

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия

ПИ № ФС77-29898
от 12 октября 2007 года

© Российский офтальмологический журнал

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

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

Адрес редакции: 105062 Москва, Садовая-Черногрозская 14/19, МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, тел.: (495) 625-32-56, 628-16-56 факс: (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru www.igb.ru/roj

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

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

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов ОАО «Можайский полиграфический комбинат», 143200 Можайск, ул. Мира, 93 Тираж 1000 экз.

Российский офтальмологический журнал

Научно-практический журнал
Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
Центральное рецензируемое издание

Главный редактор



В.В. Неров

Заместители главного редактора



Л.А. Катаргина



Е.Н. Иомдина

Ответственные секретари

Д.О. Арестов
М.К. Набиева

Редакционный совет

Аветисов С.Э. (Москва)
Алиев А. Г.Д. (Махачкала)
Астахов Ю.С. (С.-Петербург)
Баранов В.И. (Курск)
Бикбов М.М. (Уфа)
Бойко Э.В. (С.-Петербург)
Бровкина А.Ф. (Москва)
Гундорова Р.А. (Москва)
Гусева М.Р. (Москва)
Журавлев А.И. (Москва)
Золотарев А.В. (Самара)
Лазаренко В.И. (Красноярск)
Лебедев О.И. (Омск)
Либман Е.С. (Москва)
Майчук Ю.Ф. (Москва)
Максимов И.Б. (Москва)
Мошетова Л.К. (Москва)
Рябцева А.А. (Москва)
Сидоренко Е.И. (Москва)
Тарутта Е.П. (Москва)
Чередниченко Л.П. (Ставрополь)
Чеснокова Н.Б. (Москва)
Шишкин М.М. (Москва)



Реальное Время

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТАТЬЯ НОМЕРА

- В.В. Нероев, М.В. Зуева, Л.А. Катаргина. Прорывные технологии в офтальмологии: фундаментальные науки в решении проблем патологии сетчатки и зрительного нерва* 4

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, Л.Л. Арутюнян, Н.П. Чигованина. Сравнительный анализ биомеханических свойств глаза и морфометрических параметров диска зрительного нерва в условиях дозированной вакуум-компрессионной нагрузки при первичной открытоугольной глаукоме* 9
- А.Ф. Габдрахманов, С.А. Курбанов. Первые результаты оценки качества жизни пациентов с глаукомой в Республике Башкортостан* 16
- Т.Г. Каменских, Н.Р. Нугаева, Е.С. Сумарокова, Е.В. Гилева. Результаты комплексной терапии тромбоза ветвей центральной вены сетчатки, осложненного кистозным макулярным отеком* 20
- О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, С.М. Косакян, И.С. Эль-Айди. Криовискохирургия рефрактерных форм глаукомы* 25
- Л.А. Ковалева, О.С. Слепова, И.Г. Куликова, Е.А. Миронкова. Роль аутоиммунного компонента при центральных язвах роговицы* 29
- В.Л. Кокорев, М.А. Ковалевская, А.С. Коцинян. Анализ факторов, влияющих на риск развития послеоперационного фиброза капсулы хрусталика* 33
- Г.И. Кричевская, О.С. Слепова, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Е.В. Денисова. К вопросу о роли инфекций в патогенезе ретинобластомы* 37
- Н.И. Курышева, О.А. Азизова, А.П. Пирязев. Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы* 41
- Д.В. Липатов, Ю.Е. Баутина, Т.А. Чистяков, А.А. Толкачева, А.Г. Кузьмин, М.В. Шестакова. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста и ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии* 45
- Н.А. Листопадова, К.О. Саидова, Т.Н. Сороковая. Сравнительное перспективное исследование эффективности некоторых препаратов класса простагландина F2-альфа (0,005% раствор латанопроста) при лечении первичной открытоугольной глаукомы* 49
- В.В. Нероев, Е.К. Захарова, Т.Р. Поскачина, О.А. Киселева, О.В. Робустова, А.М. Бессмертный. Некоторые этнические особенности анатомо-топографических параметров структур глазного яблока у коренных жителей республики Саха, больных глаукомой* 52

- В.В. Нероев, А.А. Колчин, Т.Н. Киселева, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, М.В. Рябина, М.И. Гринченко. Изменение гемодинамики глаза и функциональной активности сетчатки у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией* 58
- Е.Н. Пономарёва, А.А. Казарян. Структурно-функциональные особенности макулярной зоны сетчатки при идиопатической эпилетинальной мембране* 66
- С.В. Саакян, В.В. Вальский, Н.Н. Юровская, А.Г. Амирян, Е.А. Семенова. Сравнительная характеристика эффективности применения транспупиллярной термотерапии и брахитерапии остаточных меланом хориоидеи* 70
- В.В. Страхов, Е.Г. Гулидова, Е.М. Волкова. Аккомодационный и гипотензивный эффект симпатомиметика Ирифрина* 76
- Л.П. Чередниченко, Л.Ю. Барычева, А.А. Берновская. Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы* 82
- С.Г. Чернышева, Е.П. Тарутта. Миопия высокой степени, сопровождающаяся глазодвигательными нарушениями (синдром «тяжелого» глаза)* 86

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.П. Хорошилова-Маслова, М.К. Набиева, Н.Л. Лепарская. Поздние осложнения после экстракции травматической катаракты с одномоментной имплантацией ИОЛ (гистопатологическое исследование)* 90
- Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос, Т.А. Павленко, О.Е. Серебрякова, А.В. Григорьев, А.А. Забозлаев, М.В. Павлова. Сравнительное экспериментальное исследование влияния глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (Мексидола и Эмоксипина) на локальные метаболические процессы и заживление ожоговой раны глаза кролика различной локализации. Сообщение 2. Послеожоговая ишемия конъюнктивы* 94

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- А.Э. Абдулаева, А.Н. Амиров, Ф.Р. Сайфуллина. Применение препарата Офтоципро в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза* 101

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Л.А. Светикова, Е.Н. Иомдина, О.А. Киселева. Биомеханические и биохимические особенности корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме* 105

CONTENTS

LEADING ARTICAL

- V.V. Neroev, M.V. Zueva, L.A. Katargina.* **Breakthrough Technologies in Ophthalmology: Fundamental Sciences Helping to Solve the Problems of Retinal and Optic Nerve Pathologies**..... 4

CLINICAL STUDIES

- S.I. Anisimov, S.Yu. Anisimova, L.L. Arutyunyan, N.P. Chigovanina.* **A Comparative Analysis of Biomechanical Properties of the Eye and Morphometric Parameters of the Optic Disk in Primary Open Angle Glaucoma Measured under Dosed Vacuum Compression**..... 9
- A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Kurbanov.* **First results of quality of life assessment for patients with glaucoma in the Republic of Bashkortostan**..... 16
- T.G. Kamenskikh, N.R. Nugaeva, E.S. Sumarokova, E.V. Gileva.* **The Results of Combination Therapy of Central Retinal Vein Branch Thrombosis complicated by Cystoid Macular Edema**..... 20
- O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny, S.M. Kosakyan, I.S. El-Aidi.* **Viscous cryosurgery of refractory glaucoma**.... 25
- L.A. Kovaleva, O.S. Slepova, I.G. Kulikova, E.A. Mironkova.* **The role of the Autoimmune Component in Central Corneal Ulcers**..... 29
- V.L. Kokorev, M.A. Kovalevskaya, A.S. Kotsinyan.* **Analyzing the Risk Factors of Postoperative Lens Capsular Fibrosis**..... 33
- G.I. Krichevskaya, O.S. Slepova, S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, E.V. Denisova.* **The role of Infections in Retinoblastoma Pathogenesis**..... 37
- N.I. Kuryшева, O.A. Azizova, A.P. Piryazev.* **A Comparative Study into Antioxidant Activity of Fixed Combinations in Topical Glaucoma Treatment**..... 41
- D.V. Lipatov, Yu.E. Bautina, T.A. Chistyakov, A.A. Tolkacheva, A.G. Kuzmin, M.V. Shestakova.* **The Role of Vascular Endothelial Growth Factor and the Renin-Angiotensin System in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy**..... 45
- N.A. Listopadova, K.O. Saidova, T.N. Sorokovaya.* **A Comparative Prospective Study of the Efficacy of Certain Medications of Prostaglandin F2 Alpha Group (Latanoprost 0.005% Solution) in the Therapy of Primary Open-Angle Glaucoma**..... 49
- V.V. Neroev, E.K. Zakharova, T.R. Proskachina, O.A. Kiseleva, O.V. Robustova, A.M. Bessmertny.* **Some Ethnic Peculiarities of Anatomic and Topographic Parameters of Eyeball Structures in the Indigenous Inhabitants of the Republic of Sakha Suffering from Glaucoma**..... 52

- V.V. Neroev, A.A. Kolchin, T.N. Kiseleva, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, M.V. Ryabina, M.I. Grinchenko.* **Eye Hemodynamics and Retinal Functional Activity Alterations in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy**..... 58
- E.N. Ponomareva, A.A. Kazaryan.* **The electroretinogram and the pattern of optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane**..... 66
- S.V. Saakyan, V.V. Valsky, N.N. Yurovskaya, A.G. Amiryan, E.A. Semenova.* **A Comparative Study of the Efficacy of Transpupillary Thermotherapy and Brachytherapy in the Treatment of Residual Choroidal Melanomas**..... 70
- V.V. Strakhov, E.G. Gulidova, E.M. Volkova.* **The Accommodative and Hypotensive Effect of the Sympathomimetic Irifrin**..... 76
- L.P. Cherednichenko, L.Y. Barycheva, A.A. Bernovskaya.* **Determining the Level of Anti-Inflammatory Cytokines in Early Diagnosis of Primary Open-Angle Glaucoma**..... 82
- S.G. Chernysheva, E.P. Tarutta.* **High Myopia Accompanied with Oculomotor Disorders ("Heavy Eye Syndrome")**..... 86

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- I.P. Khoroshilova-Maslova, M.K. Nabieva, N.L. Leparskaya.* **Late Complications of Traumatic Cataract Extraction with Simultaneous IOL Implantation (a Histopathological Study)**..... 90
- N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, T.A. Pavlenko, O.E. Serebryakova, A.V. Grigoryev, A.A. Zabožlaev, M.V. Pavlova.* **A Comparative Experimental Study of the Effect of 3-Oxypyridine Derivatives (Mexidol and Emoxipin) in Eyedrops on Local Metabolism and Healing of Alkali Burn Wounds of Various Localizations in Rabbit Eyes. Report 2: Afterburn Conjunctival Ischemia**..... 94

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- A.E. Abdulaeva, A.N. Amiriov, F.R. Sajfullina.* **Using Oftocipro in the Treatment of Infectious and Inflammatory Diseases of the Anterior Segment of the Eye**..... 101

REVIEWS

- L.A. Svetikova, E.N. Iomdina, O.A. Kiseleva.* **Biomechanical and Biochemical Parameters of the Corneoscleral Capsule of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma**..... 105

Прорывные технологии в офтальмологии: фундаментальные науки в решении проблем патологии сетчатки и зрительного нерва

В.В. Нероев, М.В. Зуева, Л.А. Катаргина

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

В обзоре конспективно обсуждаются наиболее яркие достижения фундаментальных наук последнего десятилетия, имеющие определяющее значение для кардинального повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики социально значимых заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Обсуждается роль животных моделей глазных заболеваний для изучения их патофизиологии, а также для разработки прорывных терапевтических стратегий, таких как генная терапия, лечение стволовыми клетками, введение нейротрофических агентов, ретинальные имплантаты и многие другие.

Ключевые слова: прорывные технологии, фундаментальные исследования, патогенез заболеваний сетчатки и зрительного нерва, генная терапия, стволовые клетки, нейротрофическая терапия, ретинальные имплантаты, нанотехнология.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:4–8

В последнее время в литературе все чаще используется термин «прорывные технологии», под которым подразумевают технологии, кардинально меняющие наши представления и возможности. В офтальмологии они появляются на стыке открытий в медицинской науке и смежных областях знаний: биологии, физики, химии, информатики, электроники. Сегодня признается необходимость развития «опережающих» технологий, таких, например, как генная инженерия. Несмотря на то, что к их быстрому внедрению и появлению экономического и социального эффекта современная медицина еще не готова, потенциал «опережающих» технологий, вероятно, будет определять ее будущее. Особое внимание уделяется революционным технологиям и перспективным инновациям, способным внести существенный вклад в решение социально значимых проблем [11, 40, 52], а именно: базисным научным исследованиям, направленным на профилактику и лечение возрастной макулярной дегенерации (ВМД), диабетической ретинопатии (ДР), пигментного ретинита (ПР), глаукомы и многих других заболеваний сетчатки и зрительного нерва, на выяснение патофизиологии старения и нейродегенеративных заболеваний, на выявление роли генетических факторов в патогенезе мультифакториальных заболеваний.

Не останавливаясь на всем спектре достижений фундаментальных исследований последних лет, в данном

обзоре конспективно обсуждаются только наиболее яркие из них, имеющие определяющее значение для кардинального изменения эффективности диагностики, лечения и профилактики социально значимых заболеваний.

Достижения фундаментальных наук. Самым важным событием последних десятилетий в области зрительной трансдукции явилось открытие кристаллической структуры родопсина [47], которое, как ожидается, будет способствовать пониманию молекулярных основ некоторых зрительных дисфункций и разработкам новых лечебных стратегий. Зрительные дисфункции вызывает разрушение ряда ферментов и связывающих белков, участвующих в метаболизме и транспорте ретиноидов [35]. Установлено, что ген RPE-65 играет важную роль в метаболизме необходимого для продукции 11-цисретинола предшественника зрительного пигмента 11-цисретинола. Мутации в этом гене были обнаружены у людей и у собак, и кульминацией этих исследований явилось появление успешной, связанной с аденовирусом векторной ген-заместительной терапии [26]. Показана эффективность трансдукции нейтральных прогениторных клеток кошки для доставки нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF) с использованием лентивирусной векторной системы на основе кошачьего вируса иммунодефицита [56]. Использование ретровирусных векторов обеспечивает эффективное

встраивание чужеродной ДНК в геном и постоянство генетических изменений. Предполагается, что внутривирусная трансдукция этих клеток сможет получить потенциальное применение в лечении дегенераций сетчатки.

Значительные достижения получены в молекулярно-генетических исследованиях [1, 9]. Показано, что мутации гена ABCR являются причиной рецессивной болезни Штаргардта. Прорывом стало развитие модели ABCR у нокаутных мышей, предоставляющее собой удобную лабораторную модель для систематического изучения механизмов, лежащих в основе болезни Штаргардта, что привело к развитию фундаментально новых взглядов на ретиноидный цикл [25]. В результате получены представления о новых игроках и новых потенциальных генах-кандидатах, мутации которых являются причиной данного заболевания.

Обнаружено, что ценными маркерами патологического процесса при ДР и ВМД является наличие и уровень различных белков во внутриглазной жидкости [17, 21, 46]. Последние исследования освещают роль протеома стекловидного тела как потенциально важного диагностического инструмента для прогноза прогрессирования хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и ответа на лечение. Показано, что активированные (фосфорилированные) формы рецепторов VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и PDGF (тромбоцитарный фактор роста) в стекловидном теле представляют собой новый класс биомаркеров, идентификация которых позволяет прогнозировать ответ на анти-VEGF терапию [17].

Некоторые исследователи отмечали наличие корреляций между уровнем белков в стекловидном теле и водянистой влаге [42]. Однако детальный анализ содержания широкого спектра белков (34 белка) с помощью технологии микрочипов RPPM (reverse phase protein microarray technology) не выявил прямой корреляции уровней большинства белков в водянистой влаге и стекловидном теле при заболеваниях заднего отдела глаза. Значительная корреляция была выявлена только для 8 белков, для 3 белков обнаружена тенденция к взаимосвязи, а для остальных 23 белков ассоциации между их уровнем в стекловидном теле и водянистой влаге отсутствовали [18].

Животные модели патологии сетчатки и зрительного нерва предлагают прекрасную возможность для изучения патофизиологии заболевания, для разработки и оценки терапевтических стратегий. К ним относятся генная терапия [34], стратегии лечения стволовыми клетками [19], введение нейротрофических агентов (CNTF, GDNF и др.) [33, 56]. Продолжаются разработки ретинальных имплантатов, и достижения в этой области перспективны для появления и повышения предметного зрения у больных с развитыми стадиями ретинальных дегенераций [37, 41].

Произошел информационный взрыв в сфере знаний о стволовых клетках и их применении. Установлено, что порядок, в котором генерируются клеточные типы при развитии сетчатки, в значительной степени определяется молекулярной программой, внутренне присущей мультипотентным стволовым клеткам. Значительный прогресс достигнут в понимании взаимосвязи между этими факторами и микросредой дифференцирующихся нейронов, определен ряд факторов и путей, которые управляют предопределением прогениторных клеток [5, 7, 31], и эти факторы, регулирующие программу развития, можно использовать для манипулирования судьбой прогениторных клеток в терапевтических целях. Важным достижением в

этой области явилось открытие мультипотентных стволовых клеток в пигментированном цилиарном крае сетчатки. Кроме того, установлено, что мюллеровская глия в постнатальных сетчатках цыпленка, которую долгое время считали не способной к регенерации, ведет себя как стволовые клетки, генерируя новые ретинальные нейроны после повреждения сетчатки. Недавнее открытие метода превращения взрослых стволовых клеток в индуцированные мультипотентные стволовые клетки (iPSCs) может способствовать превращению собственных клеток пациента в реплантанты для больной сетчатки [5, 7, 12, 23, 60]. Функциональные исследования подтвердили важную роль мюллеровской глии в терапевтических эффектах трансплантированных стволовых клеток при ретинальной патологии [2, 4, 8]. Широко исследуется также роль клеток Мюллера [6, 13] в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний сетчатки.

Важнейшей целью будущих фундаментальных исследований в этом направлении является обеспечение успешного интегрирования ретинальных стволовых клеток в большую сетчатку, чтобы клетки, которые дифференцируются в палочковые и колбочковые фоторецепторы, могли сформировать надлежащие связи с сохранившимися ретинальными нейронами [14, 28, 50, 54, 57]. Успешная интеграция в условиях дегенерации фоторецепторов потребует лучшего знания факторов, контролирующих формирование контактов между синаптическими окончаниями колбочек и многочисленными типами контактирующих с ними нейронов и последующих нейронов зрительного пути, передающих изображение в зрительную кору головного мозга [32].

Прорыв в области ангиостатической терапии может ожидать с открытием подкласса системно вводимых гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — производных костного мозга мышей, которые могут функционировать как прогениторы кровеносных сосудов во время неоваскуляризации сетчатки, взаимодействуя с астроцитами [5, 44]. ГСК могут создаваться для торможения ангиогенеза, сохранения и стабилизации ретинальных сосудов, которым суждено дегенерировать. Установлено, что инъекции ГСК в глаза мыши оказывают положительный трофический эффект на фоторецепторы, повышая их выживаемость. Установлено более 130 генов, вызывающих наследственные ретинопатии у человека. Это позволило определить причину заболевания у ~50% больных ПР и причину синдрома Ушера у 75% пациентов. При заболеваниях, наследуемых аутосомно-доминантно, дефектную функцию нельзя исправить добавлением корректирующих генов, дефектный ген сначала должен быть инактивирован [1, 9, 34]. Прогресс в этой области в последние годы достигнут с помощью мутация-специфичной стратегии лечения, основанной на рибозимах, в исследованиях на двух различных линиях трансгенных крыс с разными мутациями родопсина. Эффективными для длительного поддержания структуры сетчатки крыс с моделями ПР оказались два класса рибозим [16, 24].

Успехи в разработке стратегий по восстановлению зрения у больных дегенерациями сетчатки могут зависеть от функциональной целостности ганглиозных клеток. На животных моделях ПР открыто, что потеря фоторецепторов при дегенерации сетчатки изменяет синаптическую и спайковую активность ганглиозных клеток, и понимание этого феномена является критически важным для развития успешного лечения дегенерации сетчатки [36, 48].

Обсуждаются терапевтические стратегии, основанные на посттранскрипционном подавлении активности генов (gene silencing) [49], которые могут использоваться для подавления активности мутантного гена-мишени мРНК при заболеваниях с аутосомно-доминантным наследованием или при гиперэкспрессии мРНК нормального дикого типа. Разрабатывается новый терапевтический подход для нейропротекции сетчатки, связанный с регулированием посттранскрипционных модификаций. Доказана роль убиквитинин-протеосомной протеолитической системы при хориоретинальном воспалении и ДР [45]. Два протеосомных ингибитора, бортезомиб (bortezomib) и сорафениб (sorafenib) сейчас проходят клинические испытания; возможно, они смогут использоваться для лечения дегенерации сетчатки.

Обсуждается влияние ионов кальция, кальпаинов и блокаторов кальциевых каналов в патофизиологии ПР [39]. Кальпаин — кальций-чувствительная протеаза из полиморфноядерных лейкоцитов, которая участвует в нейродегенеративных процессах и апоптозе. Показано, что при апоптозе возрастает уровень внутриклеточного кальция, который активирует кальпаины, в свою очередь запускающие каспаза-опосредованные события. Ингибиторы кальпаина и антагонисты кальциевых каналов могут модулировать фоторецепторную дегенерацию; ожидаются расширенные клинические исследования их эффектов у больных ПР. Сегодня создано 160 мутантных мышинных линий с глазными болезнями, в том числе, с катарактой, дегенерациями сетчатки и аномальным формированием кровеносных сосудов [55]. Особая важность клеточных и животных моделей доказана для тестирования новых видов лечения митохондриальных заболеваний еще до их внедрения в клинические условия [30].

Благодаря фундаментальным исследованиям на нокаутных и трансгенных животных, показана возможность фармацевтической терапии с использованием морфолино (морфолиновых синтетических олигонуклеотидов) для изменения экспрессии генов при наследственных заболеваниях [43]. В последние годы разработаны методы электропорации для внедрения генов (кодирующих экспрессирующие плазмиды векторы или малые ингибиторные РНК) в клетки зрительного цикла *in vivo*, например в ганглиозные клетки сетчатки [22]. Электропорация — создание пор в бислоистой липидной мембране под действием электрического поля, которое используется в биотехнологии для внедрения макромолекул в клетки, основанное на том, что мембраны обладают способностью концентрировать электрическое поле.

Результаты нескольких клинических испытаний подтвердили значение снижения внутриглазного давления (ВГД) у больных, страдающих глазной гипертензией или глаукомой, для предотвращения возникновения глаукомы и прогрессирования заболевания [59]. Показано, что пациенты с глаукомой, которые проходят медикаментозное или хирургическое лечение в равной степени избегают прогрессирования заболевания в течение 5 лет наблюдения. Значительный прогресс в идентификации вызывающих глаукому или ассоциированных с ней генов сделан с помощью картирования более десятка глаукомных локусов и клонирования более полутора десятка глаукомных генов [20, 53]. Применение геномных технологий обеспечивает постоянное расширение базы данных генов/белков, которые экспрессируются в различных тканях переднего

сегмента. Наличие богатого списка генов-кандидатов должно ускорить поиск новых генов, участвующих в патогенезе глаукомы. Применение ряда моделей глаукомы на грызунах (мыши с генетическим заболеванием и крысы с моделью индуцированной офтальмогипертензией) расширили возможности исследования механизмов глаукомы на молекулярном и системных уровнях. Согласно одной из интересных новых разработок в области врожденной глаукомы, тирозиназа изменяет фенотип глаукомы при мутациях CYP1B1 гена [15, 51], что может играть определенную роль в этиологии врожденной глаукомы у детей.

За последние несколько лет идентифицированы кандидаты для молекулярных посредников в патофизиологии глаукомы, которые включают ряд вторичных мессенджеров, белков стресс-реакции, факторов транскрипции. Миноциклин был одним из первых белков, ассоциированных с глаукомой. Сегодня достигнут значительный прогресс в характеристике миноциклина, в том числе, в понимании различий биохимических и клеточных биологических характеристик между вызывающими болезнь и доброкачественными формами белка [29].

Применение новых технологий в клинической физиологии зрения, таких как оригинальные виды ганцфельд и паттерн ЭРГ, мультифокальная ЭРГ и зрительные вызванные потенциалы, способствовали объективной оценке функции внутренней сетчатки в экспериментальных моделях на животных, а также у человека [3, 10, 27]. Результаты функциональных и гистологических исследований указывают на вовлечение в патологический процесс всех подтипов ганглиозных клеток и их аксонов и глиальных клеток в головке зрительного нерва, а также дендритов и сомы ганглиозных клеток по всей сетчатке [38]. Медиаторы воспаления и сигналы, освобождаемые клетками Мюллера, влияют на выживание или гибель ганглиозных клеток при глаукоме и патологии зрительного нерва. Разработка новых и развитие существующих методов и приборов для количественной оценки изменений сетчатки, слоя нервных волокон, поверхности диска зрительного нерва, способствовали значительному улучшению клинического обнаружения структурных повреждений и контроля изменений признаков глаукомы.

