуют о том, что сниженный уровень гемодинамических параметров является реальным фактором риска прогрессирования глаукомы. На основе этих данных предлагается модель, которая отражает возможный вклад нарушений глазной гемодинамики в процесс утраты ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Эта модель дополняет ранее опубликованную работу на эту тему и исходит из того, что первоначально повреждение происходит на уровне решетчатой пластинки, в которой нарушается капиллярное кровоснабжение. Когда вследствие потери аксонов ГКС функционируют при сниженном энергетическом уровне, вторичные повреждения, включающие транзиторную ишемию сетчатки, могут способствовать их апоптозу. Необходимо подчеркнуть, что нарушения гемодинамики при глаукоме могут быть как причиной, так и следствием этого заболевания.

Ключевые слова: гемодинамика глаза, глаукома, ишемия сетчатки, капиллярное кровоснабжение, ганглиозные клетки.

Российский офтальмологический журнал, 2015; 4: 101–112

Адрес для корреспонденции: Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Austria
leopold.schmetterer@meduniwien.ac.at