Следует отметить бурно развивающуюся сегодня отрасль — нанотехнологию, которая включает создание и использование материалов и устройств, сравнимых по размеру с внутриклеточными структурами и молекулами, систем и конструкций порядка <100 нм. Общей целью наномедицины является комплексный мониторинг, контроль, конструирование, восстановление, защита и совершенствование биологических систем человека на молекулярном уровне с использованием инженерных наноприборов и наноструктур, параллельно оперирующих на уровне отдельных клеток, для достижения, в конечном итоге, эффективной медицинской помощи. Примеры сегодняшнего применения наномедицины в офтальмологии включают: лечение окислительного стресса; создание индикаторов уровня ВГД; «терагностика» (диагностическая терапия как ключевая часть персонализированной медицины); использование наночастиц в лечении новообразованных хориоидальных сосудов; предотвращение рубцевания после хирургии глаукомы; лечение дегенеративных заболеваний сетчатки с помощью генной терапии и протезов [57]. Успешно развивается наномедицина в области биопрепаратов (устройства для доставки медикаментов, открытие

новых лекарств), имплантируемых материалов (конструкции для регенерации тканей, разрушающиеся биоматериалы), имплантируемых устройств (мониторы ВГД, дренажные клапаны при глаукоме) и средств диагностики (генетическое тестирование, обработка изображений) [58]. Ожидается, что нанотехнологии приведут к развитию регенеративной медицины (замещение и улучшение состояния клеток, тканей и органов) [12, 28], сверхвысокому разрешению изображения тканей *in vivo*, микросенсоров и приборов обратной связи, приборов для искусственного зрения [57]. Имеющиеся на сегодняшний день препятствия для использования нанотехнологий во всем мире состоят в необходимости обеспечения безопасных методов производства и ликвидации нежелательных биологических последствий использования наноматериалов. При преодолении этих препятствий развитие данной отрасли может способствовать получению революционных препаратов для лечения глазных заболеваний.

Таким образом, последние достижения в исследовании патогенеза наследственных дегенераций сетчатки, ДР, ВМД, глаукомы и других социально значимых офтальмопатологий, результаты генетических исследований и новые способы лечения, протестированные на клеточных и животных моделях, улучшили наше понимание патофизиологии наследственных и дегенеративных заболеваний глаз и привели к развитию потенциальных стратегий для лечения этих состояний в ближайшем будущем.

Литература

- Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина, 2003. 400 с.
- Гундорова Р.А., Ченцова Е.В., Купрашвили И.Т. и др. Влияние ксенотрансплантации мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на восстановление структурной организации и функциональной активности сетчатки при ее повреждении // Вестн. офтальмол. 2008. Т. 124, № 3. С. 14–18.
- Зуева М.В., Цапенко И.В., Киселева О.А. и др. Изменение функции ганглиозных клеток сетчатки при глаукомной оптической нейропатии, ретробульбарном неврите и рассеянном склерозе // Матер. XIII научно-практ. нейроофтальмологической конф. М.: «Триада». 2012. С. 22–23.
- Зуева М.В., Цапенко И.В., Ченцова Е.В. и др. Трансплантация нейральных стволовых клеток защищает функцию мюллеровской глии и оп-биполярных клеток сетчатки кролика при каинатной ретинопатии // Сенсорные системы. 2004. Т. 18, № 4. С. 296–304.
- Киселев С.Л., Лагарькова М.А. Эмбриональные стволовые клетки человека. Природа. 2006. № 10. <http://cbio.ru/page/43/id/2932/>, «Коммерческая биотехнология».
- Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Функциональная диагностика ретинальной ишемии. Сообщение 1. Реакция клеток Мюллера на ранних стадиях диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 2004. № 6. С. 11–13.
- Репин В.С., Ржанинова А.А., Шамяков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М. 2002. 225 с.
- Ченцова Е.В., Купрашвили И.Т., Зуева М.В. и др. Влияние трансплантации нейральных стволовых/прогениторных клеток из обонятельного эпителия на функциональную активность сетчатки после моделирования ишемии // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007. Т. 2, № 4. С. 47–51.
- Шамишинова А.М., Зуева М.В., Залетаев Д.В. и др. Современная молекулярная генетика и наследственные дистрофии сетчатки // Клиническая офтальмология (б-ка МРЖ). 2001. № 4. С. 142–147.
- Шамишинова А.М., Казарян М.А., Аракелян М.А., Рогова С.Ю. Осцилляторные потенциалы при оптической нейропатии и артериальной гипертензии // Офтальмология. 2006. Т. 3, № 4. С. 61–66.
- Технологическая Платформа «Медицина будущего». 2012, <http://tp-medfuture.ru/index.php/ru/krupnye-proekty>
- Abeliovich A., Doege C.A. Reprogramming Therapeutics: iPS Cell Prospects for Neurodegenerative Disease // Neuron. 2009. V. 61, N 3. P. 337–339.
- Astrid G., Jayaram H. Regulatory and pathogenic roles of Muller glial cells in retinal neovascular processes and their potential for retinal regeneration // In: Hammes H.-P., Porta M. (eds): Experimental approaches to diabetic retinopathy. Front Diabetes. Basel: Karger. 2010. V. 20. P. 98–108.
- Baker P.S., Brown G.C. Stem-cell therapy in retinal disease // Curr. Opin. Ophthalmol. 2009. V. 20. P. 175–181.
- Bidinost C., Hernandez N., Edward D.P. et al. Of mice and men: tyrosinase modification of congenital glaucoma in mice but not in humans // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47, N 4. P. 1486–1490.
- Campochiaro P.A. Potential applications for RNAi to probe pathogenesis and develop new treatments for ocular disorders // Gene Therapy. 2006. V. 13, N 6. P. 559–562.
- Davuluri G., Espina V., Petricoin E.F. et al. Activated VEGF receptor shed into the vitreous in eyes with wet AMD: A new class of biomarkers in the vitreous with potential for predicting the treatment timing and monitoring response // Arch. Ophthalmol. 2009. V. 127, N 5. P. 613–621.
- Ecker S., Hines J.C., Pfahler S.M., Glaser B.M. Aqueous cytokine and growth factor levels do not reliably reflect those levels found in the vitreous // Mol. Vis. 2011. V. 7. P. 2856–2863.
- Enzmann V., Yalcu E., Kaplan H.J., Ildstad S.T. Stem cells as tools in regenerative therapy for retinal degeneration // Arch. Ophthalmol. 2009. V. 127, N 4. P. 563–571.
- Fan B.J., Wang D.Y., Lam D.S. et al. Gene mapping for primary open angle glaucoma // Clin. Biochem. 2006. V. 39, N 3. P. 249–258.
- Funatsu H., Yamashita T., Yamashita H. Vitreous fluid biomarkers // Adv. Clin. Chem. 2006. V. 42. P. 111–166.
- Garcia-Frigola C., Carreres M.I., Veger C., Herrera E. Gene delivery into mouse retinal ganglion cells by in utero electroporation // BMC Dev. Biol. 2007. V. 7. P. 103.
- Gunaseeli I., Doss M.X., Antzelevitch C. et al. Induced pluripotent stem cells as a model for accelerated patient- and disease-specific drug discovery // Cur. Med. Chemistry. 2010. V. 17. P. 759–766.
- Hammann C., Lilley D.M.J. Folding and activity of the hammerhead ribozyme // Chem. Bio. Chem. 2002. V. 3, N 8. P. 690–700.
- Han Z., Conley S.M., Makkia R.S. et al. DNA nanoparticle-mediated ABCA4 delivery rescues Stargardt dystrophy in mice // J. Clin. Invest. 2012. V. 122, N 9. P. 3221–3226.
- Hauswirth W.W., Aleman T.S., Kaushal S. et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial // Human Gene Therapy. 2008. V. 19, N 10. P. 979–990.
- Hood D.C., Greenstein V.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma // Prog. Retin. Eye Res. 2003. V. 22, N 2. P. 201–251.
- Karl M.O., Reh T.A. Regenerative medicine for retinal diseases: Activating endogenous repair mechanisms // Trends Mol. Med. 2010. V. 16. P. 193–202.
- Kermt M., Neubauer A.S., Eibl K.H. et al. Minocycline is cytoprotective in human trabecular meshwork cells and optic nerve head astrocytes by increasing expression of XIAP, survivin, and Bcl-2 // Clin. Ophthalmol. 2010. V. 2010. N 4. P. 591–604.
- Koilkonda R.D., Guy J. Leber's hereditary optic neuropathy-gene therapy: from benchtop to bedside // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 179412, 16 p.
- Kubo F., Nakagawa S. Wnt signaling in retinal stem cells and regeneration // Dev. Growth Differ. 2008. V. 50, N 4. P. 245–251.
- Jones B.W., Kondo M., Terasaki H. et al. Retinal remodeling // Jap. J. Ophthalmol. 2012. V. 56. P. 289–306.
- Li Y., Tao W., Luo L. et al. CNTF induces regeneration of cone outer segments in a rat model of retinal degeneration // PLoS ONE. 2010. V. 5, N 3, article no. e9495.
- MacDonald I.M., Naash M.I., Ayyagari R. Retinal degenerations: genetics, mechanisms, and therapies // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 764873, 2 p.
- Maguire A.M., High K.A., Auricchio A. et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial // The Lancet. 2009. V. 374, N 9701. P. 1597–1605.
- Margolis D.J., Detwiler P.B. Cellular origin of spontaneous ganglion cell spike activity in animal models of retinitis pigmentosa // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 507037, 6 p.
- Mocko J.A., Kim M., Faulkner A.E. et al. Effects of subretinal electrical stimulation in Mer-KO Mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. V. 52. P. 4223–4230.

38. Nakamura M. New insights into the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy and refinement of the objective assessment of its functional damage // Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2012. V. 116, N 3. P. 298–344.
39. Nakazawa M. Effects of calcium ion, calpains, and calcium channel blockers on retinitis pigmentosa // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 292040, 7 p.
40. National Plan for Eye and Vision Research. Retinal Diseases Program, 2004. P. 4–9, http://www.nei.nih.gov/strategicplanning/np_retinal.asp
41. Nirenberg S., Pandarinath C. Retinal prosthetic strategy with the capacity to restore normal vision // PNAS. 2012; V. 109, N. 37. P. 15012–15017.
42. Noma H., Funatsu H., Mimura T. et al. Aqueous humor levels of vasoactive molecules correlate with vitreous levels and macular edema in central vein occlusion // Eur. J. Ophthalmol. 2010. V. 20. P. 402–409.
43. Notch E.G., Shaw J.R., Coutermarsh B.A. et al. Morpholino gene knockdown in adult *Fundulus heteroclitus*: Role of SGK1 in seawater acclimation // PLoS ONE. 2011. V. 6, N 1. e29462.
44. Otani A., Kinder K., Ewalt K. et al. Bone marrow–derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis // Nature Medicine. 2002. V. 8. P. 1004–1010.
45. Ozawa Y., Kurihara T., Tsubota K., Okano H. Regulation of posttranscriptional modification as a possible therapeutic approach for retinal neuroprotection // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 506137, 8 p.
46. Pfahler S.M., Brandford A.N., Glaser B.M. A prospective study of in-office diagnostic vitreous sampling in patient with vitreoretinal pathology // Retina. 2009. V. 29. P. 1032–1035.
47. Smith S.O. Structure and activation of the visual pigment rhodopsin // Ann. Rev. Biophysics. 2010. V. 39. P. 309–328.
48. Stasheff S.F., Shankar M., Michael P. Andrews M.P. Developmental time course distinguishes changes in spontaneous and light-evoked retinal ganglion cell activity in rd1 and rd10 mice // Neurophysiol. 2011. V. 105. P. 3002–3009.
49. Sullivan J.M., Yau E.H., Kolniak T.A. et al. Variables and strategies in development of therapeutic post-transcriptional gene silencing agents // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 531380, 31 p.
50. Trakhtenberg E.F., Goldberg J.L. Immunology. Neuroimmune communication // Science (N.Y.). 2011. V. 334, N 6052. P. 47–48.
51. Vasilou V., Gonzalez F.J. Role of CYP1B1 in glaucoma // Ann. Rev. Pharm. Toxicol. 2008. V. 48. P. 333–358.
52. Vision research: needs, gaps, opportunities, 2012, <http://www.nei.nih.gov/strategicplanning>
53. Vithana E.N., Khor C.-C., Qiao C. et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma // Nat. Genet. 2012. V. 44, N 10. P. 1142–1146.
54. West E.L., Gonzalez-Cordero A., Hippert C. et al. Defining the integration capacity of embryonic stem cell-derived photoreceptor precursors // Stem Cells. 2012. V. 30, N 7. P. 1424–1435.
55. Won J., Shi L.Y., Hicks W. et al. Mouse model resources for vision research // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 391384, 12 p.
56. You X.J., Gu P., Wang J. et al. Efficient transduction of feline progenitor cells for delivery of glial cell-derived neurotrophic factor using a feline immunodeficiency virus-based lentiviral construction // J. Ophthalmol. 2011. V. 2011, Article ID 378965, 11 p.
57. Zarbin M.A., Montemagno C., Leary J.F., Ritch R. Nanomedicine for the treatment of retinal and optic nerve diseases // Curr. Opin. Pharmacol. 2013. V. 13, N 1. P. 134–148.
58. Zarbin M.A., Montemagno C., Leary J.F., Ritch R. Nanomedicine in ophthalmology: the new frontier // Amer. J. Ophthalmol. 2010. V. 150, N 2. P. 144–162.
59. Zhou D., Mital D.P., Srinivasan S., Haque S. Risk factors for open angle glaucoma - analyses using logistic regression // Int. J. Medical Engineering and Informatics. 2011. V. 3. P. 203–222.
60. Zhou L., Wang W., Liu Y. et al. Differentiation of induced pluripotent stem cells of swine into rod photoreceptors and their integration into the retina // Stem Cells. 2011. V. 29, N 6. P. 972–980.

Breakthrough Technologies in Ophthalmology: Fundamental Sciences Helping to Solve the Problems of Retinal and Optic Nerve Pathologies

V.V. Neroev, M.V. Zueva, L.A. Katargina

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

Breakthrough technologies, which bring about a drastic change in state-of-the-art medicine, develop at the intersection of medical science and related fields of knowledge. Basic research triggers promising innovations that are capable of making a significant contribution to the solution of socially important problems in ophthalmology: understanding the pathogenesis, enabling effective prophylaxis and treatment of age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinitis pigmentosa, glaucoma, the pathophysiology of aging and neurodegenerative diseases. The review gives an outline of the most outstanding achievements in fundamental sciences of the recent decades that have greatly contributed to the efficiency of diagnostics, treatment strategies and prevention of socially significant diseases of the retina and optic nerve. The paper is focused on the role of animal models of eye diseases in the studies of pathophysiology, the development of new therapeutic strategies, such as gene therapy, stem cell therapy, the neuroprotective agents, retinal implants, and others.

Key words: breakthrough technologies, basic research, pathogenesis, retinal and optic nerve diseases, gene therapy, stem cells strategy, neuroprotective therapy, retinal implants, nanotechnology.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:4–8

Сравнительный анализ биомеханических свойств глаза и морфометрических параметров диска зрительного нерва в условиях дозированной вакуум-компрессионной нагрузки при первичной открытоугольной глаукоме

С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, Л.Л. Арутюнян, Н.П. Чигованина

Глазной центр «Восток — Прозрение», Москва

Оценена диагностическая значимость изменений корнеального гистерезиса (КГ) и параметров диска зрительного нерва (ДЗН) при дозированной вакуум-компрессионной нагрузке у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Обследованы 40 больных (53 глаза) с подозрением на глаукому и верифицированным диагнозом ПОУГ. Дозированное повышение внутриглазного давления (ВГД) достигалось с помощью накладываемой на глаз чашечки-присоски. Повышение ВГД регулировалось изменением уровня вакуума в системе и контролировалось аппланационной тонометрией с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (ORA). Определяли структурные изменения ДЗН методом оптической когерентной томографии до и во время вакуумной нагрузки. Обследование пациентов с подозрением на глаукому показало, что у 5 пациентов (7 глаз) при дозированном повышении ВГД увеличилась площадь ДЗН и нейроретинального пояска, экскавация ДЗН заметно уплощалась. Значение КГ при повышении ВГД уменьшалось до 6,4 мм рт. ст., а при дальнейшем повышении нагрузки увеличивалось до 9,3 мм рт. ст. У 7 пациентов (12 глаз) площадь ДЗН почти не изменилась, а площадь нейроретинального пояска, наоборот, уменьшилась. В этой подгруппе отмечается уменьшение КГ до 7,9 мм рт. ст., а при дальнейшем увеличении нагрузки — до 5,6 мм рт. ст. Таким образом, изменения КГ и параметров ДЗН при дозированном подъеме ВГД могут иметь диагностическую значимость у лиц с подозрением на глаукому.

Ключевые слова: вакуум-компрессионная нагрузка, глаукома, корнеальный гистерезис, параметры ДЗН.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:9–15

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии. ПОУГ до сих пор занимает лидирующее место среди главных причин неустраняемой слепоты. Последние исследования, проведенные специалистами из университета Джонса Хопкинса (США), свидетельствуют о том, что центральную роль в патогенезе глаукомы могут играть биомеханические факторы. По мнению Н.А. Quigley (программное сообщение на конгрессе EGS-2012), терапия глаукомы должна быть на-

правлена на изменение биомеханических свойств склеры, что может предотвратить развитие и прогрессирование заболевания. Первые шаги в этом направлении уже сделаны в отечественной практике с применением быстро интегрирующегося коллагена для уменьшения механических напряжений в перипапиллярной зоне склеры у больных с далеко зашедшей глаукомой [1, 2].

Длительная механическая деформация коллагеновых структур решетчатой мембраны склеры во многом обуславливает глаукомную экскавацию

зрительного нерва. Однако значительные деформации структур диска и нервных тканей менее существенно зависят от непосредственного действия внутриглазного давления (ВГД) на внутреннюю поверхность диска, чем от опосредованного воздействия офтальмотонуса на склеру. В связи с этим индивидуальные вариации механических свойств склеры могут быть факторами риска развития глаукомы, а нарушения этих свойств могут обуславливать тяжесть развивающегося патологического процесса [7]. Распределение механических напряжений в роговице во многом формируется в зависимости от соотношения ее биомеханических параметров с соответствующими параметрами сопряженной с роговицей склеральной оболочки глаза [8].

Представление о механическом повреждении структур зрительного нерва при повышении ВГД при глаукоме привело к появлению нагрузочных проб, основанных на создании искусственной гипертензии и сравнении исходных параметров с полученными в ходе такой нагрузки. Уже более 30 лет в клинической практике применяется вакуум-периметрическая проба В.В. Волкова [6]. В развитие этого направления Ю.С. Астаховым и Н.Ю. Далем в 1998 г. создан вакуум-компрессионный автоматизированный тест (ВКАТ) [4]. Герметичная очковая оправа заменена на чашечку-присоску. Это позволило контролировать уровень ВГД во время нагрузки (в момент компрессии возможна аппланационная тонометрия по Гольдману) и наблюдать за глазным дном при дозированном повышении ВГД [4, 5]. Результаты проб, основанные на регистрации периметрических или кампиметрических данных, в той или иной мере носят субъективный характер, так как зависят от показаний обследуемых. Впервые Н.В. Морозова с соавт. в 1999 г. предложила в качестве модификации вакуум-компрессионную пробу с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов [9]. Такой вариант пробы позволяет получать более объективные данные. Интересное исследование провели С. Leydolt и соавт. в 2008 г. Они определили изменение переднезадней оси глаза (ПЗО) и глубины передней камеры в результате механического повышения давления в естественных условиях. Биометрические измерения проводили с помощью лазерной интерферометрии. В результате повышения ВГД на 10 и 20 мм рт. ст. ПЗО увеличилась на 0,23 и 0,39 мм соответственно. После механической окулокомпрессии ВГД уменьшилось на 5,1 мм рт. ст. и, соответственно, уменьшилась ПЗО на 0,7 мм, т. е. наблюдалась значимая корреляция между этими параметрами. Глубина передней камеры при повышении ВГД не изменялась, но при уменьшении давления увеличивалась на 0,3 мм [10]. Таким образом, накопленные данные говорят о возможности использования компрессионных проб для диагностики глаукомы и для прижизненного изучения биомеханических

особенностей глаз, пораженных глаукомой. Можно предположить, что правильная оценка изменений параметров диска зрительного нерва (ДЗН) и биомеханики глаза на фоне компрессионной гипертензии может иметь диагностическую значимость у лиц с подозрением на глаукому. Сведения об особенностях деформаций в области ДЗН при компрессионной нагрузке могут расширить наши представления о механизмах развития экскавации ДЗН и позволят обосновать некоторые новые методы ее лечения.

ЦЕЛЬ исследования — оценить диагностическую значимость изменений значений корнеального гистерезиса и параметров ДЗН при дозированной вакуум-компрессионной нагрузке у пациентов с глаукомой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 40 больных (53 глаза) в возрасте от 51 до 80 лет: с подозрением на глаукому — 19 глаз, с верифицированным диагнозом ПОУГ — 12 глаз, с ПОУГ после проведения периневральной склеропластики (ПС) материалом «Ксенопласт» — 11 глаз. Для сравнения полученных параметров была сформирована контрольная группа пациентов (11 глаз) той же возрастной категории без офтальмопатологии.

В группу больных с подозрением на глаукому вошли лица, имеющие в анамнезе эпизоды повышения ВГД без офтальмоскопических изменений ДЗН и полей зрения.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, тонографию, периметрию. Из сопутствующей офтальмопатологии отмечались начальная стадия катаракты, аметропия в пределах 3 дптр, из соматических заболеваний — гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, остеохондроз. Критериями исключения из исследования были другие офтальмопатологии и общесоматические заболевания.

При проведении исследования дозированное повышение ВГД достигалось с помощью накладываемой на глаз чашечки-присоски, соединенной трубкой с вакуумным насосом. Для этого применяли индикатор вакуум-компрессионного теста (СКТБ офтальмологического приборостроения «Оптимед», Россия). Все исследования проводили на двух уровнях вакуума (уменьшение давления в системе относительно атмосферного создавалось на 60 и 80 мм рт. ст.). ВГД контролировали с помощью аппланационного тонометра (ORA, Reichert, США), при этом регистрировали как исходные значения корнеального гистерезиса (КГ) и фактора резистентности роговицы (ФРР), так и значения этих параметров на разных уровнях нагрузки. Измерение ВГД включало в себя регистрацию ВГД по Гольдману (ВГДг) и так называемого роговично-компенсированного давления (ВГДрк). Структурные

изменения ДЗН в ходе компрессионных нагрузок фиксировали методом оптической когерентной томографии (ОКТ, Stratus, Karl Zeiss, ФРГ).

Статистическую обработку данных проводили с применением методов непараметрической статистики, так как распределение значений параметров, проверенное по методу Колмогорова — Смирнова, не являлось гауссовским (нормальным). При этом рассчитывали средние значения, стандартное отклонение, стандартную ошибку, медиану, 25-й и 75-й процентиля. Проводили непараметрический сравнительный анализ независимых групп ANOVA по критериям Манна — Уитни и Крускала — Уоллиса с использованием лицензионного программного пакета Statistica 6.0, StatSoft, inc.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медианы и процентиля ВГД и биомеханических параметров до и на фоне нагрузок в обследуемых группах представлены в таблице.

Данные таблицы показывают, что исходное ВГД у пациентов основных и контрольной групп было практически одинаковым ($p > 0,05$). На фоне полученных нагрузок ВГД во всех группах соответственно увеличивается. Однако наблюдается абсолютно разная тенденция изменений значений КГ.

В контрольной группе (норма) при первичной нагрузке в вакуумной системе до -60 мм рт. ст. наблю-

дается снижение значений КГ до $7,3 \pm 1,4$ мм рт. ст., а при повышении нагрузки — увеличение до $9,4 \pm 1,5$ мм рт.ст. Обследование ДЗН на ОКТ выявило увеличение площади диска на $0,73 \pm 1,8$ мм², уплощение экскавации и увеличение нейроретинального пояса на $0,51 \pm 2,6$ мм² (рис. 1).

В группе больных с ПОУГ получены следующие данные: среднее значение КГ до нагрузки составило $9,1 \pm 2,4$ мм рт. ст. При уровнях вакуума -60 и -80 мм рт. ст. значения КГ уменьшались в первом случае до $6,7 \pm 1,8$ мм рт. ст., во втором — до $4,9 \pm 1,7$ мм рт. ст. Обследование на ОКТ выявило недостоверное уменьшение площади диска на $0,05 \pm 0,7$ мм², углубление экскавации и уменьшение площади нейроретинального пояса — на $0,29 \pm 2,4$ мм² (рис. 2).

В группе пациентов с ПОУГ и с ПС были получены следующие данные: среднее значение КГ до нагрузки составило $8,3 \pm 1,4$ мм рт. ст. При уровнях вакуума в системе -60 и -80 мм рт. ст. значение КГ в первом случае почти не изменилось и составило $8,4 \pm 1,8$ мм рт. ст., во втором снизилось до $5,7 \pm 1,7$ мм рт. ст. Обследование на ОКТ выявило незначительное увеличение площади диска — на $0,15 \pm 0,8$ мм², уменьшение объема и площади экскавации, увеличение площади нейроретинального пояса на $0,31 \pm 2,2$ мм² (рис. 3).

Проведенное обследование в группе с подозрением на глаукому показало, что у 5 пациентов

Таблица. Значения ВГД и биомеханических параметров в разных группах до и на фоне нагрузок

Группы		Показатели, медиана (процентиль Q25–Q75)			
		ВГДг, мм рт. ст.	ВГДрк, мм рт. ст.	КГ, мм рт. ст.	ФРР, мм рт. ст.
Норма	До нагрузки	18,9 (16,5–20,6)	19,1 (18,5–20,3)	11,0 (8,6–11,8)	12,3 (9,1–11,6)
	При нагрузке -60 мм рт. ст.	25,7 (23,3–27,4)	27,3 (26,4–28,2)	7,3 (4,9–8,1)	11,7 (8,5–11,0)
	При нагрузке -80 мм рт. ст.	30,3 (27,9–32,0)	34,5 (33,9–35,7)	9,4 (7,0–10,2)	15,8 (12,6–15,1)
Подозрение на глаукому	До нагрузки	20,1 (15,8–23,6)	20,4 (18,0–25,8)	10,4 (7,8–10,8)	11,8 (8,4–12,5)
	При нагрузке -60 мм рт. ст.	27,3 (23,0–30,8)	28,9 (26,5–34,3)	7,3 (4,7–7,7)	10,9 (7,5–11,6)
	При нагрузке -80 мм рт. ст.	34,2 (29,9–37,7)	35,0 (32,6–40,4)	7,2 (4,6–7,6)	12,9 (9,5–13,6)
ПОУГ	До нагрузки	18,6 (15,4–21,5)	20,3 (15,8–21,6)	9,1 (8,2–10,3)	10,6 (9,4–11,6)
	При нагрузке -60 мм рт. ст.	28,4 (23,6–29,7)	31,1 (26,6–32,4)	6,7 (5,8–7,8)	11,1 (9,9–12,1)
	При нагрузке -80 мм рт. ст.	33,1 (27,9–36,1)	35,7 (31,2–37,0)	4,9 (4,0–6,1)	12,1 (10,9–13,1)
ПОУГ с ПС	До нагрузки	12,5 (10,1–14,9)	15,5 (12,8–16,7)	8,3 (7,2–9,0)	7,2 (6,6–7,8)
	При нагрузке -60 мм рт. ст.	18,6 (15,4–21,7)	21,1 (17,9–24,4)	8,4 (7,8–8,9)	9,1 (8,7–9,5)
	При нагрузке -80 мм рт. ст.	21,5 (18,9–24,4)	26,7 (23,2–29,0)	5,7 (5,3–6,1)	6,9 (6,4–7,3)

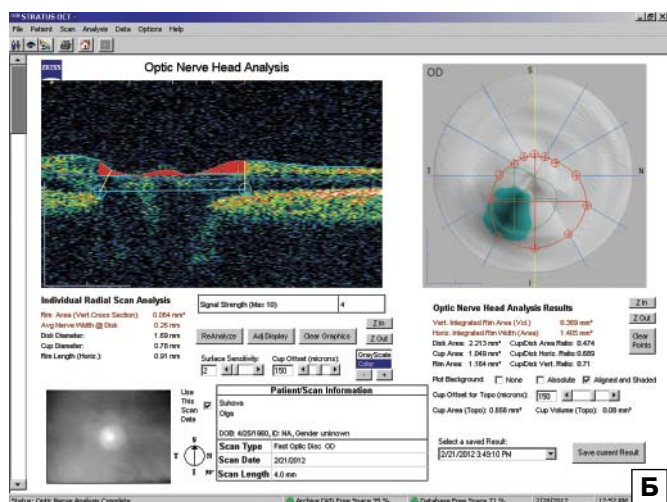
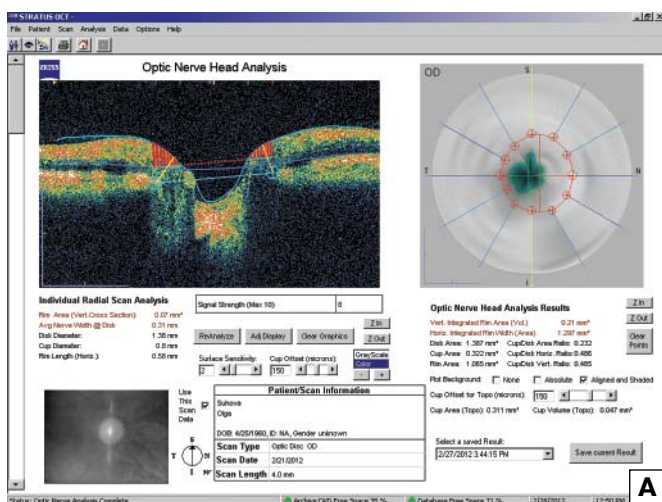


Рис. 1. Когерентная томография ДЗН пациентки С. без офтальмопатологии. А – до вакуум-компрессионной нагрузки; Б – на фоне вакуум-компрессионной нагрузки (–80 мм рт. ст.).

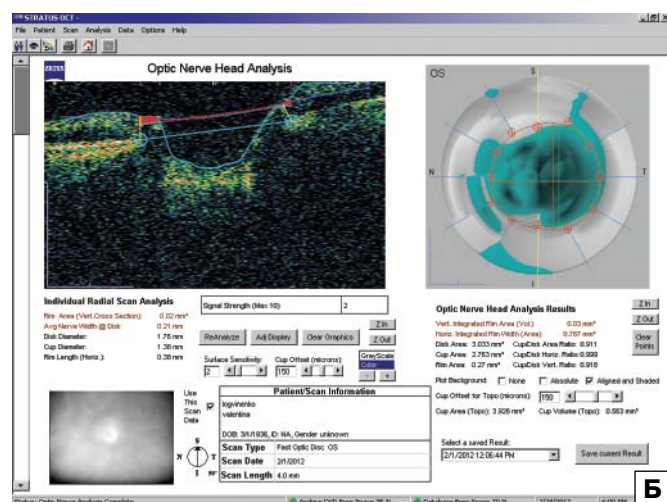
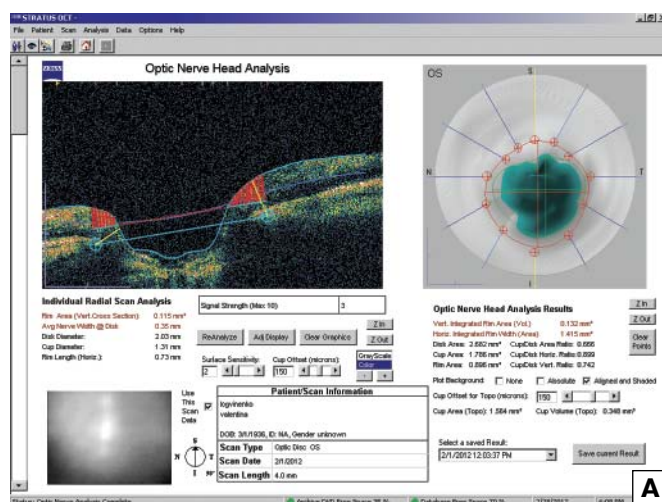


Рис. 2. Когерентная томография ДЗН пациентки Л. со IIa стадией ПОУГ. А – до вакуум-компрессионной нагрузки; Б – на фоне вакуум-компрессионной нагрузки (–80 мм рт. ст.).

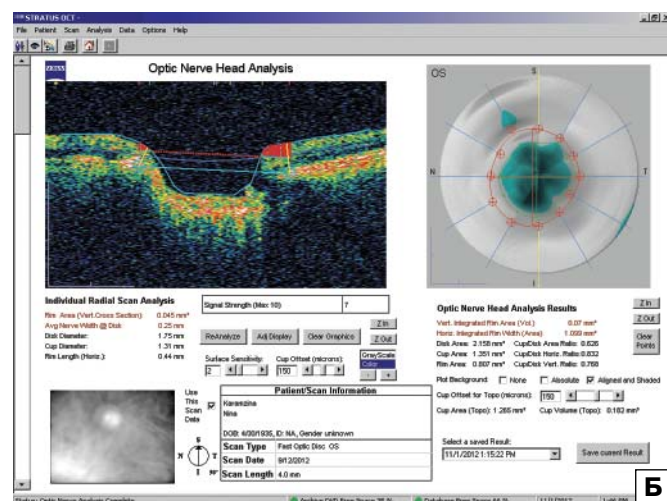
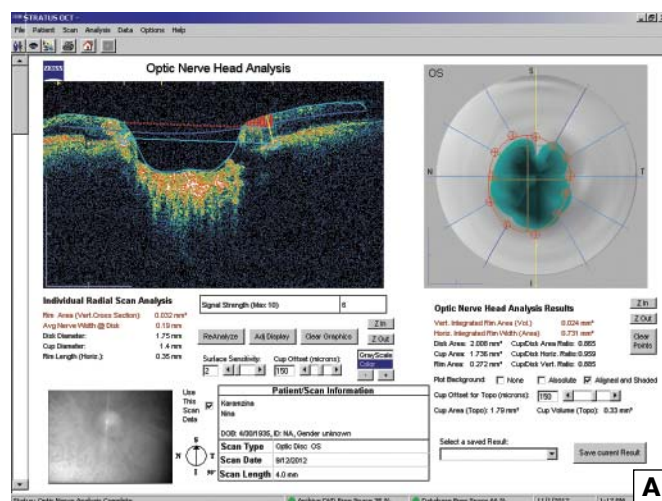


Рис. 3. Когерентная томография ДЗН пациентки К. с IIIa стадией ПОУГ с ПС. А – до вакуум-компрессионной нагрузки; Б – на фоне вакуум-компрессионной нагрузки (–80 мм рт. ст.).

(7 глаз) при дозированном повышении ВГД площадь ДЗН увеличилась в среднем на $0,73 \pm 2,0 \text{ мм}^2$ и, соответственно, увеличилась площадь нейроретинального пояса в среднем на $0,39 \pm 1,9 \text{ мм}^2$. При этом экскавация ДЗН заметно уплощалась (рис. 4).

У 7 пациентов (12 глаз) площадь ДЗН увеличилась в среднем на $0,17 \pm 0,9 \text{ мм}^2$, а площадь нейроретинального пояса, наоборот, уменьшилась в среднем на $0,11 \pm 2,1 \text{ мм}^2$ (рис. 5).

Изменение значений КГ коррелировало с параметрами ДЗН. Так, у первой части пациентов значения КГ при повышении ВГД на 5–6 мм рт. ст. уменьшались до $6,4 \pm 1,4 \text{ мм рт. ст.}$, а при дальнейшем увеличении ВГД на 10 мм рт. ст. и более значения КГ увеличились до $9,3 \pm 1,1 \text{ мм рт. ст.}$ (рис. 6, А). У второй же части пациентов отмечается уменьшение КГ до $7,9 \pm 1,7 \text{ мм рт. ст.}$, а затем до $5,6 \pm 1,4 \text{ мм рт. ст.}$ (рис. 6, Б).

Значения КГ на фоне вакуум-компрессионной нагрузки в системе -80 мм рт. ст. достоверно отличаются в подгруппах с подозрением на глаукому ($p < 0,03$, достоверность различий определена по U-критерию Манна – Уитни). Таким образом, в группе пациентов с подозрением на глаукому отмечаются две совершенно разные картины ответа на механическую нагрузку. В подгруппе пациентов, у которых КГ в ходе компрессионной нагрузки вел себя, как у пациентов контрольной группы, мы предполагаем меньшую вероятность развития глаукомы (рис. 6, А). Подгруппу, в которой КГ изменялся в процессе компрессии, как у пациентов с установленным диагнозом «глаукома», мы оставили в категории «подозрение на глаукому» для дальнейшего динамического обследования (рис. 4, Б). Возможно, это объясняется тем, что возникновение

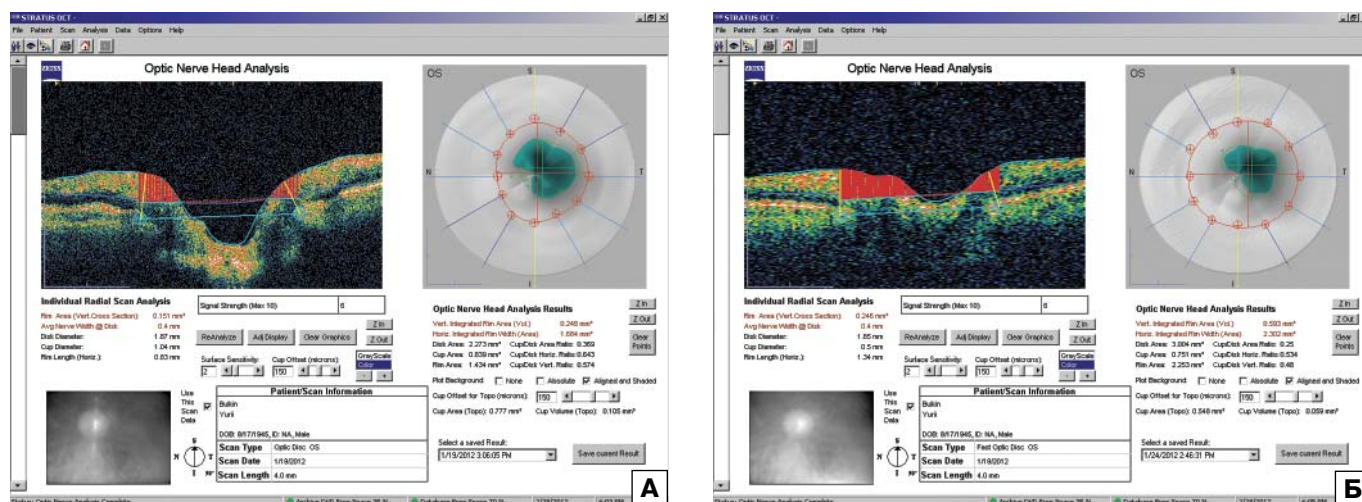


Рис. 4. Когерентная томография ДЗН пациента П. с подозрением на глаукому (без дальнейшего подтверждения диагноза). А – до вакуум-компрессионной нагрузки; Б – на фоне вакуум-компрессионной нагрузки (-80 мм рт. ст.).

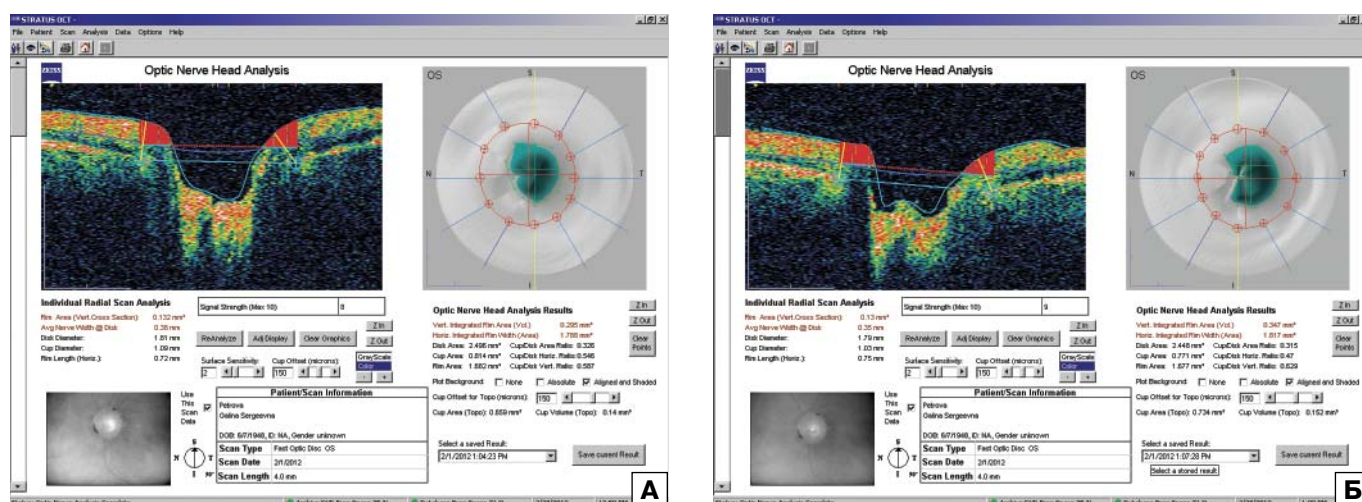


Рис. 5. Когерентная томография ДЗН пациента П. с подозрением на глаукому (с дальнейшим подтверждением диагноза). А – до вакуум-компрессионной нагрузки; Б – на фоне вакуум-компрессионной нагрузки (-80 мм рт. ст.).

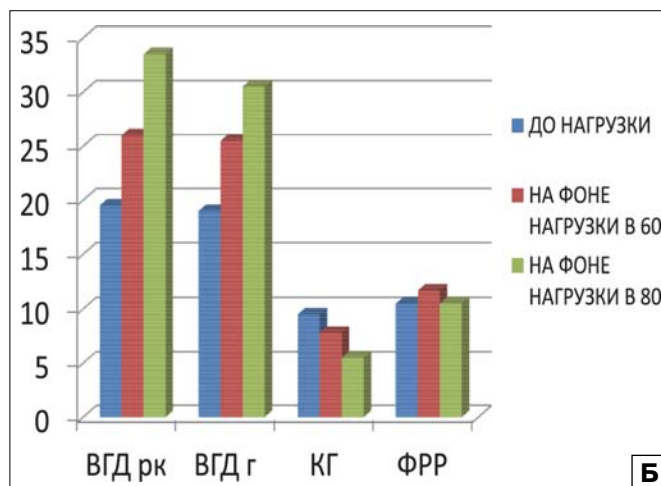
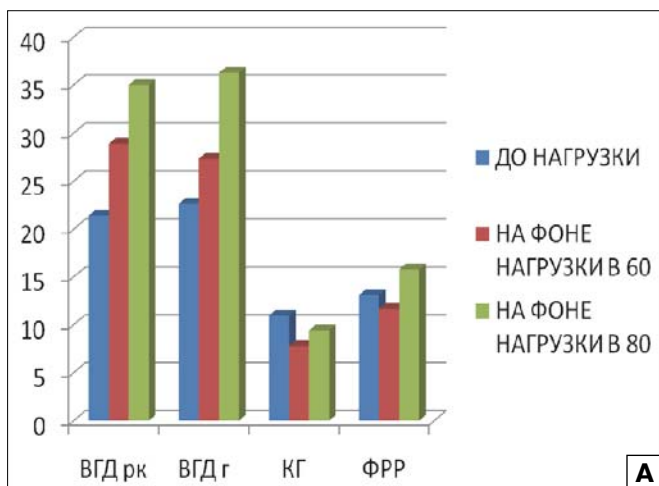


Рис. 6. Биомеханические параметры в группе пациентов с подозрением на глаукому. А – подгруппа без подтверждения диагноза; Б – подгруппа с подтверждением диагноза.

глаукомной оптической нейропатии (ГОН) связано с развитием эластоа резетчатой пластины [12]. Так, в своих работах J.D. Рена и соавт. выявили первичное нарушение синтеза эластина в ламинарных астроцитах при хронической экспериментальной ГОН [11]. Наиболее интересным фактом, полученным в результате настоящей работы, который мы хотели бы отметить, является то, что в нормальных глазах при компрессионной нагрузке отмечается растяжение оболочек и за счет этого уплощение ДЗН. Поэтому мы предполагаем, что в случае внутриглазной гипертензии пусковым моментом развития экскавации является увеличение растягивающих напряжений в области ДЗН. В результате растяжения ДЗН уменьшается его механическая устойчивость к градиенту давления между полостью глаза и тканевым блоком зрительного нерва. Как следствие, ДЗН со временем, при участии сопутствующих глаукоме патологических факторов, теряет способность противостоять градиенту давления, и в итоге развивается глаукоматозная экскавация. В группе пациентов с ПОУГ и с ПС задний отрезок глаза благодаря укреплению материалом «Ксенопласт» получает возможность противостоять градиенту давления и механическим деформациям. Однако в результате перераспределения нагрузок растягивающее напряжение увеличивается в переднем отрезке. Этим, возможно, объясняется изначально низкое значение КГ в этой группе и отсутствие динамики показателя при средних нагрузках.

ВЫВОДЫ

1. ОКТ позволяет оценить изменения ДЗН при вакуум-компрессионной нагрузке.

2. При увеличении ВГД в ходе вакуум-компрессионной пробы в нормальных глазах экскавация ДЗН уплощается, в глаукомных глазах углубляется.

3. Регистрируется обратная тенденция изменений КГ при увеличении вакуумной нагрузки в контрольной группе и группе с ПОУГ.

4. Изменения КГ и параметров ДЗН при дозированной нагрузке ВГД могут иметь диагностическую значимость у лиц с подозрением на глаукому.

Литература

1. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Ивонин Д.В. и др. Периневральная склеропластика при глаукоме. Часть 1. Моделирование механических нагрузок в области диска зрительного нерва для оптимизации этого типа операций // Глаукома. 2010. № 4. С. 40–45.
2. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. и др. Клинические результаты периневральной склеропластики материалом «Ксенопласт» при хирургическом лечении глаукомы. Сообщение 3 // Глаукома. 2012. № 1. С. 38–41.
3. Арутюнян Л.Л. Роль вязко-эластических свойств глаза в определении давления цели и оценке развития глаукоматозного процесса. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2009, 24 с.
4. Астахов Ю.С., Даль Н.Ю. Вакуум-компрессионный автоматизированный тест в ранней диагностике глаукомы и первые результаты его применения // Глаукома. 2001. № 1. С. 17–20.
5. Астахов Ю.С., Даль Н.Ю., Акопов Е.Л. Оценка изменений диска зрительного нерва при вакуумно-компрессионной нагрузке при помощи Гейдельбергского ретинального томографа HRT II // Клиническая офтальмология. 2003. Т. 4, № 2. С. 70–72.
6. Волков В.В., Сухина Л.Б., Тер-Андрасов Э.Л. О применении вакуума в компрессионно-периметрической пробе при диагностике глаукомы // Вестн. офтальмологии. 1981. № 2. С. 22–25.
7. Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Данилов Н.А., Арутюнян Л.Л. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. 2011. № 6. С. 10–14.
8. Иомдина Е.Н. Механические свойства тканей глаза человека // Современные проблемы биомеханики, вып. 11. Изд-во МГУ. 2006. С. 183–200.
9. Морозова Н.В., Соколов В.О., Бутин Е.В., Захаров В.А. Оценка стабилизации глаукомы путем вакуум-компрессионной нагрузки с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов // Сборн. научн. статей юбилейной научн. конф., посв. 80-летию В.В. Волкова. С.-Пб. 2001. С. 62–63.

10. Leydolt C., Findl O., Drexler W. Effects of change in intraocular pressure on axial eye length and lens position // Eye. 2008. V. 22, N 5. P. 657–661.
11. Pena J.D., Agapova O., Gabelt B.T. et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001. V. 42, N 10. P. 2303–2314.
12. Pena J.D., Netland P.A., Vidal I. et al. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy // Exp. Eye Res. 1998. V. 67, N 5. P. 517–524.

A Comparative Analysis of Biomechanical Properties of the Eye and Morphometric Parameters of the Optic Disk in Primary Open Angle Glaucoma Measured under Dosed Vacuum Compression

S.I. Anisimov, S.Yu. Anisimova, L.L. Arutyunyan, N.P. Chigovanina

Vostok-Prozrenie Eye Center, Moscow, Russia
vostok-prozrenie@yandex.ru

Optic disk parameters and corneal hysteresis (CH) data were measured in the course of dozed vacuum compression. 40 patients (53 eyes) with suspected glaucoma and confirmed POAG were examined. During vacuum compression, dosed IOP increase was varied by applying a small sucker cap to the eye, connected to the vacuum compressor with a tube, and monitored by applanation tonometry with Ocular Response Analyser (ORA). ORA was also used to measure CH initially and at different loading levels. Structural changes of optic disk were noted by optical coherent tomography (OCT) before and after vacuum loading. During dosed IOP increase 36.8% of patients with suspected glaucoma (group I) showed an average increase of the optic disk and neuroretinal rim areas by 0.73 mm² and 0.39 mm², respectively. In 63.2% of patients with suspected glaucoma (group II) the optic disk area increased by 0.17 mm², while neuroretinal rim area dropped 0.11 mm². When IOP was increased by 5 mm Hg, CH of group I fell to 6.4 mm Hg; however, with further increase of loading which raised IOP to 10 mm Hg CH started to grow and reached the level of 9.3 mm Hg. In the same setting, CH of the patients in group II fell to 7.9 mm Hg, and later continued to fall to 5.6 mm Hg. Changes in CH and optic disk parameters during dosed elevation of IOP proper to the first pattern may be considered a diagnostic criterion for confirmed glaucoma.

Key words: glaucoma, vacuum compression, corneal hysteresis, optic disk parameters.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:9–15

Первые результаты оценки качества жизни пациентов с глаукомой в Республике Башкортостан

А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов

Кафедра офтальмологии с курсом ИПО

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

В работе представлена оценка качества жизни пациентов с подозрением на глаукому, с первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомой на основе применения анкеты VFQ-25. Проведенное анкетирование наглядно показывает различия в качестве жизни у пациентов с подозрением на глаукому, с открытоугольной и закрытоугольной глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, исследование качества жизни.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:16–19

Распространенность глаукомы в мире стремительно увеличивается. Сегодня ею страдают 2% населения земного шара в возрасте старше 40 лет. В 2010 г. в Республике Башкортостан на диспансерном учете с диагнозом глаукомы состояли 24 536 человек [2].

Как известно, в большинстве случаев болезнь протекает бессимптомно, лишь на поздних стадиях развиваются явные нарушения зрительных функций. Поэтому изучение этиопатогенеза глаукомы и разработка новых методов ее лечения остаются актуальными, несмотря на множество уже проведенных уникальных исследований.

Переход человека, считающего себя здоровым, к осознанию себя больным влечет разного рода психологические травмы. Современная медицина руководствуется комплексным подходом к оценке состояния пациента и учитывает не только объективные данные, но и субъективное восприятие самим человеком психологических, эмоциональных и социально-гигиенических аспектов его жизни. Исследование качества жизни (КЖ) пациентов — молодое направление в медицине. Доказано, что это весьма плодотворный подход, помогающий принципиально изменить взгляд на проблемы болезни и больного.

Оценке КЖ при глаукоме за последние 10 лет было посвящено меньше исследований, чем при других распространенных заболеваниях. Вообще в офтальмологии изучение КЖ пациентов вошло во

врачебную практику несколько позже, чем, например, в ревматологии или кардиологии. Между тем глаукома как причина «невидимой» инвалидности приводит к резкому ухудшению показателей КЖ, что, безусловно, связано с незаметной, бессимптомной потерей зрения. Очень важно понять, насколько болезнь повлияла на повседневную жизнь пациента [9].

При изучении КЖ пациентов с глаукомой в 82% случаев применяются анкеты-опросники. В 22% случаев они основаны на оценке зрения; иногда применяются альтернативные, нестандартные методы опроса, например, в анкету включают вопрос о готовности человека принести в жертву несколько лет своей жизни в обмен на хорошее зрение. Зачастую пациенты с глаукомой недостаточно четко понимают свое состояние, в этом случае анкета-опросник может помочь им проанализировать влияние болезни на их жизнь. Нередко ответы пациентов на вопросы анкет необъективны, например, имеет место преувеличение симптомов или, наоборот, приукрашивание своего состояния. Необходимо учитывать и то, что КЖ может существенно различаться даже при одинаковом клиническом состоянии. Наконец, КЖ может измениться со временем в результате психологической адаптации пациента к своей болезни.

По-видимому, лучшего метода оценки КЖ при глаукоме, чем анкетирование, в настоящее время нет.

Сами же анкеты существуют во многих вариантах, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки. Во многих анкетах основной упор сделан на оценку физических симптомов, но мало внимания уделено личностным и/или социальным аспектам заболевания. В исследовании Р. Severn и соавт. [16] изложены общие требования к анкетам для оценки КЖ пациентов с глаукомой: 1) простота применения в условиях клиники; 2) как можно более ограниченное применение математических расчетов при обработке анкетных данных; 3) ориентированность на получение высоковоспроизводимых данных; 4) соответствие анкеты современным принципам изучения и лечения глаукомы; 5) простые и понятные вопросы, предполагающие однозначный ответ.

Разработан целый ряд анкет для количественной оценки субъективного состояния пациентов с глаукомой [17, 19]. К ним относятся:

- анкеты общего характера, не специфичные по отношению к конкретным болезням: SF-36 [20], SIP [7];
- специфичные анкеты для оценки зрения: VF-14 [18], NEI VFQ [12], NEI VFQ-25 [13], ADVS [14];
- специфичные анкеты для глаукомы: GSS [11], COMTOL [7], GQL-15 [15], SIG [10].

Многие из этих анкет позволяют оценить влияние симптомов глаукомы на активность пациента, но не учитывают его индивидуальности как фактора его КЖ. Из перечисленных анкет наиболее широко применяется NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire), или для краткости VFQ-25. Она включает 25 вопросов, распределенных по 12 шкалам. VFQ-25 проста в применении, благодаря чему получила широкое распространение, была переведена на многие языки и сегодня лежит в основе целого ряда уникальных исследований в офтальмологии. VFQ-25 используется как специфичный опросник и считается эталоном для оценки КЖ пациентов с глаукомой [1, 3, 4, 6, 16, 21]. Некоторые отечественные и зарубежные исследователи отмечают снижение КЖ у больных с первичной открытоугольной глаукомой, которое связано с необходимостью лечиться, избегать стрессовых ситуаций, наконец, с ограничением трудовой деятельности. Значимость этих факторов у разных пациентов индивидуальна и в значительной степени зависит от особенностей личности больного, его психологического статуса [5]. У пациентов, имеющих сочетанную офтальмопатологию, например, глаукому и катаракту, КЖ имеет тенденцию к сильному снижению [3].

По мнению других исследователей, в основе снижения КЖ лежит само изменение психологического статуса в связи с болезнью [4]. Ряд авторов считают, что для возврата КЖ пациента к норме эффективное лечение глаукомы необходимо, но не-

достаточно, и в дополнение к нему нужно разрабатывать и применять комплекс психотерапевтических мероприятий [1, 3–6, 12, 16, 19].

Так или иначе, оценка КЖ пациента оказывает существенную помощь врачу, помогая взглянуть на симптомы болезни и ощущения больного как бы глазами самого больного. В последние годы число публикаций, посвященных оценке КЖ пациентов с глаукомой, динамично растет. Основную цель лечения глаукомы современная офтальмология формулирует так: сохранение качества жизни и качества зрения пациента [8].

ЦЕЛЬЮ нашего исследования явилась оценка КЖ пациентов с подозрением на глаукому (ПНГ), с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) на основе анкеты VFQ-25.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в городском офтальмологическом центре Уфы. Проведен анализ качества жизни 124 пациентов, в том числе с диагнозом ПНГ — 36 человек, средний возраст $58,3 \pm 10,6$ года (I группа); с диагнозом ПОУГ — 42 пациента, средний возраст $66,2 \pm 7,7$ года (II группа); с диагнозом ПЗУГ — 16 больных в возрасте $62,6 \pm 9,9$ года (III группа). Контрольную (IV) группу составили 30 человек, не имеющие жалоб со стороны органа зрения, их средний возраст $62,9 \pm 8,0$ года.

Было проведено анкетирование с использованием VFQ-25. Анкета позволяет оценить влияние зрительных нарушений и других симптомов глаукомы, а также субъективного компонента патологического состояния больного на его эмоциональное благополучие, социальное функционирование, профессиональную активность. Надежность, валидность, достоверность психометрических свойств VFQ-25 объективно подтверждены. Для получения и обработки анкетных данных используется стандартная 100-балльная шкала. Сбор данных проводили путем самостоятельного заполнения анкет пациентами, которым предварительно разъяснялись цели и задачи исследования. Процедура анкетирования занимала 5–8 мин. Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью программы Statistica версии 8,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анкетирование дало возможность определить влияние инвалидности по зрению и симптомов патологии органа зрения на общее состояние здоровья пациента, в частности, на его эмоциональное благополучие и социальное функционирование, связанное с ежедневной нагрузкой на глаза.

Проведенное анкетирование позволило констатировать достоверное снижение КЖ во всех группах пациентов по сравнению с контрольной группой.

Средняя сумма баллов для одного больного при теоретически возможном максимуме 1200 составила: в I группе — 847,4 балла; во II группе — 807,7; в III — 864,6 и в IV — 1041,2 балла (см. рисунок).

Показатель общего состояния здоровья в контрольной группе составил $54,6 \pm 26,1$ балла (при норме $93,3 \pm 6,6$), тогда как во всех 3 группах пациентов с глаукомой он был достоверно ниже: в I группе — $29,8 \pm 18,7$ балла ($p \leq 0,05$), во II группе — $26,7 \pm 18,6$ балла, в III — $35,9 \pm 27,3$ (см. таблицу). Низкие значения показателя общего состояния здоровья, в том числе в контрольной группе, объясняются тем, что у пожилых пациентов на первый план выходят возрастные изменения в организме, в частности, заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем.

Общая оценка зрения в контрольной группе составила $59,0 \pm 21,0$ балла, в I группе — $38,1 \pm 12,4$; во II — $36,3 \pm 15,9$; в III — $41,2 \pm 11,4$ балла. По шкале «глазная боль» очень сходные показатели, весьма

низкие по сравнению с контрольной группой, наблюдались во всех 3 группах пациентов с подозрением на глаукому и с глаукомой.

Характерная особенность больных с открытоугольной глаукомой (II группа) состоит в том, что у них наиболее высокие значения показателей «глазная боль», «ролевые ограничения» и «подвижность», но наиболее низкие — «общая оценка зрения», «зрение вдаль», «зрение вблизи», «цветное и периферическое зрение», «социальное функционирование» и «психическое здоровье».

Для пациентов с ПНГ (I группа) характерно незначительное, иногда статистически недостоверное снижение всех показателей КЖ по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о том, что люди продолжают считать себя вполне здоровыми и после установления диагноза «подозрение на глаукому», до подтверждения либо отмены этого диагноза значимых изменений КЖ у таких пациентов не происходит.

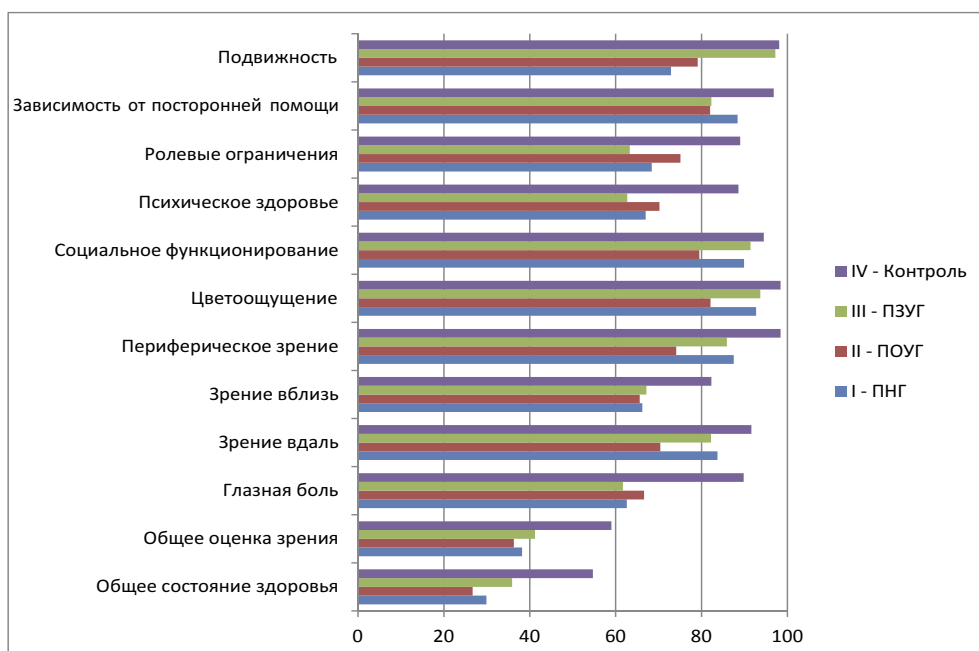


Рисунок. Показатели КЖ пациентов по шкалам (по горизонтали – баллы, по вертикали – показатели шкал анкеты).

Таблица. Результаты анкетирования пациентов с глаукомой (среднеквадратическое отклонение)

Показатели	I группа — ПНГ	II группа — ПОУГ	III группа — ПЗУГ	IV группа — контроль
Общее состояние здоровья	$29,8 \pm 18,7$	$26,7 \pm 18,6$	$35,9 \pm 27,3$	$54,6 \pm 26,1$
Общая оценка зрения	$38,1 \pm 12,4$	$36,3 \pm 16,0$	$41,2 \pm 11,4$	$59,0 \pm 21,0$
Глазная боль	$62,6 \pm 21,9$	$66,6 \pm 20,8$	$61,7 \pm 25,6$	$89,8 \pm 14,5$
Зрение вдаль	$83,7 \pm 15,4$	$70,4 \pm 25,2$	$82,2 \pm 16,6$	$91,6 \pm 8,0$
Зрение вблизи	$66,1 \pm 24,8$	$65,6 \pm 27,3$	$67,1 \pm 26,4$	$82,3 \pm 17,2$
Периферическое зрение	$87,5 \pm 16,4$	$74,1 \pm 27,6$	$85,9 \pm 18,1$	$98,4 \pm 6,2$
Цветовосприятие	$92,7 \pm 14,1$	$82,1 \pm 24,8$	$93,7 \pm 17,0$	$98,4 \pm 6,2$
Социальное функционирование	$89,9 \pm 14,8$	$79,4 \pm 24,6$	$91,4 \pm 14,9$	$94,5 \pm 12,8$
Психическое здоровье	$67,0 \pm 19,6$	$70,2 \pm 21,4$	$62,7 \pm 20,2$	$88,6 \pm 12,3$
Ролевые ограничения	$68,4 \pm 26,9$	$75,1 \pm 24,0$	$63,2 \pm 31,4$	$89,0 \pm 15,0$
Зависимость от посторонней помощи	$88,4 \pm 17,4$	$82,0 \pm 21,4$	$82,2 \pm 21,4$	$96,8 \pm 9,0$
Подвижность	$72,9 \pm 19,7$	$79,1 \pm 5,8$	$97,2 \pm 4,8$	$98,1 \pm 5,5$

У пациентов III группы (с ПЗУГ) зарегистрированы особенно низкие значения показателей «глазная боль», «психическое здоровье», «ролевые ограничения» и «зависимость от посторонней помощи».

Таким образом, диагноз глаукомы обязательно отражается на субъективной самооценке пациента. Наиболее низкие показатели психологического статуса мы наблюдали у пациентов II группы, т.е. с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома». Это объясняется тем, что начальные стадии ПОУГ протекают практически бессимптомно. Иными словами, диагноз ПОУГ нередко ставится тогда когда уже налицо значительная потеря остроты зрения и необратимость патологии, все более и более очевидная для самого пациента, серьезно влияет на его психологическое здоровье.

ВЫВОДЫ

Проведенное нами анкетирование наглядно показывает различия в качестве жизни у пациентов

с подозрением на глаукому, с открытоугольной и закрытоугольной глаукомой. Представляется очевидной необходимость разработки методов эффективной психологической терапии и их применения в дополнение к основному лечению глаукомы.

Литература

1. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. Исследование качества жизни больных // РМЖ: Клинич. офтальмол. 2003. № 3. С. 113.
2. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. и др. Анализ распространенности, заболеваемости и инвалидности вследствие глаукомы в Республике Башкортостан // Вестн. Оренб. Гос. Ун-та. 2011. № 14. С. 45–48.
3. Бойко Э.В., Сысоев В.Н., Новик А.А., Кузьмичева О.В. Качество жизни и психологический статус больных с глаукомой и катарактой // Глаукома. 2010. № 1. С. 21–25.
4. Илларионова А.Р. Исследование качества жизни у больных глаукомой // РМЖ: Клинич. Офтальмол. 2003. № 3. С. 134–137.
5. Козина Е.В. Качество жизни больных первичной открытоугольной глаукомой // Там же. С. 137–140.
6. Либман Е.С., Гальперин М.Р., Гришина Е.Е., Сенкевич Н.Ю. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных // Там же. 2002. № 3. С. 119.
7. Barber B.L., Strahlman E.R., Laibowitz R. et al. Validation of a questionnaire for comparing the tolerability of ophthalmic medication // J. Ophthalmol. 1997. V. 104. P. 334–341.
8. Fukuchi T., Yoshino T., Sawada H. et al. Progression rate of total, and upper and lower visual field defects in open-angle glaucoma patients // Clin. Ophthalmol. 2010. V. 4. P. 1315–1323.
9. Glen F.C., Crabb D.P., Garway D.F. The direction of research into visual disability and quality of life in glaucoma // BMC Ophthalmol. 2011. V. 11. P. 19.
10. Janz N.K., Wren P.A., Lichter P.R. et al. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients: the Collaborative Initial Glaucoma Treatment // Study. Ophthalmology. 2001. V. 108. P. 887–897.
11. Lee B.L., Gutierrez P., Gordon M. et al. The Glaucoma Symptom Scale // Arch. Ophthalmol. 1998. V. 166. P. 861–866.
12. Mangione C.M., Lee P.P., Pitts J. et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) // Arch. Ophthalmol. 1998. V. 116. P. 1496–1504.
13. Mangione C.M., Lee P.P., Pitts J. et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire // Arch. Ophthalmol. 2001. V. 119. P. 1050–1058.
14. Mangione C.M., Phillips R.S., Seddon J.M. et al. Development of the Activities of Daily Vision Scale: a measure of visual functional status // Med. Care 1992. V. 30. P. 111–126.
15. Nelson P., Aspinall P., Papasouliotis O. et al. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function // J. Glaucoma. 2003. V. 12. P. 139–150.
16. Severn P., Fraser S., Finch T., May C. Which quality of life score is best for glaucoma patients and why? // BMC Ophthalmol. 2008. V. 8. P. 2.
17. Spaeth G., Walt J., Keener J. Evaluation of quality of life for patients with glaucoma // Am. J. Ophthalmol. 2006. V. 141. P. 3–14.
18. Steinberg E.P., Tielsch J.M., Schein O.D. et al. The VF-14: An index of functional impairment in patients with cataract // Arch. Ophthalmol. 1994. V. 112. P. 630.
19. Trirop S., Pratheepawanit N., Asawaphureekorn S. et al. Health Related Quality of Life Instruments for Glaucoma // J. Med Assoc Thai 2005. V. 88 (Suppl 9).
20. Ware J.E., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project // J. Clin. Epidemiol. 1998. V. 51. P. 903–912.
21. Wren P.A., Musch D.C., Janz N.K. et al. Contrasting the Use of Two Vision-Specific Quality of Life Questionnaires in Subjects with Open-Angle Glaucoma // J. Glaucoma. 2009. V. 18(5). P. 403–411.

First results of quality of life assessment for patients with glaucoma in the Republic of Bashkortostan

A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Kurbanov

Bashkir State Medical University, Russia
aniya2005@yandex.ru

The paper presents an assessment of the quality of life in patients with suspected glaucoma, primary open-angle and angle-closure glaucoma based on a VFQ-25 questionnaire, which showed different quality of life between these groups of patients.

Key words: glaucoma, quality of life.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:16–19

Результаты комплексной терапии тромбоза ветвей центральной вены сетчатки, осложненного кистозным макулярным отеком

Т.Г. Каменских, Н.Р. Нугаева, Е.С. Сумарокова, Е.В. Гилева

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России

Цель исследования — изучить результаты комплексной терапии тромбоза ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС), осложненного кистозным макулярным отеком, включающей лазерную коагуляцию тканей глазного дна (ЛТГД) и интравитреальное введение препарата ранибизумаб (Луцентис). Проведен анализ результатов лечения 50 пациентов (50 глаз) с кистозным макулярным отеком на фоне тромбоза темпоральных ветвей ЦВС. Основная — 1-я группа (25 больных) получила ЛТГД с последующим интравитреальным введением препарата ранибизумаб (Луцентис), 2-я группа (25 пациентов) — ЛТГД на фоне традиционного лечения. На основании данных оптической когерентной томографии, флюоресцентной ангиографии и визометрии положительный результат лечения зафиксирован у 25 пациентов 1-й группы и у 5 — 2-й группы.

Ключевые слова: тромбоз ветвей центральной вены сетчатки, кистозный макулярный отек, лазеркоагуляция тканей глазного дна, ранибизумаб.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:20–23

Наблюдаемый в последние годы рост васкулярных заболеваний приводит к увеличению количества больных с нарушениями кровообращения в сетчатке, в том числе с тромбозами ретинальных вен. Учитывая тяжелое течение и не всегда благоприятный прогноз при данной патологии, оправдан поиск новых методов лечения сосудистых заболеваний сетчатки [3].

Основная причина снижения зрительных функций при тромбозе вен сетчатки — макулярный отек. Одним из методов лечения нарушений венозного кровообращения в сетчатке является лазеркоагуляция тканей глазного дна (ЛТГД). Показанием для ЛТГД считают ишемический тип венозного тромбоза, макулярный отек и отсутствие эффекта от консервативного лечения [2, 3, 6]. Существует несколько вариантов выполнения ЛТГД при данной патологии: по типу «решетки» для лечения макулярного отека, барраж зоны окклюзии и панретинальная лазерная коагуляция для борьбы с неоваскуляризацией сетчатки и/или диска зрительного нерва.

В зарубежной литературе [4, 5] появились сообщения об эффективном применении ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаб) в лечении тромбозов центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей, однако результаты комплексного лечения, включающего ЛТГД и интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, в отечественной литературе освещены недостаточно.

ЦЕЛЬ работы — изучить предварительные результаты комплексной терапии тромбоза темпоральных ветвей ЦВС, осложненного кистозным макулярным отеком, включающей лазерную коагуляцию и интравитреальное введение препарата ранибизумаб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 50 пациентов (50 глаз) с кистозным макулярным отеком (КМО), развившимся на фоне тромбоза темпоральных ветвей ЦВС. В зависимости от проведенного лечения были сформированы две группы больных.

Основная — 1-я группа включала 25 больных (25 глаз), из них 18 женщин и 7 мужчин в возрасте от 28 до 65 лет. В лечении больных 1-й группы применяли ЛТГД и интравитреальное введение ранибизумаба. Срок заболевания (от момента появления зрительных расстройств до поступления в клинику) составил от 1 до 12 мес. Острота зрения до лечения варьировала от 0,04 до 0,7. В зоне пораженной венозной ветви офтальмоскопировали отек и множественные ретинальные геморрагии, единичные плазморрагии, увеличение калибра вен. Отмечали полнокровие, патологическую извитость и четкообразность тромбированной ветви ЦВС. Диффузное утолщение сетчатки в макуле, наличие кист с прозрачной жидкостью или с уровнем крови свидетельствовали о наличии КМО. Из сопутствующих заболеваний следует отметить у 19 больных артериальную гипертензию, у 5 — вегетососудистую дистонию.

Во 2-ю группу вошли 25 больных (25 глаз), из них 19 женщин и 6 мужчин в возрасте от 39 до 62 лет. Больным этой группы проводили ЛТГД. Срок заболевания (от момента появления зрительных расстройств до поступления в клинику) составил от 1 до 12 мес. Острота зрения до лечения составляла от 0,09 до 0,5. Картина глазного дна у больных двух исследуемых групп не имела принципиальных отличий. Сопутствующее заболевание — артериальная гипертензия — диагностирована у 21 больного.

Больные обеих групп также получали традиционное медикаментозное лечение: дегидратационные средства, ангиопротекторы, антиагреганты, антиоксиданты.

Методы обследования включали визометрию, офтальмобиомикроскопию, тонометрию, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ) на когерентном томографе Topcon 3D OCT-1000 и флюоресцентную ангиографию (ФАГ) глазного дна ретинальной камерой TOPCON «Mark II».

По данным ФАГ у всех пациентов установлен ишемический тип венозного тромбоза. Исследование с помощью ОКТ выявило у всех пациентов увеличение толщины и объема сетчатки, наличие кистовидных полостей с истончением их верхних стенок. Толщина сетчатки в фовеа варьировала от 450 до 760 мкм.

Известно, что у больных с течением тромбоза ЦВС по ишемическому типу чаще происходит формирование КМО [3]. Доказано, что КМО является следствием повышенной проницаемости гематоретинального барьера. Одним из медиаторов, способствующих нарушению этого барьера, выступает VEGF [1]. Лазеркоагуляция ишемических зон у больных тромбозами ретинальных вен производится с целью ограничения выработки VEGF [2]. Введение ранибизумаба интравитреально направлено на инактивацию уже накопленного VEGF. В связи с этим мы применили двухэтапное лечение. Проводимая первым этапом ЛТГД блокирует пусковой

фактор выработки VEGF, а применение ранибизумаба вторым этапом снижает его концентрацию в тканях глаза.

Всем больным 1-й и 2-й групп в сроки от 1 до 6 мес с момента диагностирования заболевания была проведена ЛТГД по типу «решетки» и барраж зоны окклюзии диодным лазером LightLaz-532 (Dixon) с удвоением частоты (длина волны 532 нм). Выполняли от 1 до 3 сеансов лазерной коагуляции. Лазеркоагуляция макулы технически была возможна только при рассасывании большинства геморрагий и умеренной толщине сетчатки. Воздействовали на зону отека и пропотевания флюоресцеина, избегая фовеолярную аваскулярную зону в радиусе 100 мкм по границе фовеа. В случаях высокого отека и невозможности проведения коагуляции в макуле, проводили лазеркоагуляцию в зоне бассейна пораженной вены, в зонах ишемии и нарушенной перфузии. Использовали большие размеры пятна — 300–500 мкм (в зависимости от удаленности от макулы). Наносили порядка 750–1500 коагулятов. Избегали зоны интравитреальных геморрагий для предотвращения поражений внутренних слоев сетчатки.

Пациентам 1-й группы через 1–2 нед после ЛТГД интравитреально по общепринятой методике [1] вводили ранибизумаб (Луцентис) в количестве 0,05 мл, всего 3 инъекции с интервалом в 1 мес.

Эффективность лечения оценивали по динамике зрительных функций, изменениям офтальмоскопической, ангиографической картины и данным ОКТ: во 2-й группе через 2 мес после ЛТГД, в 1-й группе — через 2 мес после ЛТГД и 3-й интравитреальной инъекции ранибизумаба (рис. 1, 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате ЛТГД КМО уменьшился у 5 из 25 пациентов 2-й группы (20%). По данным ОКТ отмечалось незначимое уменьшение толщины сетчатки на 50–150 мкм ($p > 0,5$). У всех пациентов 2-й группы после лечения сохранялось утолщение сетчатки в макуле за счет интравитреального отека с наличием кистозных полостей (рис. 2).

У всех 25 пациентов 1-й группы (100%) после ЛТГД в сочетании с интравитреальным введением ранибизумаба ретинальный отек в макулярной зоне был купирован или значимо уменьшился в сроки от 1 до 60 дней. По данным ОКТ отмечалось значительное уменьшение толщины сетчатки, значения данного показателя колебались от 190 до 220 мкм ($p < 0,05$). Показатели толщины и объема сетчатки приблизились к возрастной норме у 12 больных (48%). У 4 больных (16%) сохранялись отдельные кистовидные полости на фоне обычного интерфейса сетчатки (рис. 1).

Мы зафиксировали значимое повышение зрительных функций только у больных 1-й группы ($p < 0,05$). Динамика центральной остроты зрения с

коррекцией в двух группах больных представлена на рис. 3, 4. В течение 6 мес после проведения интравитреальных инъекций ранибизумаба сохранялась стабильность эффекта.

Клиническое наблюдение 1. Больной Н., 58 лет, обратился с жалобами на снижение зрения на фоне стрессовой ситуации, произошедшей 3 мес назад. При осмотре диагностирован тромбоз верхнетемпоральной ветви ЦВС правого глаза. Острота зрения правого глаза 0,1. Данные ОКТ: кистозный отек, щелевидная отслойка нейроретина, толщина сетчатки 350 мкм, объем 9,8 мм³. Данные ФАГ: зоны гипоплюресценции, соответствующие геморрагиям, по ходу верхнетемпоральной сосудистой аркады обширные зоны неперфузии, на границе зон ишемии капилляры тромбированы, расширены. В макуле гиперплюресценция в виде цветка.

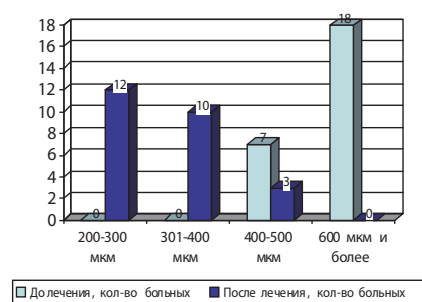


Рис. 1. Динамика толщины сетчатки в фовеа по данным ОКТ в результате лечения (ЛТГД + ранибизумаб) у больных с тромбозом ветвей ЦВС из 1-й группы.

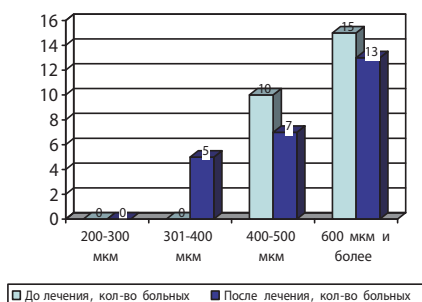


Рис. 2. Динамика толщины сетчатки в фовеа по данным ОКТ в результате лечения (ЛТГД) у больных с тромбозом ветвей ЦВС из 2-й группы.

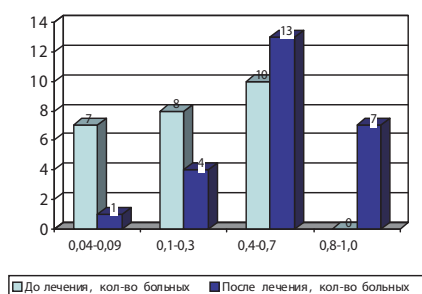


Рис. 3. Динамика центральной остроты зрения с коррекцией в результате лечения (ЛТГД + ранибизумаб) у больных с тромбозом ветвей ЦВС из 1-й группы.

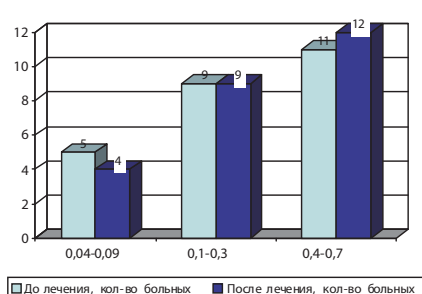


Рис. 4. Динамика центральной остроты зрения с коррекцией в результате лечения (ЛТГД) у больных с тромбозом ветвей ЦВС из 2-й группы.

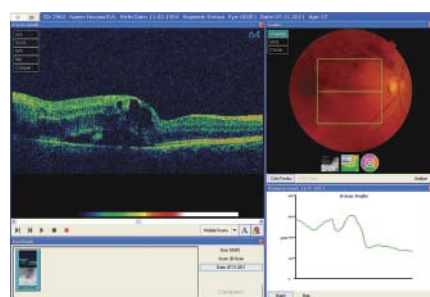


Рис. 5. ОКТ, сканограмма больного Н., 65 лет, до (слева) и после ЛТГД и интравитреального введения ранибизумаба (справа).

После проведения двух сеансов ЛТГД по типу «решетки» наблюдалась положительная динамика. Острота зрения повысилась до 0,5. По результатам ОКТ сохранялся кистозный отек, ограниченный по площади, но с истончением верхней стенки нескольких кист. Учитывая клиническую картину, было проведено введение ранибизумаба 0,05 мл в стекловидное тело. Через 7 дней после вмешательства острота зрения 0,9, на ОКТ толщина и объем сетчатки в пределах нормы, сохраняются кисты диаметром 15–20 мкм. После третьей инъекции ранибизумаба (введение препарата проводили с промежутком в 1 мес) острота зрения повысилась до 1,0. По данным ОКТ толщина и объем сетчатки в пределах нормы, структурных изменений не выявлено. Стабилизация процесса отмечена в течение 6 мес. Данные ОКТ больного Н. представлены на рис. 5.

Клиническое наблюдение 2.

Больной П., 64 лет, обратился с жалобами на низкое зрение правого глаза. Год назад был установлен диагноз: тромбоз верхнетемпоральной ветви ЦВС, ишемический тип. Было проведено несколько курсов традиционной терапии, затем лазеркоагуляция в бассейне пораженной вены в сочетании с «решеткой» в макулярной зоне. На фоне комплексной терапии наблюдали исчезновение большинства геморрагий, но сохранялся высокий диффузный кистозный отек. Острота зрения правого глаза 0,03 н/к. Данные ОКТ: высокий кистозный отек, обширная отслойка нейроретина, толщина сетчатки 675 мкм. Данные ФАГ: по ходу верхнетемпоральной сосудистой аркады зоны неперфузии. В макуле гиперплюресценция в виде цветка большой площади.

Проведено интравитреальное введение ранибизумаба 0,05 мл. Через 7 дней после вмешательства острота зрения 0,06 н/к, ОКТ: отек сетчатки в макуле значительно уменьшился, контурируется центральная ямка. Сохраняется щелевидная отслойка нейроретина в пределах фовеа. После третьей инъекции ранибизумаба острота зрения осталась на прежнем уровне при сроке наблюдения до 6 мес. Данные ОКТ больного П. представлены

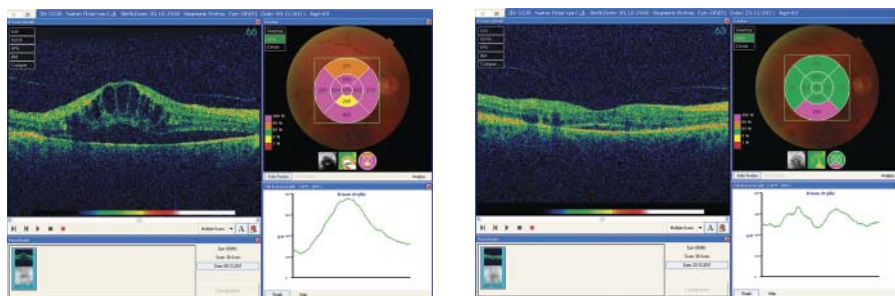


Рис. 6. ОКТ, сканограмма больного П., 64 лет, до (слева) и после ЛТГД и интравитреального введения ранибизумаба (справа).

на рис. 6. Позднее начало антиангиогенной терапии у данного пациента было успешным в плане восстановления морфологических характеристик макулы, но не привело к повышению зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получен положительный результат применения ранибизумаба в сочетании с лазеркоагуляцией у пациентов с окклюзиями ветвей ЦВС. Мы оцениваем эти данные как предварительные, требующие дальнейшего изучения и уточнения схемы комплексного лечения тромбозов ретинальных вен.

Литература

1. Возрастная макулярная дегенерация. Методические рекомендации. М. 2009. 44 с.
2. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М. 2000. 262 с.
3. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: «Издательство Н-Л». 2010. 112 с.
4. Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P. et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Result of a Phase III Study // Ophthalmology. 2010. V. 117, N 6. P. 1124–1133.
5. Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L. et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Result of a Phase III Study // Ophthalmology. 2010. V. 117, N 6. P. 1102–1112.
6. L'Esperance F.A.Jr. Clinical applications of the organic dye laser // Ophthalmology. 1985. V. 92, N 11. P. 1592–1600.

* Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

The Results of Combination Therapy of Central Retinal Vein Branch Thrombosis complicated by Cystoid Macular Edema

T.G. Kamenskikh, N.R. Nugaeva, E.S. Sumarokova, E.V. Gileva

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russia
kamtanvan@mail.ru

The research goal was to assess the results of combination therapy of branch thrombosis of the central retinal vein (CRV) complicated by cystoid macular edema. The therapy involved laser coagulation of eye fundus tissues (LEFT) and intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis). 50 patients (50 eyes) with cystoid macular edema and thrombosis of temporal CRV branches were divided into two groups. Group 1 (25 patients) received LEFT followed by intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis). Group 2 (25 patients) received LEFT supplemented with traditional treatment. Positive treatment results, assessed on the data of optical coherence tomography, fluorescent angiography and vision measurement, were achieved in all 25 patients of Group 1 and only in 5 patients of Group 2.

Key words: central retinal vein branch thrombosis, cystoid macular edema, laser coagulation of eye fundus tissues, ranibizumab.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:20–23

98165/Ophtha/A4/02.13/1000

Луцентис улучшает и сохраняет зрение у пациентов с влажной формой ВМД¹



Реклама
969071/LUC/A4/02.13/1000

мир прекрасен > его надо видеть

Краткое описание Луцентис/Lucantis®

Лекарственная форма. Ранибизумаб, раствор для внутриглазного введения, 10 мг/мл. **Показания.** Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации у взрослых (ВМД). Лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы (ДМО) в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией (ЛК) у пациентов, у которых ранее проводилась ЛК. Лечение снижения остроты зрения, вызванного отеком макулы вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены сетчатки или её ветвей) (ОВС). **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза – 0,5 мг (0,05 мл). Содержимое одного флакона препарата Луцентис следует использовать для проведения только одной интравитреальной инъекции. Между введением двух доз препарата следует соблюдать интервал не менее 1 месяца. Во время лечения препаратом Луцентис осуществляется ежемесячный контроль остроты зрения. Инъекции ранибизумаба выполняются ежемесячно и продолжают до достижения максимальной стабильной остроты зрения, определяемой на трех последовательных ежемесячных визитах на фоне введения ранибизумаба. Лечение препаратом Луцентис возобновляется в случае выявления при мониторинге снижения ОЗ, связанной с ВМД, ДМО или макулярном отеке вследствие ОВС и продолжается до достижения стабильной ОЗ также на трех последовательных ежемесячных визитах. В клинических исследованиях терапия ранибизумабом сочеталась с применением лазерной коагуляции при ДМО или ОВС. При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, ранибизумаб следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК. Ранибизумаб можно также применять у пациентов с предшествующим использованием ЛК. Вводить ранибизумаб (в асептических условиях) должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций. Перед введением препарата необходимо провести соответствующую дезинфекцию кожи века и области вокруг глаза, анестезию конъюнктивы и терапию антимикробными препаратами широкого спектра. Антимикробные препараты следует закапывать в конъюнктивальный мешок 3 раза в сутки в течение 3-х дней до и после введения препарата. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ранибизумабу или любому другому компоненту препарата; Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации; Интраокулярное воспаление; Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории больных не изучалась); Беременность и период лактации. **Предостережения.** Процедура введения лекарственного средства в стекловидное тело может вызывать такие осложнения, как эндофтальмит, интраокулярное воспаление, регматогенная отслойка сетчатки, разрывы сетчатки и катаракта вследствие ятрогенной травмы. Инъекции ранибизумаба следует всегда проводить в асептических условиях. В течение 1 недели после инъекции необходимо наблюдать за больным с целью выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии возможных осложнений и их коррекции. У пациентов после введения препарата Луцентис отмечалось временное (в течение 60 мин после инъекции) повышение ВГД. Иногда, на фоне введения ранибизумаба отмечались случаи стойкого повышения ВГД, в связи с чем необходимы контроль ВГД, перфузии диска зрительного нерва и их коррекция в случае необходимости. При инъекции в стекловидное тело ингибиторов эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) возможно развитие артериальных тромбоэмболических осложнений. При наличии у пациентов факторов риска развития тромбоэмболических осложнений, таких как инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, препарат следует назначать только в случае если польза от терапии превышает возможный риск. Ранибизумаб, как все терапевтические протеины, обладает иммуногенными свойствами. Применение ранибизумаба у пациентов с системными инфекционными заболеваниями в активной фазе или с сопутствующими заболеваниями глаз (отслоением или перфорацией сетчатки) не изучалось. Опыт применения ранибизумаба у пациентов с ОВС в анамнезе и у пациентов с ишемической окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС) или ветвей ЦВС ограничен. У пациентов с ОВС, у которых имеются клинические проявления необратимой ишемической потери зрительной функции, применять препарат не рекомендуется. При лечении ранибизумабом женщин детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции. Интервал между окончанием лечения препаратом Луцентис и зачатием должен быть не менее 3 месяцев. При применении ранибизумаба возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. При возникновении таких симптомов, пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений. **Взаимодействие.** Взаимодействие ранибизумаба с другими лекарственными препаратами не изучалось. **Побочные действия.** Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие «очень часто» ($\geq 1/10$); «часто» ($\geq 1/100$; $< 1/10$); «нечасто» ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); «редко» ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); «очень редко» ($< 1/10000$). Очень часто – интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретиальное кровоизлияние, зрительные нарушения, боль в глазу, помутнение в стекловидном теле, повышение ВГД, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство «инородного тела» в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаза, чувство зуда в глазу, назофарингит, головная боль и артралгии. Часто – дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия, снижение остроты зрения, кровоизлияние в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозия роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, внутриглазное кровоизлияние, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, отделяемое из глаз, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазах, отек век, болезненность век, гиперемия конъюнктивы, инсульт, грипп, инфекция мочеполовых путей*, анемия, тревога, тошнота, кашель, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, эритема). Нечасто – слепота, эндофтальмит, гипопион, гифема, кератопатия, спайки радужки, отложения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль и раздражение в месте инъекции, атипичные ощущения в глазу, раздражение век. Серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой введения препарата, включали эндофтальмит, регматогенную отслойку сетчатки, разрыв сетчатки и катаракту вследствие ятрогенной травмы. * – наблюдалось только у пациентов с ДМО. **Форма выпуска.** Раствор для внутриглазного введения с содержанием ранибизумаба 10 мг/мл, по 0,23 мл во флаконе. 1 флакон в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения содержимого из флакона, шприцем, иглой для инъекций и инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. **Примечание для врачей.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также полную инструкцию по применению. **Новартис Фарма AG, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн AG, Швейцария**

1. Е.А. Егоров, И.А. Романенко, Т.Б. Романова, Д.В. Кац. Ранибизумаб (Луцентис) в лечении пациентов с «влажной» формой ВМД. Клиническая офтальмология. 2010. – Т.11. – № 2. С. 65-69.



ООО «Новартис Фарма»,
115035, Москва, ул. Садовническая, 82 стр. 2
Тел. +7 (495) 967-12-70, Факс +7 (495) 967-12-68,
www.novartis.ru

ЛУЦЕНТИС
РАНИБИЗУМАБ
Улучшает зрение. Возвращает надежду.

Криовискохирургия рефрактерных форм глаукомы

О.А. Киселева¹, А.М. Бессмертный¹, С.М. Косакян¹, И.С. Эль-Айди²

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

² Офтальмологическая клиника «Взгляд», Тверь

Цель работы — исследование гипотензивной эффективности нового комбинированного хирургического вмешательства при терминальной болящей и неоваскулярной глаукоме. Комбинированная операция выполнена на 40 глазах 40 пациентов с терминальной первичной и вторичной неоваскулярной глаукомой. В нижнем квадранте глазного яблока в 3 мм от лимба осуществляли разрез склеры длиной около 1,5 мм, через который шпателью выполняли циклодиализ. В циклодиализную щель вводили 0,3 мл вискоэластика. На склеру наносили криокоагуляты, расположенные в два ряда (по 6 в каждом). В контрольной группе (30 больных, 30 глаз) выполняли криопексию цилиарного тела на 360° по стандартной методике. Гипотензивный успех криовискохирургического вмешательства при сроке наблюдения 24 мес составил 80%, клинический успех — 97,5%, при изолированной криопексии — 60 и 83,3% соответственно. Таким образом, новое комбинированное вмешательство (сочетание циклодиализа с введением вискоэластика и криопексией цилиарного тела) является патогенетически обоснованным методом с высокой клинической и гипотензивной эффективностью.

Ключевые слова: глаукома, криоциклокоагуляция, циклодиализ.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:25–28

Несмотря на современные достижения медикаментозных методов лечения, хирургия глаукомы на сегодняшний день остается одним из эффективных способов стабилизации глаукомного процесса. Трудноизлечимыми являются рефрактерные формы глаукомы, которые зачастую резистентны не только к консервативным, но и к хирургическим методам реабилитации даже при комбинированных многоэтапных воздействиях. В хирургии рефрактерной глаукомы выделяются два основных направления: операции фильтрующего типа и циклодеструктивные вмешательства. При этом фистулизирующие операции зачастую эффективны с применением либо цитостатиков, либо дренажей. Проведение циклодеструктивных вмешательств часто сопровождается потерей остаточных зрительных функций из-за ранней послеоперационной гипертензии, воспалительных осложнений, гипотонии в отдаленном периоде и в редких случаях может привести к развитию субатрофии глазного яблока [2, 3].

В хирургическом лечении рефрактерных форм глаукомы часто используют циклодиализ для оттока жидкости в супрахориоидальное пространство. Для предотвращения быстрого зарастания сформированной циклодиализной щели применяются раз-

личные дренажи. Однако все известные дренажи не лишены недостатков. Среди основных осложнений дренажной хирургии можно выделить гипотонию, ограничение подвижности глазного яблока, декомпенсацию роговицы. Гипотония может вести к таким серьезным осложнениям, как цилиохориоидальная отслойка, супрахориоидальные геморрагии, гипотоническая макулопатия [1, 4, 5].

По нашему мнению, наиболее правильный подход к лечению рефрактерных форм глаукомы заключается в применении комбинированных вмешательств — сочетании более щадящих циклодеструктивных вмешательств и циклодиализа с использованием методик профилактики раннего закрытия щели между склерой и цилиарным телом.

Изложенное выше явилось основанием для разработки новой модификации антиглаукоматозной операции, гипотензивная эффективность которой обеспечивается двойным механизмом: снижением продукции внутриглазной жидкости за счет локальной циклокриокоагуляции цилиарного тела и созданием циклодиализной щели.

ЦЕЛЬ настоящей работы — исследование гипотензивной эффективности нового комбинированного хирургического вмешательства при терминальной болящей и неоваскулярной глаукоме (НВГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 76 пациентов (76 глаз) с терминальной болящей первичной (42 пациента, 42 глаза) и вторичной (34 пациента, 34 глаза) НВГ. Вторичная глаукома была обусловлена тромбозом центральной вены сетчатки или ее ветвей (14 пациентов, 14 глаз) и ретинопатией на фоне сахарного диабета (20 пациентов, 20 глаз).

До операции все больные находились на максимальном гипотензивном режиме, как правило, сочетании β -блокатора и ингибитора карбоангидразы, нередко в комбинации с пероральным приемом ингибиторов карбоангидразы. Внутриглазное давление (ВГД) варьировало от 26 до 49 мм рт.ст. Так как в группы исследования включались пациенты с терминальной стадией глаукомы, у всех отсутствовало предметное зрение, полное отсутствие зрительных функций или неправильная светопроекция отмечены у 70 пациентов, правильная светопроекция — у 6 пациентов.

Предложенное нами комбинированное вмешательство произведено на 46 глазах 46 пациентов, из которых по разным причинам в отдаленные сроки наблюдения были исключены 6 человек (6 глаз). Таким образом, при проведении анализа эффективности операции в опытной группе количество пациентов составило 40 человек (40 глаз). В контрольную группу были включены 30 человек (30 глаз). Этим больным выполнялась криопексия цилиарного тела на 360° традиционным способом без дополнения циклодиализом.

Период послеоперационного наблюдения за больными в основной группе составил от 18 до 36 мес (в среднем $24,3 \pm 0,9$ мес), в контрольной группе — от 18 до 32 мес (в среднем $21,7 \pm 0,6$ мес).

Техника операции. В нижнем квадранте глазного яблока формировали конъюнктивальный лоскут основанием к своду. В 3 мм от лимба концентрично ему производили разрез склеры длиной около 1,5 мм, через который шпателем выполняли циклодиализ с прохождением конца инструмента в переднюю камеру. В циклодиализную щель вводили 0,3 мл вискоэластика (провиск — 1% гиалуронат натрия, Alcon, США). С помощью криохирургической системы CryoStar (DORC, Нидерланды) на склеру наносили криокоагуляты, расположенные в два ряда (по 6 в каждом) протяженностью на 1/3 проекции цилиарного тела (рис. 1). Диаметр контактной площадки использованного наконечника составлял 2,5 мм, экспозиция криовоздействия — 60 с. Герметизацию склерального разреза не проводили, конъюнктиву после репозиции фиксировали двумя узловыми швами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контрольной группе в 1-е сутки после операции почти у всех пациентов имелся болевой синдром той или иной степени выраженности, купирование

которого достигалось внутримышечным введением анальгетиков (баралгин 5,0; трамал 2,0). В опытной группе болевой синдром был менее выраженным; только у 12 пациентов (26,1%) возникла необходимость внутримышечного введения анальгетиков. В последующие дни болевой синдром в контрольной группе отмечался в течение 3–4 дней у 12 человек (40%), в основной группе — у 2 (7%) пациентов в течение 2 дней.

Из клинически значимых осложнений раннего послеоперационного периода можно выделить гипертензию, экссудативную реакцию, гифему, отслойку сосудистой оболочки (см. таблицу). Осложнения в послеоперационном периоде в группах исследования были одинаковыми, однако их соотношение было различным. В основной группе гипертензия (10,9%) и экссудативная реакция (32,6%) встречались с меньшей частотой, чем в контрольной группе (60 и 80% соответственно), а гифема — с большей частотой, что было связано с процедурой проведения циклодиализа. Рассасывание гифемы достигалось посредством консервативного лечения без дополнительных хирургических манипуляций.

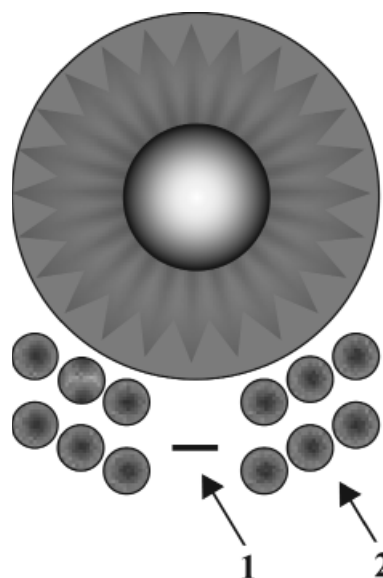


Рис. 1. Схема комбинированного вмешательства: 1 – выполнение циклодиализа, 2 – криокоагуляты в области проекции цилиарного тела.

Таблица. Осложнения раннего послеоперационного периода в группах

Осложнения	Основная группа	Контрольная группа
Гипертензия: число глаз средняя продолжительность, дни	5 (10,9%) $1,5 \pm 0,16$	18 (60%) $4,2 \pm 0,13$
Экссудативная реакция: число глаз средняя продолжительность, дни	15 (32,6%) $3,1 \pm 0,16$	24 (80%) $4,3 \pm 0,11$
Гифема	12 (26,1%)	7 (23,3%)
ЦХО	3 (6,5%)	2 (6,7%)

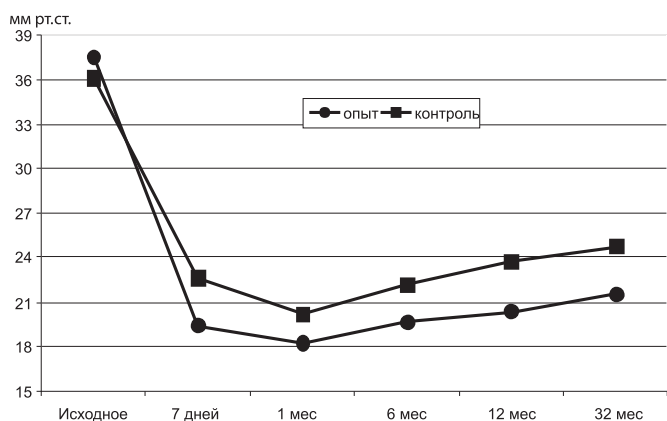


Рис. 2. Динамика ВГД в опытной и контрольной группах.

Эффективность предлагаемой циклодеструктивной операции в сочетании с циклодиализом в клинических группах оценивали по динамике изменения ВГД — тонометрии и тонографии.

В контрольной группе на 7-й день после операции уровень ВГД в среднем находился в пределах $22,6 \pm 0,57$ мм рт.ст. Необходимо отметить, что к этому времени основная часть пациентов находилась на гипотензивном режиме (95,3%). В основной группе значения ВГД в среднем составили $19,4 \pm 0,48$ мм рт.ст., в отличие от контрольной группы, большинству пациентов основной группы (83,4%) гипотензивный режим был отменен.

Через 1 мес после операции средний уровень офтальмотонуса в основной группе составил $18,2 \pm 0,63$ мм рт.ст., а в контрольной группе — $20,2 \pm 0,78$ мм рт.ст. Полный гипотензивный успех был достигнут на 39 глазах (84,8%) основной группы и на 19 (63,3%) — контрольной, частичный — на 7 глазах (15,2%) основной и на 11 (36,7%) — контрольной (рис. 2). Болевой синдром был купирован во всех случаях.

В срок 12 мес после вмешательства средний показатель офтальмотонуса в основной группе составил $20,3 \pm 0,72$ мм рт.ст., в контрольной — $23,7 \pm 0,83$ мм рт.ст. На гипотензивном режиме находились 8 (20%) пациентов основной и 12 (40%) — контрольной группы. Нормализация офтальмотонуса, несмотря на применение антиглаукоматозных препаратов, не была достигнута в основной группе на 8 глазах (20%), при этом болевой синдром отсутствовал у всех пациентов; в контрольной группе — у 10 пациентов (33,3%), из них у 3 сохранился болевой синдром.

К 24 мес после операции тонометрическое давление оставалось достоверно сниженным по сравнению с исходным уровнем в обеих группах и составляло в среднем $21,5 \pm 0,34$ и $24,7 \pm 0,57$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) (см. рис. 2). На гипотензивном режиме находились 8 (20%) человек основной и 14 (50%) — контрольной группы. У 8 пациентов основной и 12 — контрольной, несмотря на гипотензивный режим, ВГД составляло 28–32 мм рт.ст.

По данным тонографических исследований отмечено достоверное снижение истинного ВГД в обеих группах за весь период наблюдения по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). Коэффициент легкости оттока, значительно сниженный до операции ($0,08 \pm 0,007$ мм³/мин•мм рт.ст.), после криовискохирургического вмешательства возрастал более чем в 2 раза. К концу срока наблюдения он вновь постепенно снижался, составляя в среднем $0,14 \pm 0,007$ мм³/мин•мм рт.ст. и оставаясь достоверно выше исходного показателя ($p < 0,001$). Максимальное снижение продукции камерной влаги отмечалось в обеих группах в 1-й месяц после операции. Со временем продукция камерной влаги возрастала, но даже к концу наблюдения оставалась достоверно ниже предоперационного уровня. По результатам тонографии снижение ВГД после криовискохирургического вмешательства было достигнуто как за счет улучшения оттока внутриглазной жидкости, так и угнетения ее продукции. После криопексии снижение ВГД было обусловлено только уменьшением продукции камерной жидкости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терминальная болящая и терминальная болящая НВГ отличаются повышенной резистентностью как к консервативному, так и к хирургическому лечению. Среди лечебных методов выбора по-прежнему остаются циклодеструктивные вмешательства, основой которых является ультразвуковое, лазерное или криовоздействие на цилиарное тело с целью угнетения продукции водянистой влаги. Рефрактерность неоваскулярной глаукомы обусловлена различными причинами. Активная выработка вазопротрофирующих факторов способствует формированию новообразованных сосудов на глазном дне и в дренажной зоне, вызывая нарушение циркуляции внутриглазной жидкости и создавая препятствия для хирургических манипуляций в углу передней камеры; хроническая гипоксия вызывает чрезмерную фибробластическую активность тканей глаза, приводя к грубому рубцеванию и облитерации сформированных в ходе операций путей оттока водянистой влаги.

Таким образом, необходимость воздействия на различные звенья патогенеза при терминальной глаукоме обуславливает целесообразность разработки комбинированного вмешательства, включающего криопексию цилиарного тела и циклодиализ с дополнительным введением вязкоэластика для профилактики спадания циклодиализной щели и активации увеосклерального пути оттока. При этом одновременно достигается эффективное решение взаимосвязанных проблем, являющихся основой механизмов, приводящих к неконтролируемой гипертензии, и прерывается цепочка, патогенетические звенья которой определяют НВГ как самую тяжелую и наименее благоприятную в прогностическом отношении форму заболевания. Снижение выработки

внутриглазной жидкости в результате криопексии цилиарного тела — известный метод снижения ВГД при неоваскулярных формах глаукомы, однако благодаря уменьшению объема этой процедуры снижается риск послеоперационных осложнений, наблюдаемый при большом объеме вмешательства. А циклодиализный компонент с введением вискоэластика для пролонгирования эффекта позволяет существенно увеличить выведение внутриглазной жидкости из полости глаза.

Эффективность нового вмешательства становится очевидной уже в раннем послеоперационном периоде, поскольку выраженная реактивная гипертензия, свойственная изолированным деструктивным операциям, в основной группе выявлялась достоверно реже и продолжительность ее была меньше, чем в контрольной группе. В основной группе благодаря значительному уменьшению объема криопексии болевой синдром у пациентов в раннем послеоперационном периоде значительно уменьшился.

Гипотензивный успех криовискохирургического вмешательства при сроке наблюдения 24 мес составил 80%, клинический успех — 97,5%, а при изолированной криопексии — 60 и 83,3% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое комбинированное вмешательство (сочетание циклодиализа с введением вискоэластика и криопексии цилиарного тела) является патогенетически обоснованным методом с высокой клинической и гипотензивной эффективностью. Операция может быть рекомендована к применению в широкой сети специализированных офтальмологических клиник.

Литература

1. Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Применение имплантатов в лечении рефрактерной глаукомы // Глаукома. 2001. № 1. С. 44–47.
2. Heuring A.H., Hutz W.W., Hoffmann P.C., Eckhardt H.B. Cyclo-kryoagulation bei Neovaskularisierungsglaucomen und Nicht-Neovaskularisierungsglaucomen // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1998. Bd. 213. N 4. S. 213–219.
3. Prost M. Cyclocryotherapy for glaucoma. Evaluation of techniques // Surv. Ophthalmol. 1983. V. 28. N 2. P. 93–100.
4. Guerrero A.H., Latina M.A. Complications of glaucoma drainage implant surgery // Int. Ophthalmol. Clin. 2000. V. 40, N. 1. P. 149–163.
5. Valimaki J., Tuulonen A., Airaksinen P.J. Outcome of Molteno implantation surgery in refractory glaucoma and the effect of total and partial tube ligation on the success rate // Acta Ophthalmol. Scand. 1998. V. 76, N 2. P. 213–219.

Viscous cryosurgery of refractory glaucoma

O.A. Kiseleva¹, A.M. Bessmertny¹, S.M. Kosakyan¹, I.S. El-Aidi²

¹ Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

² Vzglyad Ophthalmological Clinic, Tver, Russia

glaucoma@igb.ru

The paper is focused on the study of hypotensive efficacy of a new combined surgery in patients with primary terminal painful and neovascular glaucoma. The combined operation was performed on 40 eyes of 40 patients with terminal primary and secondary neovascular glaucoma in the inferior quadrant of the eyeball, whereby a 1.5 mm long scleral incision was made at a distance of 3 mm from the limbus, through which goniosynechiolysis was done using a spatula, followed by the introduction of 0.3 ml of viscoelastic solution into the cyclodialysis cleft. Cryocoagulates were applied to the sclera in two rows (6 items in either of the rows). The control group (30 patients, 30 eyes) received circumferential (360°) cryopexy of ciliary body according to the standard procedure.

A 24-month follow-up showed a 80% hypotensive success of the viscous cryosurgery, and a 97.5% clinical success. In isolated cryopexy the figures were 60% and 83.3%, respectively. It can thus be concluded that the new combined intervention (cyclodialysis with the introduction of viscoelastic substance and cryopexy of the ciliary body) is a pathogenetically validated method with high clinical and antihypertensive efficacy.

Key words: glaucoma, cyclocryocoagulation, cyclodialysis.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:25–28

Роль аутоиммунного компонента при центральных язвах роговицы

Л.А. Ковалева, О.С. Слепова, И.Г. Куликова, Е.А. МIRONKOVA

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

Представлены результаты изучения роли аутоиммунного компонента в патогенезе центральных язв роговицы с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Обследованы 32 пациента (32 глаза): 22 человека (22 глаза) с язвами герпетической этиологии; 9 человек (9 глаз) с бактериальной язвой роговицы, из них 4 человека (4 глаза) с первичной бактериальной инфекцией, 5 человек (5 глаз) — со вторичной; 1 человек (1 глаз) с грибковой язвой роговицы. Дифференцированный анализ результатов РТМЛ проводился по этиологическим группам в зависимости от степени тяжести язвы роговицы, тяжести сопутствующих увеальных явлений, давности заболевания. Выявлено наличие сенсибилизации к антигенам роговицы и увеа. Установлено, что развитие клеточного иммунного ответа на антигены роговицы и увеа зависит от этиологии заболевания, напрямую коррелирует с тяжестью язвы роговицы; что аутоенсибилизация к антигенам тканей глаза значительно выше при первичной бактериальной инфекции, чем при герпетической, и резко возрастает при осложнении герпетической язвы роговицы вторичной бактериальной инфекцией; что тканеспецифическая аутоенсибилизация выявляется уже в самые ранние сроки заболевания. Данные РТМЛ обеспечивают возможность ранней диагностики аутоенсибилизации к антигенам роговицы и увеа, а также позволяют оценить целесообразность более активного применения иммуносупрессивных препаратов в алгоритме терапии центральных язв роговицы.

Ключевые слова: центральные язвы роговицы, аутоиммунизация к антигенам роговицы и увеа, герпетическая и бактериальная этиология.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:29–31

Среди воспалительных заболеваний глаз наибольшие трудности в лечении представляют язвы роговицы, которые могут приводить к эндофтальмиту, перфорации роговицы и потере глаза. Язвы могут локализоваться в любой части роговицы, но чаще возникают в центральной зоне (по нашим данным, более чем в 70% случаев), где инфекция протекает тяжелее, труднее поддается лечению, и рубцевание в этой области всегда приводит к потере зрения [3].

Трудности лечения и значительное снижение зрения во многом связаны с недостаточностью сведений о патогенезе заболевания, в частности, о роли аутоиммунного компонента при центральных язвах различной этиологии. Принято считать, что истинную аутоиммунную природу имеют краевые кератиты и язвы роговицы (язва Мурена и др.) [7, 8].

ЦЕЛЬ работы — исследование системного клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза (роговицы и увеа) у пациентов с язвами роговицы и его взаимосвязи с клинической картиной заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 32 пациента (32 глаза) в возрасте от 28 до 77 лет с язвами роговицы центральной локализации. Длительность заболевания на

момент поступления в отдел инфекционных и аллергических заболеваний глаз в 10 случаях (31,2%) составляла от 5 до 14 дней, в 5 случаях (15,6%) — от 15 до 30 дней, в 3 случаях (9,3%) — от 31 до 60 дней, в 14 случаях (43,7%) — более 60 дней.

Основываясь на клинических данных, язвы роговицы разделили по тяжести течения на легкую, среднюю и тяжелую степени в зависимости от глубины, площади и степени выраженности инфильтрации роговицы, а также глубины и площади изъязвления. Кроме того, оценивали степень тяжести увеальных явлений, учитывая наличие преципитатов на эндотелии, состояние влаги передней камеры и наличие гипопиона.

У 6 больных язвы роговицы были отнесены к легкой степени тяжести, с инфильтратами до 3 мм в диаметре, с размером изъязвления до 1/4 площади роговицы и глубиной изъязвления не более 1/3 толщины стромы роговицы. У 11 больных определена средняя степень тяжести заболевания, с инфильтратами от 3 до 5 мм в диаметре, изъязвлением от 1/4 до 1/2 площади роговицы и глубиной не более 2/3 толщины стромы роговицы. У 15 больных язвы роговицы были тяжелой степени, с инфильтратами более 5 мм в диаметре, изъязвлением более 1/2 площади роговицы и глубиной до десцеметовой оболочки роговицы.

В 23 из 32 случаев язвы роговицы сопровождались явлениями переднего увеита (71,9%), у 9 больных (28,1%) увеальные явления отсутствовали. Увеальные явления также разделяли по тяжести на легкую степень — при наличии небольшой опалесценции влаги передней камеры или единичных преципитатов, среднюю — при наличии мутной влаги передней камеры или большом количестве преципитатов и тяжелую — при наличии гипопиона в передней камере. Из 23 пациентов с сочетанным поражением роговицы и увеа у 12 (52,1%) имелись явления увеита средней степени тяжести, у 11 (47,8%) — тяжелой степени.

Основанием для этиологической диагностики язв роговицы служили данные анамнеза, клинические признаки, выявленные при биомикроскопии [2, 5], и данные лабораторных методов исследования.

С учетом характерных клинических признаков и лабораторных данных, язвы роговицы распределились по этиологии: герпетическая — 22 человека (22 глаза); бактериальная — 9 человек (9 глаз), из них у 4 человек (4 глаза) отмечалась первичная бактериальная инфекция, у 5 (5 глаз) — вторичная; грибковая этиология — у 1 человека (1 глаз).

Лабораторная диагностика включала иммунофлуоресцентное исследование соскобов с конъюнктивы на вирус простого герпеса и микробиологическое обследование: микроскопическое исследование мазков с конъюнктивы и посев полученного материала на бульонную среду и среду Сабуро с исследованием культур и определением возбудителя инфекции.

Для выявления аутоиммунного компонента использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с экстрактами ткани роговицы и увеа, полученными из бычьих глаз, нашедшую широкое применение при обследовании больных с различными офтальмопатологиями [1, 6]. В настоящей работе использовали микромодификацию РТМЛ, описание которой представлено нами ранее [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсибилизация к антигенам роговицы была выявлена у 9 (28,1%) человек из группы в целом, к антигенам увеа — у 12 (37,5%).

При язве роговицы легкой степени частота сенсибилизации к антигенам роговицы составляла 16,6%, при средней степени тяжести — 27,2%, при тяжелой степени — 33,3%, что вдвое выше, чем при легкой степени (табл. 1).

Тяжесть роговичных проявлений не всегда совпадала с тяжестью увеальных симптомов. Учитывая этот факт, был проведен анализ результатов РТМЛ с антигенами увеа в зависимости от степени тяжести увеита. У пациентов с язвами роговицы, не сопровождающимися увеальными явлениями, сенсибилизация к антигенам увеа выявлена в 22,2%. У пациентов с язвами роговицы и увеальными явлениями средней и тяжелой степени частота сенсибилизации к антигенам увеа была вдвое выше и составила соответственно 41,6 и 45,4% случаев (табл. 2).

Отдельно были рассмотрены больные, у которых тяжелые роговичные поражения сочетались с выраженными увеальными явлениями (7 человек). В 5 из 7 случаев было отмечено сочетанное усиление клеточного иммунного ответа одновременно на антигены роговицы и увеа (71,4%).

Полученные результаты свидетельствуют, что по мере увеличения степени тяжести заболевания нараста-

ют показатели системной сенсибилизации к антигенам роговицы и увеа.

Обнаружено, что при герпетических язвах частота выявления сенсибилизации к антигенам роговицы составила 13,6%. В группе бактериальных язв в целом она была достоверно выше, составляя 66,6% ($p=0,007$). При этом у пациентов с первичной бактериальной инфекцией сенсибилизация к антигенам роговицы выявлялась в 50%, а при вторичной бактериальной инфекции, возникшей на фоне длительного течения герпетической язвы, — в 80%, т. е. встречалась почти в 4 раза чаще, чем при моноинфекции вирусом простого герпеса (13,6%; $p=0,01$).

Ответ в РТМЛ на антигены увеа также в целом чаще выявлялся при бактериальных язвах, причем без существенной разницы между первичной и вторичной инфекцией (см. рисунок).

У 1 пациента с грибковой язвой роговицы аутосенсibilизации к роговице и увеа не отмечалось.

Таким образом, развитие аутосенсibilизации к антигенам тканей глаза, как к роговице, так и к увеа значительно чаще встречалось при бактериальной этиологии язвы, чем при герпетической. Кроме того, у больных с герпетической язвой роговицы число таких случаев возрастало более чем в 2 раза при осложнении вторичной бактериальной инфекцией.

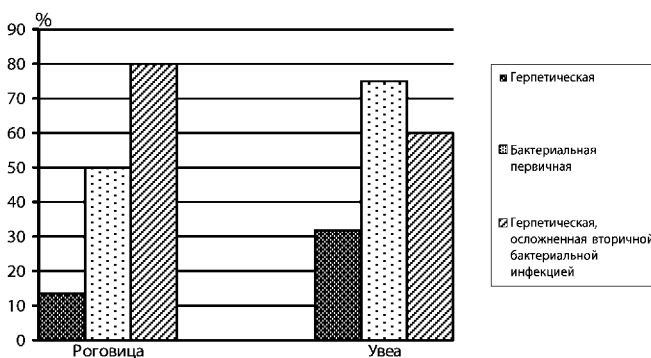


Рисунок. Частота выявления иммунного ответа на антигены тканей глаза (РТМЛ) у больных с язвами роговицы различной этиологии.

Таблица 1. Результаты РТМЛ у больных с язвами роговицы различной степени тяжести

Степень тяжести язв роговицы	Количество больных	Ответ на антигены роговицы	
		абс.	%
Легкая	6	1	16,6
Средняя	11	3	27,2
Тяжелая	15	5	33,3
Всего	32	9	28,1

Таблица 2. Результаты РТМЛ у больных с увеальными явлениями различной степени тяжести, сопутствующими язвам роговицы

Степень тяжести увеальных явлений	Количество больных	Сенсибилизация к антигенам увеа	
		абс.	%
Отсутствуют	9	2	22,2
Средняя	12	5	41,6
Тяжелая	11	5	45,4
Всего	32	12	37,5

При анализе результатов РТМЛ в зависимости от давности заболевания обнаружено, что тканеспецифическая аутосенсibilизация выявлялась уже в самые ранние сроки (у 30% больных, обследованных в течение первых 2 нед), затем с сопоставимой частотой за весь период наблюдения: 20% через 15–30 дней, 33,3% через 1–2 мес, 28,6% в более поздние сроки.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о прямой корреляции между нарастанием аутосенсibilизации к антигенам тканей глаза и степенью тяжести язвы роговицы и увеита. В связи с этим представляется актуальным изучить целесообразность более активного применения иммуносупрессивной терапии.

Показано, что инстилляции кортикостероидов при центральных язвах роговицы замедляют процессы эпителизации [9], но при центральных бактериальных язвах не вызывают побочных эффектов и позволяют добиться более высокой остроты зрения [10]. Нами на основании клинического опыта применялись ежедневные парабубарные инъекции дексаметазона в микродозах (0,1–0,3 мл) в сочетании с антибактериальными и репаративными препаратами до полного купирования воспалительного процесса в роговице и увеальной оболочке, что сокращало сроки лечения, способствовало формированию менее интенсивных помутнений роговицы и позволяло добиться более высокой остроты зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения показали, что развитие клеточного иммунного ответа (РТМЛ) на антигены роговицы и увеа зависит от этиологии заболевания и напрямую коррелирует с тяжестью язвы. Частота аутосенсibilизации к антигенам тканей глаза значительно выше при первичной бактериальной инфекции, чем при герпетической, она резко возрастает при осложнении герпетической язвы роговицы вторичной бактериальной инфекцией. В этом случае показатели клеточного иммунного ответа на антигены роговицы и увеа значительно превышают соответствующие показатели при первичной бактериальной инфекции. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что

центральные язвы роговицы наряду с краевыми, имеющими истинную аутоиммунную природу, также имеют в своем патогенезе аутоиммунный компонент, влияющий на течение заболевания и требующий внесения коррективов в терапию язв роговицы различной этиологии, особенно бактериальной и вирусной, осложненной вторичной бактериальной инфекцией. Мы полагаем, что необходимо целенаправленное изучение вопроса о показаниях и схемах иммуносупрессивной терапии в алгоритме терапии язв роговицы с обязательным дифференцированным подходом под контролем иммунологических показателей.

Литература

1. Гундорова Р.А., Илуридзе С.Л., Вериге Е.Н. Роль иммунодиагностики в выборе тактики лечения посттравматической глазной патологии // Офтальмология. 2005. № 4. С. 22–26.
2. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М.: Медицина, 1994. 224 с.
3. Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. Антибиотики фторхинолоны в лечении язвы роговицы, вызванной синегнойной палочкой при ношении контактных линз // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003. Т. 3, № 1. С. 55–60.
4. Куликова И.Г., Слепова О.С., Илуридзе С.Л. Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз // Рос. офтальмол. журн. 2013. Т. 6, № 1. С. 69–72.
5. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. М.: Медицина, 1981. 272 с.
6. Слепова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеального тракта. Патогенез, диагностика, обоснование терапии. Дис... докт. биол. наук. М., 1991.
7. Mondino B.I. Inflammatory diseases of the peripheral cornea // Ophthalmology. 1988. V. 95, N 4. P. 463–472.
8. Pleyer U., Bergmann L., Krause A., Hartmann C. Autoimmune diseases of the peripheral cornea. Immunopathology, clinical aspects and therapy // Klin. Monbl. Augenheilkd. 1996. V. 208, N 2. P. 73–81.
9. Srinivasan M., Lalitha P., Mahalakshmi R. et al. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers // Br. J. Ophthalmol. 2009. V. 93, N 2. P. 198–202.
10. Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R. The steroids for corneal ulcers trial: study design and baseline characteristics // Arch. Ophthalmol. 2012. V. 130, N 2. P. 151–157.

The role of the Autoimmune Component in Central Corneal Ulcers

L.A. Kovaleva, O.S. Slepova, I.G. Kulikova, E.A. Mironkova

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
ulcer.64@mail.ru

The paper discusses the role of the autoimmune component in the pathogenesis of central ulcers of the cornea of various etiologies, which we studied by migration inhibition reaction of leukocytes (MIRL). 32 patients (32 eyes) were examined, of which 22 patients (22 eyes) had herpetic ulcers; 9 patients (9 eyes) had bacterial ulcers and 1 person (1 eye) had fungoid ulcer of the cornea. MIRL data were studied separately for each etiologic group depending on the severity of corneal ulcers, the severity of the accompanying uveal reactions, and disease duration. The data revealed sensitization to antigens of the cornea and the uvea and showed that the development of the cellular immune response to corneal and uveal antigens depends on the etiology and directly correlates with the severity of the corneal ulcer. Autosensibilization to eye tissue antigens is much higher in primary bacterial infection as compared to herpetic infection and increases drastically if the herpetic corneal ulcer is complicated by a secondary bacterial infection. Tissue specific autoimmunization was revealed from the very onset of the disease. MIRL data enable early diagnostics of autosensibilization to corneal and uveal antigens of cornea and help determine whether immunosuppressive medications are useful in the therapy of central corneal ulcers.

Key words: central corneal ulcers, autoimmunization to corneal and uveal antigens, herpetic and bacterial corneal ulcers.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:29–31



ЗИМАР®

фторхинолон 4-го поколения

● **Мощное проникновение^{1,2}**

● **Высокая эффективность³**

● **Быстрое уничтожение
бактериальной инфекции⁴**

● **Лучшая переносимость⁵**

● **Меньшая цитотоксичность⁶**

1. Price FW, Price MO. Penetration of Gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% into human aqueous humor of patients undergoing cataract surgery. Presented at: ARVO; April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, Fla.
2. Wittmann JR, Pascucci SE, Donnenfeld E, Perry H, Nix D, Synder RW. Determination of corneal absorption and penetration of topical gatifloxacin. Presented at: the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology (AAO); October 23-26, 2004; New Orleans, La.
3. Reddy AK et al. Susceptibilities of gram positive cocci against quinolones. Eye, 2010; 24: 170-179.
4. M.C. Callegan, B. Novosad, Rate of Bacterial Eradication by Ophthalmic Solutions of Fourth-Generation Fluoroquinolones. Adv Ther. 2009; 26 (4): 447-454.
5. Michael K. Jensen et al. Third- and fourth-generation fluoroquinolones: Retrospective comparison of Endophthalmitis after cataract surgery performed over 10 years. J Cataract Refract Surg 2008; 34: 1460-1467.
6. Eric Donnenfeld et al. A comparison of the fourth generation fluoroquinolones Gatifloxacin 0.3% & Moxifloxacin 0.5% in terms of ocular tolerability. Current Medical Research & Opinion. November, 2004 (20), 1753-1758

Сообщения о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании
ООО «Аллерган СНГ САРЛ» (Россия) по телефонам: +7 (495) 778-98-25, 8-800-250-98-25
(звонок по России бесплатный),
по факсу: +7 (495) 77-898-26 – или по электронной почте: MW-medinfo@Allergan.com

RU/0022/2013

ЗИМАР® – ЛП-001525, «Аллерган Инк», США

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

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Россия, 109004, Москва,
ул. Станиславского, д. 21, стр. 2
Тел.: +7 (495) 974-03-53, факс: +7 (495) 974-03-54



ЗИМАР®
(гatifлоксацин 0,3%), капли глазные

Анализ факторов, влияющих на риск развития послеоперационного фиброза капсулы хрусталика

В.А. Кокорев, М.А. Ковалевская, А.С. Коцинян

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Послеоперационный фиброз (ПОФ) капсулы хрусталика остается одной из важных причин, влияющих на стабильность зрительных функций после удаления катаракты. Под наблюдением находились 192 пациента с ПОФ капсулы хрусталика и группа сравнения — 2590 пациентов, оперированных по поводу катаракты различного генеза. Выявлены различия, подтверждающие важную роль осложненной катаракты в формировании ПОФ. Достоверными явились факторы миопии и сахарного диабета вне зависимости от его типа. Установлено также, что в течение 1-го года наблюдения ПОФ в 2 раза чаще встречается после удаления осложненной катаракты, в то время как ее доля в общей структуре наблюдаемых катаракт составляет 26,7 %. ПОФ развивается в 4 раза чаще после экстракапсулярной экстракции катаракты, что связано с более частым отягощенным послеоперационным течением по сравнению с фактоэмульсификацией. Анализ показателей развития ПОФ в зависимости от вида материала ИОЛ демонстрирует устойчивую закономерность: ИОЛ из гидрофобного материала в меньшей степени вызывают развитие ПОФ, однако полученные данные должны быть подтверждены на большем клиническом материале с учетом дополнительных тестов.

Ключевые слова: катаракта, фактоэмульсификация, послеоперационный фиброз, факторы риска.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:33–36

Одной из наиболее важных задач, стоящих перед офтальмохирургией, является восстановление прозрачности оптических сред глаза. Современные технологии хирургии катаракты в подавляющем большинстве случаев справляются с поставленной задачей и обеспечивают быстрое восстановление зрительных функций и профессиональной деятельности пациентов.

Стабильность достигнутых результатов по ряду причин может быть нарушена. Одной из них, представляющей наибольший интерес, является послеоперационный фиброз капсулы хрусталика (ПОФ). По мнению разных исследователей, частота ПОФ после экстракции катаракты колеблется в больших пределах. Так, у взрослых это осложнение отмечается в 10–50% [1, 2, 4, 7], у детей риск развития значительно выше и составляет 55,4–93,2% случаев [3]. Широкий разброс статистических данных может быть обусловлен неоднородностью анализируемых групп по этиологии катаракты и наличию сопутствующей глазной и общесоматической патологии, возрастом

пациентов, применяемой методикой экстракции катаракты, индивидуальными особенностями хирургической техники, наличием послеоперационного воспаления, конструкцией и материалом интраокулярной линзы (ИОЛ), сроками наблюдения.

Причины развития ПОФ до конца не выяснены. ПОФ капсулы хрусталика обусловлен пролиферацией, миграцией и метаплазией эпителиальных клеток хрусталика, остающихся после удаления катаракты. Пролиферативная активность эпителиальных клеток сохраняется на протяжении всей жизни. Даже при тщательной аспирации хрусталиковых масс и кортикальных волокон могут сохраняться остатки эпителиальных клеток в экваториальной зоне капсульной сумки хрусталика [2, 5, 6, 8]. Эпителиальные хрусталиковые клетки разделяются на 2 типа: А- и Е-клетки, имеющие различное влияние на процесс формирования ПОФ. А-клетки расположены под передней капсулой хрусталика. Они способны накапливать коллаген и обладают склонностью к миофибробластной метаплазии [4].

Вследствие этого происходит формирование фиброза передней капсулы хрусталика [9]. При усилении ПОФ может развиваться фимоз передней капсулы хрусталика, приводящий к децентрации ИОЛ. Кроме поражения передней капсулы хрусталика, А-клетки могут мигрировать и на заднюю капсулу, вызывая развитие в ней фиброзных изменений [12]. Е-клетки, также располагающиеся в экваториальной зоне, после хирургического вмешательства начинают мигрировать на заднюю капсулу и активно пролиферировать. После закрепления Е-клеток на задней капсуле происходит формирование «жемчужин» Адамюка — Эльшнига [5, 10]. При формировании адгезии переднего и заднего листков капсулы хрусталика образуется кольцо Зоммеринга [8, 13].

ЦЕЛЬ настоящего исследования — ретроспективный анализ факторов, влияющих на риск развития вторичной катаракты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим контролем находились 192 пациента, наблюдаемых в течение года и обратившихся за медицинской помощью с ухудшением зрения на оперированном глазу, которым в дальнейшем с оптической целью была проведена лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика. Группу сравнения составили 2590 пациентов, оперированных по поводу катаракты в тот же календарный период.

Для выявления связи вида катаракты с возрастом пациента мы проанализировали частоту выявления ПОФ в зависимости от вида катаракты. В возрасте до 60 лет ПОФ достоверно чаще формируется при осложненной катаракте, в то время как у пациентов старше 70 лет — при возрастной. Выявлено, что ПОФ чаще встречался после возрастной катаракты — в 63,02 % случаев, а при осложненной — в 36,98 %. Однако доля осложненной катаракты среди пациентов, обращающихся за хирургическим лечением, по нашим наблюдениям, меньше, чем у пациентов с ПОФ, и составляет 26,7 % (691 из 2590 наблюдений). Это позволяет говорить с высокой степенью достоверности о более частом формировании ПОФ после хирургии осложненной катаракты ($p < 0,001$).

Изучение сроков развития ПОФ после экстракции катаракты показало, что у каждого третьего пациента с ПОФ данная патология развивалась в течение 1-го года после экстракции катаракты. При этом у подавляющего числа пациентов — 84,8 % — ПОФ формировался в первые 5 лет.

У 15 % больных отмечалось позднее формирование фиброза. Среди наблюдаемых пациентов оказались и те, у кого операция была проведена более 10 лет назад (3 человека), а у одного мужчины ПОФ развился даже спустя 28 лет.

При изучении зависимости сроков развития ПОФ от вида катаракты выявлено, что на первом году после операции в 2 раза чаще (42,8 против 21,6 %) он развивался после экстракции осложненной катаракты. В последующие годы ПОФ чаще формировался после экстракции возрастной катаракты ($p < 0,05$).

Нами проанализирована взаимосвязь вида катаракты и формирования ПОФ, выявлены основные факторы, влияющие на возникновение фиброза задней капсулы при осложненной катаракте. Выделены 2 группы причин, указывающих на осложненное происхождение катаракты: сопутствующие заболевания глаза и общие заболевания. В табл. 1 представлена сопутствующая офтальмологическая патология группы пациентов (2590 чел.), из которой исключены случаи травматической и врожденной катаракты.

Из табл. 1 видно, что сопутствующая патология глаза в целом оказывает влияние на формирование ПОФ ($p < 0,01$) и встречается у 32,7 % пациентов с этим осложнением. Тогда как в массиве с исходной катарактой доля сопутствующей офтальмологической патологии составила 19,5 %. Вся рассматриваемая патология оказывала устойчивое влияние на формирование ПОФ, однако статистически достоверного уровня достигла только миопия ($p < 0,005$). Второй группой причин, указывающих на осложненное происхождение катаракты, явились общие

Таблица 1. Сопутствующая офтальмологическая патология и риск развития ПОФ

Патология	Катаракта n = 2590		ПОФ n = 192		p
	n	%	n	%	
Миопия	146	5,6	38	19,8	< 0,005
Глаукома	321	12,4	18	9,4	—
Увеит	11	0,4	2	1,0	—
Подвывих хрусталика	18	0,7	2	1,0	—
Сочетанная	8	0,3	3	1,6	—
Всего	504	19,5	63	32,8	< 0,01

Таблица 2. Общесоматическая патология и риск развития ПОФ

Патология	Катаракта n = 2590		ПОФ n = 192		p
	n	%	n	%	
СД 1-го типа	73	2,8	14	7,3	< 0,01
СД 2-го типа	58	2,2	12	6,3	< 0,01
Системные заболевания	7	0,27	2	1,0	—
Атопия гормонозависимая	17	0,7	4	2,1	—
Прочие	9	0,33	2	1,0	—
Сочетанная	23	0,9	3	1,6	—
Всего	187	7,2	37	19,3	< 0,001

заболевания. Результаты влияния общесоматических заболеваний на риск развития ПОФ представлены в табл. 2. Значение фоновых расстройств в развитии осложненной катаракты не вызывает сомнений: так, при сахарном диабете (СД) 1-го типа наблюдается наибольший процент ПОФ.

Из табл. 2 видно, что общесоматическая сопутствующая патология в целом оказывает влияние ($p < 0,001$) на формирование ПОФ и встречается у 19,3 % пациентов. Достоверно влияет и СД обоих типов ($p < 0,01$). Таким образом, миопию высокой степени ($p < 0,005$) и СД ($p < 0,01$) можно отнести к факторам риска развития ПОФ.

У пациентов, обращающихся за хирургическим лечением катаракты, выявлялась различная степень помутнения хрусталика (стадия катаракты). Обнаружено, что в основном (55,8 %) это были пациенты с выраженными помутнениями хрусталика. При ретроспективном анализе медицинских карт пациентов, направленных на лазерную дисцизию, выявлено, что ПОФ формировался чаще в случаях проведения операции с невыраженными помутнениями хрусталика (62,8 %). Это можно объяснить большей вероятностью неполного удаления хрусталиковых масс при хирургии незрелой катаракты, что приводило к формированию клеток Адамюка — Элынига в послеоперационном периоде.

В группе с ПОФ первичное хирургическое вмешательство проводилось по различным методикам, в связи с чем проанализировано влияние выбранной методики экстракции катаракты на риск развития ПОФ (табл. 3).

Выявлено, что ПОФ развивается в 4 раза чаще после применения методики экстракапсулярной экстракции катаракты (ЭЭК). Вероятно, это связано с технологическими преимуществами факто-эмульсификации (ФЭК): дозированное вскрытие передней капсулы хрусталика, возможность более полной эвакуации хрусталиковых масс, четкое интракапсулярное положение ИОЛ, обеспечивающее прилегание к задней капсуле. С другой стороны, возможно, это было связано с более частым применением ФЭК у пациентов со зрелой катарактой. Однако анализ результатов полностью опроверг данное предположение. Выявлено, что с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) ФЭК чаще применялась при начальных и невыраженных помутнениях хрусталика.

В связи с вышеизложенным проведена оценка факторов, влияющих на отягощенное послеопе-

рационное течение. Критерием явился показатель длительности пребывания в стационаре, что продиктовано необходимостью назначения активного общего лечения из-за развития экссудативной реакции, отека роговицы, геморрагического осложнения и повышения офтальмотонуса. Из 2590 случаев выявлен 181 с отягощенным послеоперационным течением (табл. 4).

С высокой степенью достоверности ($p < 0,005$) выявлено, что после ФЭК приблизительно в 2,5 раза реже, чем после ЭЭК, развивается отягощенное послеоперационное течение (4,8 против 11,2%).

Результаты анализа связи между методикой операции, отягощенным течением и риском развития ПОФ представлены в табл. 5.

Таким образом, отягощенное послеоперационное течение можно отнести к фактору риска развития ПОФ. Если посмотреть на полученные данные в разрезе применяемых методик, то подтверждается влияние ЭЭК на риск ПОФ как следствие отягощенного послеоперационного течения: ПОФ развивался более чем в 4,5 раза (18,6 против 3,5%) чаще.

Во многих публикациях отмечается зависимость формирования ПОФ от вида имплантированного хрусталика, особенностей конструкции опорных элементов, материала ИОЛ. Мы провели анализ связи развития ПОФ с материалом, из которого изготовлена ИОЛ. Принимая во внимание бесспорное влияние

Таблица 3. Развитие ПОФ и методика операции

Операция	Катаракта n = 2590		ПОФ n = 192		p
	n	%	n	%	
ЭЭК	917	35,4	154	80,2	< 0,001
ФЭК	1673	64,6	38	19,8	

Таблица 4. Отягощенное послеоперационное течение и методика операции

Причина n = 181	ФЭК n = 1673		ЭЭК n = 917		p
	n	%	n	%	
Отек роговицы	17	1,0	32	3,5	< 0,01
Экссудативная реакция	27	1,6	21	2,3	—
Геморрагические осложнения	16	1,0	26	2,8	< 0,05
Повышение офтальмотонуса	17	1,0	24	2,6	< 0,05
Всего	77	4,6	103	11,2	< 0,005

Таблица 5. Отягощенное послеоперационное течение и частота ПОФ

Операция	Катаракта n = 2590 (отягощенное течение n = 181)		ПОФ n = 192 (после отягощенного течения n = 42)		p
	n	%	n	%	
ЭЭК	104	3,9	35	18,6	< 0,01
ФЭК	77	3,0	7	3,5	
Всего	181	7,0	42	22,1	< 0,01

методики на формирование ПОФ (фактор отягощенного течения), мы вели сравнение в рамках одной технологии — ФЭК. В таблице 6 представлена частота выявления ПОФ в глазах с ИОЛ из гидрофильного (ГФЛ) и гидрофобного (ГФБ) акрила в 1-й год после операции.

Обнаружена устойчивая тенденция, не подтвержденная статистически, к снижению риска развития ПОФ в глазах с ИОЛ из ГФБ ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более половины случаев (54,6 %) развития ПОФ отмечено в течение первых 3 лет после экстракции катаракты, причем у каждого 3-го больного в течение 1-го года. Достоверно чаще ПОФ формируется у пациентов с осложненной катарактой, чем возрастной, причем в течение 1-го года — в 2 раза чаще. Факторами риска развития ПОФ является осложненная катаракта, вызванная СД, независимо от его типа, сопутствующая патология глаза, особенно миопия высокой степени, применение методики ЭЭК как более травматичной, особенно в случаях экстракции незрелой катаракты. Проведенный статистический анализ показателей развития ПОФ в зависимости от вида материала ИОЛ демонстрирует устойчивую закономерность: ИОЛ из ГФБ в меньшей степени вызывают развитие вторичной катаракты, однако полученные данные должны быть подтверждены на большем клиническом материале с учетом дополнительных тестов.

Литература

1. Егорова Э.В., Иошин И.Э., Касимова Д.П. Новые технологии в профилактике помутнения задней капсулы при экстракции осложненной катаракты с имплантацией ИОЛ // Современные технологии хирургии катаракты: Сб. научно-практ. конф. М. 2002. С. 84–89.

Таблица 6. Развитие ПОФ и материал ИОЛ

ИОЛ	Катаракта n = 1673		ПОФ n = 7		p
	n	%	n	%	
ГФЛ акрил	764	45,7	5	0,7	> 0,05
ГФБ акрил	909	54,3	2	0,2	

2. Егорова Э.В., Иошин И.А., Толчинская А.И. и др. Маркеры локального иммунитета в прогнозе воспаления в хирургии осложненных катаракт // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии. Екатеринбург. 2003. Ч. 1. С. 8–10.
3. Малиugin Б.Э. Медико-технологическая система хирургической реабилитации пациентов с катарактой на основе ультразвуковой факоэмульсификации и имплантации интраокулярной линзы: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М. 2002. 48 с.
4. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М.: Медицина, 1992. 243 с.
5. Apple D.J., Peng Q., Vesessook N. et al. Eradication of posterior capsule opacification: documentation of a marked decrease in Nd: YAG laser posterior capsulotomy rates noted in an analysis of 5416 pseudophakic human eyes obtained postmortem // Ophthalmology. 2001. V. 108. P. 505–518.
6. Apple D.J., Solomon K.D., Tetz M.R. et al. Posterior capsule opacification // Surv Ophthalmol. 1992. V. 37, N 2. P. 73–116.
7. Boyce J.F., Bhermi G. S., Spalton D. J., El-Osta A. R. Mathematical modeling of the forces between an intraocular lens and the capsule // J. Cataract Refract. Surg. 2002. V. 28. P. 1853–1859.
8. Bozukova D., Pagnouille C., DePauw-Gillet M.C. et al. Improved performances of intraocular lenses by poly(ethyleneglycol) chemical coatings // Biomacromolecules. 2007. V. 8, N 8. P. 2379–2387.
9. Finoll O., Buehl W., Menapace R. et al. Comparison of 4 methods for quantifying posterior capsule opacification // J Cataract Refract Surg. 2003. V. 29, N 1. P. 106–111.
10. Nishi O., Nishi K. Intraocular lens encapsulation by shrinkage of the capsulorhexis opening // J. Cataract Refractive Surgery. 1993. V. 19. P. 544–545.
11. Nishi O., Nishi K., Fujiwara T. et al. Effects of the cytokines on the proliferation of and collagen synthesis by human cataract lens epithelial cells // Br J Ophthalmol. 1996. V. 80, N 1. P. 63–68.
12. Nishi O., Nishi K., Mano C. et al. The inhibition of lens epithelial cell migration by a discontinuous capsula bend created by a band-shaped circular loop or a capsula-banding ring // Ophthalmic Surg Lasers. 1998. V. 29. P. 119–125.
13. Peng Q., Vesessook N., Apple D. et al. Surgical prevention of posterior capsule opacification. Part 3: intraocular lens optic barrier effect as a second line of defense // J. Cataract Refractive Surgery. 2000. V. 26. P. 198–213.

Analyzing the Risk Factors of Postoperative Lens Capsular Fibrosis

V.L. Kokorev, M.A. Kovalevskaya, A.S. Kotsinyan

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Russia
vladimir-kokorev@mail.ru

Postoperative fibrosis (POF) of the lens capsule remains to be an important factor affecting the stability of visual functions after cataract removal. We followed 192 patients with POF and 2590 patients operated for cataract of varied origin, which served as a comparison group. Differences were found that confirmed the important role of the complicated cataract in the POF emergence. Myopia, as well as diabetes mellitus of any type, proved to be statistically significant factors. It was also established that, during the first 12 months of follow-up, POF incidence doubles after the removal of a complicated cataract, whereas the share of complicated cataracts is only 26.7% of the total number of diagnosed cataracts. Moreover, after an extracapsular cataract extraction POF develops 4 times as frequently, which is connected with more frequently occurring postoperative complications as compared to those occurring after phakoemulsification. The analysis of POF development parameters reveals a regular dependence on the IOL material used: hydrophobic IOLs cause less POF; however the data obtained need to be corroborated by more clinical material based on additional tests.

Key words: cataract, phakoemulsification, post-operative fibrosis, risk factors.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:33–36

К вопросу о роли инфекций в патогенезе ретинобластомы

Г.И. Кричевская, О.С. Слепова, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Е.В. Денисова

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

Исследованы особенности инфекционного статуса 10 детей с ретинобластомой (РБ) и 8 детей с гранулематозными хориоретинитами, имевшими клиническое сходство с опухолевым процессом. В сыворотках крови определяли IgM-, IgG- и IgA-антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ), токсоплазме, токсокаре, хламидии трахоматис, хламидофиле пневмонии, микоплазме гоминис и уреоплазме уреалитикум. Распространенность хронической ЦМВ-инфекции была в 2 раза выше в группе с РБ, однако маркеры активной ЦМВ-инфекции выявлены только у ребенка с воспалительной патологией заднего отдела глаза. Частота выявления хронической инфекции, вызванной ВПГ и ВЭБ, была одинаковой в обеих группах. Серологические маркеры активной ВЭБ-инфекции обнаружены только у детей с РБ. Инфекционная этиология процесса установлена у 5 из 8 (62,5%) детей с воспалительной патологией: глазная форма токсокароза — у 3, внутриутробная ЦМВ-инфекция — у 1, ВПГ-инфекция — у 1. Ни один ребенок с РБ не был инфицирован токсокарой. Роль персистирующего ЦМВ и реактивации ВЭБ в этиопатогенезе ретинобластомы требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ретинобластома, хориоретинит, токсокара, серодиагностика инфекций, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:37–40

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки у детей раннего возраста, в основном до 5 лет [1–5]. Предрасположенность к РБ возникает при мутации в одном из аллелей гена-супрессора опухолевого роста, получившего название ген ретинобластомы (Rb 1) [3, 11]. Двусторонняя форма РБ обусловлена наследственными факторами и наблюдается у 40% больных. Одностороннее поражение отмечается у 60% пациентов и рассматривается как спорадическое заболевание [1, 4–6].

Возбудители хронических инфекций, в частности вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ), существенно влияют на организм инфицированного человека, вызывая спорадические мутации, изменяя иммунный ответ, подавляя апоптоз, нарушая клеточный цикл. В связи с этим многие микроорганизмы рассматриваются как потенциально онкогенные.

К настоящему времени получены доказательства роли папилломавируса человека в этиологии рака шейки матки, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) при лимфопролиферативных заболеваниях, в част-

ности Т-клеточных лимфомах орбиты [7]. В некоторых географических регионах экстранодальная маргинальноклеточная лимфома ассоциируется с *Clamydophila psittaci* и *Helicobacter pylori* [10]. В то же время многие инфекции вызывают воспалительные заболевания, клиническая картина которых имеет сходство с опухолевым процессом.

Дифференциальная диагностика ретинобластом и пролиферирующих ретинитов разного генеза нередко представляет большие трудности. Среди больных, направляемых в МНИИ ГБ им. Гельмгольца с подозрением на РБ, этот диагноз не подтверждается в 42–53% случаев. При этом 8–16% из них составляют инфекционные заболевания глазного дна.

В доступной литературе мы не встретили сравнительного анализа распространенности офтальмотропных инфекций у больных с РБ и воспалительными очагами на глазном дне.

ЦЕЛЬ настоящего исследования — сопоставить особенности инфекционного статуса детей с РБ и гранулематозными хориоретинитами, имеющими клиническое сходство с ретинобластомой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 18 детей в возрасте от 4 до 69 мес, направленных в институт с подозрением на РБ. После тщательного комплексного обследования (общеофтальмологического, офтальмоскопии с использованием непрямого офтальмоскопа и ретинальной педиатрической камеры RetCam, ультразвуковой эхографии, оптической когерентной томографии), проводимого в большинстве случаев под наркозом, пациентов разделили на 2 группы: 1-ю группу составили 10 пациентов с диагнозом «ретинобластома», 2-ю — 8 детей с воспалительными заболеваниями заднего отдела глаза.

В 1-ю группу вошли 4 девочки и 6 мальчиков в возрасте от 11 до 69 мес (средний возраст $26 \pm 1,1$ мес) с бинокулярной формой РБ у 2-х детей, монокулярной — у 8. В 9 из 12 глаз была выявлена далеко зашедшая форма, потребовавшая энуклеации глаза. Гистологически подтверждена недифференцированная форма РБ.

2-я группа состояла из 4 девочек и 4 мальчиков в возрасте от 4 до 74 мес (в среднем $38 \pm 1,2$ мес). У 7 диагностирован односторонний, у 1 — двусторонний хориоретинит с выраженной интра- и суб-ретинальной пролиферацией и формированием в большинстве случаев изменений по типу гранулемы.

Для определения инфекционного статуса сыворотки всех детей исследовали на наличие антител к широкому кругу офтальмотропных возбудителей

(см. таблицу). Антитела определяли в иммуноферментном анализе (ИФА) на автоматическом ИФА — анализаторе «Лазурит» (США) с коммерческими диагностическими наборами (Вектор-Бест, Кольцово).

Наличие и фазу инфекции (первичная, хроническая, рецидив хронической) устанавливали по характеру серологического ответа. Учитывали антигенную специфичность антител (антитела к ранним и поздним антигенам герпесвирусов) и класс иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA), к которому они относятся.

IgM-антитела к поздним (структурным) антигенам перечисленных возбудителей, IgG-антитела к ранним (неструктурным) антигенам герпесвирусов рассматривались как маркеры активной инфекции: первичной или реактивации хронической. IgG-антитела к структурным антигенам возбудителей свидетельствовали о перенесенной или хронической инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1-я группа: у 9 из 10 (90%) детей с РБ выявлены IgG-антитела к структурным антигенам ЦМВ в разных уровнях, что свидетельствовало о наличии хронической инфекции. Серологические маркеры активности ЦМВ не обнаружены ни у одного ребенка. Инфицированы ВПГ были 4 из 10 (40%) пациентов. Антитела — маркеры активной ВПГ1 и ВПГ2 выявлены у 2 из них, причем у 1 ребенка

Таблица. Результаты серологического обследования детей с РБ воспалительными заболеваниями глаз

Возбудитель	Антитела	1-я группа РБ n=10	2-я группа хориоретиниты n=8
Вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа (ВПГ1, ВПГ2)	IgG к поздним* антигенам	4 (40%)	5 (62,5%)
	IgM к поздним антигенам	0	0
	ВПГ 1-IgG к ранним** антигенам	2 (20%)	1 (12,5%)
	ВПГ 2-IgG к ранним антигенам	1 (10%)	1 (12,5%)
Цитомегаловирус	IgG к поздним антигенам	9 (90%)	3 (37,5%)
	IgM к поздним антигенам	0	1 (12,5%)
	IgG к сверхранним антигенам	0	0
Вирус Эпштейна — Барр	IgG к ядерному антигену (NA)	4 (40%)	3 (37,5%)
	IgG к раннему антигену (EA)	2 (20%)	0
	IgM к капсидному антигену (VCA)	0	0
Токсоплазма Гондии	IgG	0	0
	IgM	0	0
Токсокара канис	IgG	0	3 (37,5%)
Хламидии трахоматис	IgG к MOMP	0	0
	IgM к MOMP	0	0
	IgA к MOMP	0	0
Хламидофилы пневмонии	IgG к белковым хламидофильным антигенам	0	0
	IgM к белковым хламидофильным антигенам	0	0
Микоплазма гоминис	IgG к антигену p 120	0	0
	IgA к антигену p 120	0	0
Уреаплазма уреалитикум	IgG	0	0
	IgA	0	0

Примечание. * — поздние (структурные) антигены; ** — ранние (неструктурные) антигены; MOMP — основной белок наружной мембраны хламидии трахоматис.

наблюдалась одновременная слабая реактивация обоих типов ВПГ.

Серопозитивны к ВЭБ (IgG-антитела к ядерному антигену в высоком уровне) были 4 из 10 (40%) детей, у 2 из них (24 и 69 мес) также определялись антитела к раннему антигену ВЭБ (на умеренном и высоком уровне), что свидетельствовало об атипичной реактивации или ранней паст-инфекции. Антитела к остальным исследованным возбудителям у детей с РБ не обнаружены.

Анализ серологических данных детей 2-й группы показал, что ЦМВ были инфицированы 3 из 8 (37,5%) пациентов. Из них у 2 обнаружены только маркеры хронической инфекции (IgG-антитела к структурным антигенам), а у 1 ребенка в возрасте 4 мес установлена активная ЦМВ-инфекция: высокие показатели IgM-антител к ЦМВ и низкие уровни IgG-антител к структурным антигенам вируса. IgM-антитела, в отличие от IgG-антител, не передаются трансплацентарно, поэтому их наличие в крови ребенка подтверждает первичную инфекцию. Изменения, выявленные на глазном дне, были расценены как внутриутробный ЦМВ-хориоретинит.

Хроническая ВПГ-инфекция (ВПГИ) с высокими уровнями IgG-антител к структурным антигенам отмечена у 5 из 8 (62,5%) детей. Реактивация ВПГИ обнаружена у 2 детей. Низкие показатели активности ВПГ 1-го типа выявлены у ребенка 6 лет с односторонним нейроретинитом, умеренные показатели активности ВПГ 2 — у ребенка 2 лет 7 мес с перенесенным двусторонним герпетическим хориоретинитом.

IgG-антитела к ядерному антигену ВЭБ (показатель хронической или перенесенной инфекции) обнаружены у 3 (37,5%) пациентов 2-й группы, однако ни у одного ребенка, в отличие от детей с РБ, не были выявлены маркеры активности ВЭБ-инфекции.

В то же время у 3 (37,5%) пациентов 2-й группы были обнаружены IgG-антитела к токсокаре канис, и диагностирован офтальмотоксокароз. Антитела к остальным исследованным микроорганизмам (токсоплазма, хламидии, хламидофилы, микоплазма и уреаплазма) в этой группе, так же, как у детей с РБ, не были обнаружены.

Таким образом, полученные, хотя и на ограниченном материале, результаты подтвердили известные данные, что заражение герпесвирусами происходит в раннем возрасте, и хроническая инфекция, вызванная ВПГ, ЦМВ и ВЭБ, широко распространена среди популяции. Однако обращает на себя внимание тот факт, что у детей с РБ маркеры персистирующей ЦМВ-инфекции выявлялись в 2 раза чаще, чем у пациентов с хориоретинитами. Хотя распространенность хронической ВЭБ-инфекции в обеих группах не отличалась, атипичная реактивация вируса выявлена только у детей с РБ.

Онкогенное действие вирусов предполагалось давно, но только в последние годы были получены

прямые доказательства этиологической роли некоторых из них в генезе опухолей разной локализации. Среди возможных механизмов участия вирусов в онкогенезе выделяют их мутагенное действие, нарушение клеточного цикла, ингибирование апоптоза [10, 11, 13]. Неясно, какая форма вирусной инфекции — активная или персистирующая — обладает более выраженным трансформирующим действием на клетку.

Ряд потенциально онкогенных вирусов оказывают супрессивное влияние на белок РБ, играющий важную регуляторную роль в клеточном росте и дифференцировке. Его супрессия — один из существенных факторов в развитии опухоли [5, 11]. Риск возникновения РБ у детей с мутацией в гене RB1, кодирующем белок РБ, повышается более чем на 90% [5]. В последние годы высказана гипотеза о роли онкопротеина вируса папилломы человека E7 в инаktivации белка РБ и развитии спонтанной односторонней ретинобластомы [12].

Именно с подавлением активности белка РБ связывают возникновение ВЭБ-ассоциированной карциномы желудка [15]. Известна роль ВЭБ в этиопатогенезе ряда лимфом, саркомы Капоши, однако связь ВЭБ-инфекции с развитием спонтанной РБ требует дальнейшего изучения.

У 62,5% детей с хориоретинитами сопоставление клинических и серологических данных позволило установить инфекционную этиологию процесса: у 3 детей обнаружена глазная форма токсокароза, у 1 — внутриутробная ЦМВ-инфекция, у 1 — перинатальная ВПГИ.

Впервые об ошибочной диагностике «ретинобластомы» у детей с офтальмотоксокарозом сообщил еще в 1950 г. Н. Wilder [14]. В дальнейшем многие авторы указывали на гипердиагностику РБ у больных с изолированной глазной формой токсокароза [4, 8, 9]. Напротив, в группе с РБ ни один ребенок не был инфицирован токсокарой, и ни разу не наблюдалась реактивация персистирующего ЦМВ.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены различия в инфекционном статусе детей с РБ и хориоретинитами, имеющими клиническое сходство с опухолевым процессом. В развитии воспалительных заболеваний заднего отрезка глаза, требующих проведения дифференциального диагноза с РБ, важную роль играет токсокара канис, а у детей до года — активная герпесвирусная инфекция.

2. Серологические маркеры активной ВЭБ-инфекции выявлены только у детей с РБ и не обнаружены у пациентов с ретинитами. Роль ВЭБ в этиопатогенезе РБ требует дальнейшего изучения.

3. Распространенность хронической ЦМВ-инфекции была в 2 раза выше в группе с РБ, хотя маркеры активной ЦМВ-инфекции выявлены только у ребенка с воспалительной патологией

заднего отрезка глаза. Частота выявления хронической инфекции, вызванной ВПГ и ВЭБ, не различалась в обеих группах.

4. При дифференциальной диагностике РБ и воспалительных заболеваний заднего отрезка глаза у детей целесообразно проведение серологического обследования в первую очередь на токсокару и герпесвирусы.

Литература

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М.: Медицина, 2002. 421 с.
2. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина. 2000. 310 с.
3. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. 2000. № 65. С. 5–33.
4. Пантелеева О.Г. Ретинобластома: прогностическая значимость клинических симптомов, эффективность комбинированного лечения: Дис. ...канд. мед. наук. М. 1997.
5. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина. 2005. 199 с.
6. Aerts I., Le Rouic L.L., Gauthier-Villars M. et al. Retinoblastoma // Orphanet J. Rare Dis. 2006. V. 1. N 31. P. 1750–1759.
7. Auw-Hädrich C., Göbel N., Illerhaus G. Infection agents in ocular adnexal tumours // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2010. V. 227. N 7. P. 530–537.
8. Danielson R.W. The differential diagnosis of retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. 1957. V. 58. P. 15–18.
9. Doz F. Retinoblastoma: a review // Arch. Pediatr. 2006. V. 13. N 10. P. 1329–1337.
10. Goebel N., Mittelviehhaus A.H., Reinhard T. et al. Chlamydia psittaci, Helicobacter pylori and ocular adnexal lymphoma-is there an association? // Leukemia Research. 2007. V. 31. N 10. P. 1450–1452.
11. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1971. V. 68. N 4. P. 820–823.
12. Orjuela M.A., Castaneda V.P., Ridaura C. et al. Presens of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development // Clin. Cancer Res. 2000. N 6. P. 4010–1016.
13. Sage J. The retinoblastoma tumor supressor and stem cell biology // Genes Dev. 2012. V. 26. N 13. P. 1409–1420.
14. Wilder H.C. Nematode endophthalmitis // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1950. V. 55. P. 99–109.
15. Xia Liu, Xiuming Tang, Shaoyan Zhang et al. Methylation and expression of retinoblastoma and transforming growth factor-β1 genes in Epstein-Barr virus-associated and-negative gastric carcinomas // Gastroenterol. Res. Pract. 2012. Article ID 906017, 8 p.

The role of Infections in Retinoblastoma Pathogenesis

G.I. Krichevskaya, O.S. Slepova, S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, E.V. Denisova

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

We studied the infection status of 10 children with retinoblastoma (RB) and 8 children with granulomatous chorioretinitis clinically similar to the tumor process. Blood serum was tested for IgM-, IgG- u IgA-antibodies to herpes simplex virus (HSV) of types 1 and 2, Cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV), Toxoplasma, Toxocara, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma hominis, and Ureaplasma urealyticum. The incidence of chronic CMV infection was twice as high in the RB group but markers of an active CMV infection were only found in one child with an inflammatory pathology of the posterior eye segment. The occurrence of detected chronic infection caused by HSV and EBV was the same in both groups. Serologic markers of an active EBV infection were found only in children with RB. The infectious origin of the process was confirmed in 5 out of 8 children with infectious pathology, including 3 with ocular toxocariasis, 1 with intrauterine CMV infection and 1 with HSV infection. No child with RB was infected with Toxocara. The role of persisting CMV and EBV reactivation in etyopathogenesis of retinoblastoma requires further studies.

Key words: retinoblastoma, chorioretinitis, toxocara, infections serology, herpes simplex, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:37–40

Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы

Н.И. Курышева¹, О.А. Азизова², А.П. Пирязев²

¹ Центр офтальмологии ФМБА России

² НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Цель работы — сравнить антиоксидантную активность (АОА) комбинированных препаратов для местного лечения глаукомы. В модельной системе (индуцированный окислительным стрессом гемолиз эритроцитов) исследована АОА фиксированных комбинаций: дорзоламид/тимолол, бринзоламид/тимолол, латанопрост/тимолол, биматопрост/тимолол, травопрост/тимолол и бримонидин/тимолол. Показано, что АОА 30 мкл фиксированных комбинаций уменьшается в ряду дорзоламид/тимолол — бринзоламид/тимолол — латанопрост/тимолол — бримонидин/тимолол — биматопрост/тимолол — травопрост/тимолол и составляет соответственно 20-16-13-9-6-3%. АОА всех фиксированных комбинаций повышалась по мере увеличения добавляемого в модельную систему объема каждого из препаратов, за исключением комбинации биматопрост/тимолол. Высокая АОА фиксированных комбинаций ингибиторов карбоангидразы с тимололом указывает на их потенциальные преимущества в лечении глаукомы перед другими фиксированными комбинациями в связи с их возможным нейропротекторным эффектом.

Ключевые слова: окислительный стресс, глаукома, фиксированные комбинации, ингибиторы карбоангидразы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:41–44

Неэффективность монотерапии у пациентов с глаукомой в достижении целевого уровня ВГД после 2 лет лечения составляет 40–75% [5]. Если принять во внимание тот факт, что при применении нескольких препаратов, как правило, соблюдение режима терапии ухудшается, то становится понятным, как важно назначать больному как можно меньшее количество закапываний в течение суток. В этом плане является актуальным назначение препаратов, относящихся к фиксированным комбинациям. Однако следует учесть, что требования, предъявляемые к антиглаукомным препаратам, не ограничиваются их гипотензивным действием. Способность лекарства, закапываемого в глаз, улучшать глазной кровоток и оказывать протекторное действие в отношении нейронов сетчатки и их аксонов является не менее

важным свойством. Поэтому не случайно в последние годы усилилась тенденция сравнивать антиглаукомные препараты (в том числе и фиксированные комбинации) не только по их гипотензивному действию. В одном из недавних исследований продемонстрировано, например, что комбинация дорзоламида с тимололом превосходит по сосудистым эффектам комбинацию тимолола с латанопростом у больных с впервые выявленной глаукомой, в то время как гипотензивная активность обоих препаратов в данном исследовании оказалась одинаковой [10]. Особого внимания заслуживает сравнительная оценка способности препаратов нейтрализовать последствия окислительного стресса, который, как известно, играет весьма важную роль в поражении трабекулярного эндотелия и нейронов сетчатки при

глаукоме [9, 14, 16]. Однако работ, посвященных данной проблеме, в литературе мы не нашли.

ЦЕЛЬ работы — изучение антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного лечения глаукомы в сравнительном аспекте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Принцип метода определения антиокислительной активности. Метод основан на индуцированном гемолизе эритроцитов. При добавлении растворов трет-бутила (ТБ) и клотримазола (КТ) к суспензии отмытых от плазмы крови эритроцитов наблюдается их гемолиз. Соединения, обладающие антиокислительной активностью (АОА), ингибируют гемолиз, вызванный свободными радикалами, а именно радикалами ТБ. КТ, являясь фунгицидом, усиливает интенсивность гемолиза. По степени ингибирования свободнорадикального гемолиза можно судить об АОА исследуемого соединения. Степень гемолиза определяется по изменению концентрации гемоглобина в среде инкубации.

Методика исследования. Использованы клотримазол — 1% раствор для наружного применения (Гленмарк) и 70% раствор Tret-Butyl hydroperoxide (ALDRICH). Забор крови производили из локтевой вены с 3,8% раствором цитрата натрия в качестве антикоагулянта. Соотношение крови и цитрата натрия — 9:1. Для получения суспензии эритроцитов кровь центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин. Плазму удаляли, а эритроциты отмывали центрифугированием в физиологическом растворе (2 раза по 10 мин при 1500 об/мин). К осадку отмытых эритроцитов добавляли физиологический раствор (ф.р.) в объеме, равном объему эритроцитов. Таким образом, получали суспензию эритроцитов в 0,9% растворе NaCl приблизительно с 50% гематокритом.

Для приготовления рабочих растворов к 0,1 мл 1% раствора КТ добавляли 2,9 мл ф.р., а к 0,1 мл 70% раствора ТБ — 7,67 мл физиологического раствора (ф.р.). Для регистрации кинетики свободнорадикального гемолиза к 1,8 мл ф.р. добавляли 0,2 мл суспензии эритроцитов, а также 20 мкл рабочего раствора КТ и 40 мкл рабочего раствора ТБ. Полученную суспензию инкубировали 3 ч при 37°C. После инкубации пробирки с раствором центрифугировали 15 мин при 2500 об/мин. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 2 мл стандартного трансформирующего раствора для определения гемоглобина (раствор Драпкина). Через 30 мин определяли оптическую плотность данного раствора при длине волны 540 нм.

Для определения АОА применяли метод, описанный выше, т.е. использовали 1,8 мл ф.р. + 0,2 мл суспензии эритроцитов + 20 мкл КТ + 40 мкл ТБ. При этом от 1,8 мл ф.р. отбирали разные объемы ф.р. (в настоящем исследовании — 30, 60, 90 и 120 мкл). Данные объемы замещали соответствующими объемами дистиллированной воды. Таким образом, общий объем ф.р. оставался равным 1,8 мл (контрольные пробы).

При определении АОА дистиллированную воду заменяли исследуемым препаратом и получали опытные пробы. Далее реакцию проводили, как описано выше. В результате получали значения оптической плотности для контрольных (Ек) и опытных проб (Еоп). Ек принимали как значение оптической плотности, соответствующее 100% гемолизу. В случае добавления исследуемого препарата процент гемолиза определялся по формуле $E_k/E_{op} \times 100\%$. Гемолиз выше 100%, означал его активацию. Снижение гемолиза ниже 100% свидетельствовало о его ингибировании. Поскольку данный вид гемолиза вызывается свободными радикалами трет-бутила, делали вывод, что исследуемое соединение обладает как антирадикальной, так и антиоксидантной активностью.

В работе исследовались следующие фиксированные комбинации антиглаукомных препаратов: дорзоламид/тимолол (Dorzolamide hydrochloride 2% + Timolol maleate 0,5%, S.C. Rompharm Company S.R.L.), бринзоламид/тимолол (Brinzolamid 1% + Timolol maleate 0,5%, Alcon), латанопрост/тимолол (Latanoprost 0,005% + Timolol maleate 0,5%, Pfizer), травопрост/тимолол (Travoprost 0,004% + Timolol maleate 0,5%, Alcon), (Bimatoprost 0,03% + Timolol maleate 0,5%, Allergan) и бримонидин/тимолол (0,2% Brimonidin tartrato + Timolol maleate 0,5%, Allergan).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее высокая АОА зарегистрирована у комбинации дорзоламид/тимолол (см. таблицу). Она превосходила АОА других фиксированных комбинаций при анализе 30 мкл исследуемых препаратов и последовательно уменьшалась в ряду дорзоламид/тимолол — бринзоламид/тимолол — латанопрост/тимолол — бримонидин/тимолол — биматопрост/тимолол — травопрост/тимолол. Примечательно, что АОА всех фиксированных комбинаций, за исключением комбинации биматопрост/тимолол, возрастала по мере увеличения объема добавляемого в модельную систему препарата, что было особенно выражено у комбинации бринзоламид/тимолол. В объемах 60 и 90 мкл указанная фиксированная комбинация лидировала среди прочих по своей АОА (см. таблицу).

Таблица. Антиоксидантная активность фиксированных комбинаций для местного гипотензивного лечения глаукомы

Препарат	Процент ингибирования гемолиза при добавлении препарата в модельную систему «эритроциты — раствор трет-бутила и клотримазола»		
	количество добавленного препарата		
	30 мкл	60 мкл	90 мкл
Дорзоламид/тимолол	20±2,5	26±3,1	40±3,5
Бринзоламид/тимолол	16±3,8	42±2,4	54±3,2
Латанопрост/тимолол	13±1,9	28±3,1	26±2,5
Бримонидин/тимолол	9±4,3	10±1,4	18±1,9
Биматопрост/тимолол	6±1,5	6±0,8	4±0,25
Травопрост/тимолол	3±2,7	3±0,2	32±3,7

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема АОА препаратов для местного лечения глаукомы, которой посвящена данная работа, представляется актуальной в силу нескольких причин. Главная из них состоит в том, что на клеточном уровне в основе поражения как трабекулярного эндотелия, так ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов при глаукоме лежит окислительный стресс, повреждающий ДНК митохондрий указанных структур [6, 17]. Полагают, что одной из причин избыточного образования свободных радикалов кислорода при глаукоме является рецидивирующая реперфузия в результате колебаний офтальмотонуса и перфузионного давления. Так называемые конечные гликозилированные продукты — маркеры окислительного стресса, характерные для нейродегенеративной патологии, недавно были обнаружены у больных глаукомой [16]. Таким образом, снижение уровня образования свободных радикалов в тканях глаза, особенно в сетчатке и зрительном нерве, а также улучшение микроциркуляции в указанных структурах являются важным направлением лечения глаукомы.

Другая причина, объясняющая важность исследования АОА антиглаукомных препаратов, объясняется сложным метаболизмом и до конца не изученным их аккумулярованием в тканях глаза.

Фармакокинетика лекарственных препаратов в глазу — весьма сложный процесс, на него оказывают влияние разные факторы. Одни препараты в основном абсорбируются тканями переднего отрезка глаза, в частности, содержащими пигмент (бримонидин), другие аккумуляруются в эритроцитах, связываясь с белками (дорзоламид). Фармакокинетика антиглаукомных препаратов исследовалась на лабораторных животных. В частности, установлено, что латанопрост накапливается в максимальной концентрации во влаге передней камеры через 2–3 ч и попадает в кровяное русло. Максимальный гипотензивный эффект применения латанопроста наступает через 2 нед и сохраняется в среднем в течение 6 мес на фоне непрерывного лечения. Однако распределение латанопроста в тканях глаза человека в разные периоды лечения не известно. Это утверждение верно и в отношении других исследуемых препаратов. Так или иначе все антиглаукомные препараты попадают в кровяное русло, но с разной скоростью и имеют разные сроки выведения из организма, а некоторые — определяются также в парном глазу, в который инстилляции не осуществлялись [12]. Не так давно было показано, что при закапывании в глаз препараты способны попадать даже в спинномозговую жидкость и головной мозг [8]. Это заставляет задуматься о том, что аккумуляция активного вещества может происходить в разных тканях и в разной концентрации на протяжении лечения. И хотя полученные в данном исследовании результаты нельзя полностью экстраполировать на ситуацию в глазу, тем не менее их следует принимать во внимание.

В данной работе исследована АОА (т.е. способность препаратов к обезвреживанию продуктов ROS —

активных форм кислорода) препаратов в том виде, в каком они используются в клинической практике, т.е. в виде растворов. На первый взгляд, полученное различие АОА можно было бы объяснить присутствием в растворах консерванта — бензалкония хлорида. Однако его количество в 1 мл указанных растворов примерно одинаково: от 0,0075 до 0,02%. Следовательно, полученные результаты отражают свойства активных составляющих содержимого флакона с глазными каплями.

Результаты настоящей работы продемонстрировали наличие АОА у всех исследованных препаратов. Следует подчеркнуть, что в состав каждой исследуемой фиксированной комбинации входит тимолол. Высокая антирадикальная активность тимолола была установлена нами впервые более 10 лет назад, эти результаты мы подтверждали неоднократно, используя другие модельные системы [1–3]. Не так давно мы выявили высокую антирадикальную активность ингибиторов карбоангидразы [3]. Следует, однако, отметить, что проведенные исследования давали лишь косвенное представление о нейропротекторных свойствах изучаемых лекарств, поскольку выполнялись *in vitro*. Кроме того, мы учитывали тот факт, что при ингибировании свободных форм кислорода могут образовываться весьма токсичные для живых клеток субстанции. Хорошо известен в этом плане пример взаимодействия супероксид анион радикала с другим свободным радикалом — оксидом азота, в результате чего образуется токсичное соединение — пероксинитрит, вызывающий апоптоз ганглиозных клеток сетчатки. Поэтому закономерно вставал вопрос об определении не только антирадикальных, но и антиоксидантных свойств тестируемых препаратов.

Использование модельных систем с живыми клетками дает максимально приближенную к *in vivo* информацию. Применение в настоящем исследовании модельной системы с эритроцитами, гемолиз которых был вызван окислительным стрессом, позволил нам судить об АОА фиксированных комбинаций для лечения глаукомы.

Результаты показали, что наиболее высокая АОА характерна для фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы (ИКА) дорзоламида с тимололом. В объеме 30 мкл она превосходила АОА остальных фиксированных комбинаций, включая тимолол с простагландинами. Это полностью совпало с данными о высокой АОА дорзоламида, полученными нами недавно, и подтвердило наши предыдущие наблюдения, согласно которым АОА слезы повышалась в 4 раза через 30 мин после закапывания дорзоламида [3]. Высокая АОА была выявлена также у другого ИКА, входящего в состав фиксированной комбинации с тимололом — бринзоламида. Полученные данные подтверждают установленную нами недавно высокую АОА указанного ИКА.

Как было отмечено выше, одним из пусковых звеньев глаукомного поражения является митохон-

дриопатия в клетках трабекулярного эндотелия. Митохондрии осуществляют чрезвычайно важную функцию по снабжению клеток энергией, для чего в нормальных физиологических условиях расходуется 90% всего поступающего к митохондриям кислорода, и лишь 1–5% его перерабатывается митохондриями в свободные формы кислорода. С возрастом эта функция митохондрий существенно снижается. То же происходит в случаях различных форм митохондриопатий. Поврежденные митохондрии становятся источником свободных радикалов. Не так давно было установлено, что при ПОУГ имеется дисфункция митохондрий, обусловленная генетически, причем это относится как к митохондриям клеток трабекулярного эндотелия, так и аксонов зрительного нерва [4].

Недавние исследования показали, что дорзоламид и тимолол способны защитить ДНК митохондрий клеток трабекулярного эндотелия от окислительного стресса [7, 11, 14], а при комбинации указанных препаратов происходило усиление антиоксидантного эффекта, что предохраняло трабекулу от повреждающего действия перекиси водорода [13]. Заслуживают также внимания недавно полученные данные о способности фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом усиливать перфузию капилляров сетчатки и ДЗН, причем подобный эффект, по мнению авторов, нарастает на фоне длительного применения препарата [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в свете полученных результатов об антиоксидантной активности фиксированных комбинаций ингибиторов карбоангидразы дорзоламида и бринзоламида с тимололом, данных литературы об антиоксидантном действии дорзоламида и тимолола, направленном на защиту трабекулярного эндотелия, а также о способности ИКА улучшать глазную гемоперфузию, можно заключить, что указанные комбинации имеют потенциальные преимущества перед антиглаукомными препаратами других групп.

Литература

1. Курешева Н.И., Азизова О.А. Сравнительное исследование антиокислительной активности препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы // X Всерос. школа офтальмолога: сб. ст. М., 2011. С. 75–79.
2. Курешева Н.И., Деева И.Б., Еричев В.П. Сравнительное изучение антирадикального действия некоторых антиглаукоматозных препаратов // Вестн. офтальмол. 1998. № 2. С. 6–9.
3. Курешева Н.И., Царегородцева М.А., Азизова О.А., Пирязев А.П. Нейропротекторное действие ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы в свете их антирадикальной активности // IX Всерос. школа офтальмолога: сб. ст. М., 2010. С. 89–93.
4. Abu-Amero K.K., Morales J., Bosley T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47. N 10. P. 2533–2541.
5. EGS guidelines, 3rd ed. 2008. 138 P.
6. Izzotti A., Saccà S. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50. N 11. P. 5251–5258.
7. Izzotti A., Saccà S.C., Di Marco B. et al. Antioxidant activity of timolol on endothelial cells and its relevance for glaucoma course // Eye (Lond). 2008. V. 22. N 3. P. 445–453.
8. Koevary S. Pharmacokinetics of topical ocular drug delivery: potential uses for the treatment of diseases of the posterior segment and beyond // Current Drug Metab. 2003. V. 4. N 3. P. 213–222.
9. Kumar DM, Agarwal N. Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence // J. Glaucoma. 2007. V. 16. N 3. P. 334–343.
10. Martinez A., Sanchez M. Retrobulbar haemodynamic effects of the latanoprost/timolol and the dorzolamide/timolol fixed combinations in newly diagnosed glaucoma patients // Intern. J. of Clinical Practice. 2007. V. 61. N 5. P. 815–825.
11. Miyamoto N., Izumi H., Miyamoto R. et al. Nipradilol and timolol induce Foxo3a and peroxiredoxin 2 expression and protect trabecular meshwork cells from oxidative stress // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50. N 5. P. 2777–2784.
12. Saary K., Ali-Melkkila T., Vuory M., Iisalo E. Absorption of ocular timolol: drug concentrations and beta-receptor binding activity in the aqueous humour of the treated and contralateral eye // Acta. Ophthalmol. Copenh. 1993. V. 71. N 5. P. 671–676.
13. Sacca S., La Maestra S., Micale R., Larghero P. Ability of Dorzolamide Hydrochloride and Timolol Maleate to target mitochondria in glaucoma therapy // Arch Ophthalmol. 2011. V. 129. N 1. P. 48–55.
14. Sacca S.C., Pascotto A. et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2005. V. 123. N 4. P. 458–463.
15. Siesky B., Harris A., Kagemann L. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy // Acta Ophthalmol. 2010. V. 88. N 1. P. 141–149.
16. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences // Prog Retin Eye Res. 2006. V. 25. N 5. P. 490–513.
17. Zanon-Moreno V., Marco-Ventura P., Lleo-Perez A., Pons-Vazquez S. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma // J. Glaucoma. 2008. V. 17. N 3. P. 263–268.

A Comparative Study into Antioxidant Activity of Fixed Combinations in Topical Glaucoma Treatment

N.I. Kuryseva¹, O.A. Azizova², A.P. Piryazev²

¹ Ophthalmological Department of Medical and Biological Agency (MBA)

² The Research Institute of Physical and Chemical Medicine of MBA, Moscow, Russia
e-natalia@list.ru

The paper's purpose was to compare the antioxidant activity (AOA) of fixed combinations for topical glaucoma treatment. Dorzolamide/timolol, brinzolamide/timolol, latanoprost/timolol, brimonidine/timolol and travoprost/timolol fixed combinations were tested in vitro using the model of oxidation-induced haemolysis. Antioxidant activity of dorzolamide/timolol – brinzolamide/timolol – latanoprost/timolol – brimonidine/timolol – travoprost/timolol was 20–16–13–9–3% respectively. AOA of all fixed combinations increased while more drug was added into the model system, except for latanoprost/timolol. AOA of travoprost/timolol increased 10 times in 90 µl of the drug in comparison to 30 and 60 µl. Fixed combinations of carboanhydrase inhibitors with timolol have an advantage over other fixed combinations due to their high antioxidant activity. They may be used as direct neuroprotective agents in glaucoma treatment.

Key words: oxidative stress, glaucoma, fixed combinations, carboanhydrase inhibitors.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:41–44

Роль сосудистого эндотелиального фактора роста и ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии

Д.В. Липатов, Ю.Е. Баутина, Т.А. Чистяков, А.А. Толкачева, А.Г. Кузьмин, М.В. Шестакова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Установлена взаимосвязь между выраженностью пролиферации сосудов сетчатки и уровнями сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ангиотензина II (АТ II) и ренина, полученных во время проведения полостных офтальмологических операций из влаги передней камеры глаза и плазмы, у больных сахарным диабетом (СД). Установлена прямая корреляционная зависимость уровня концентрации VEGF во влаге и стадии развития диабетической ретинопатии (ДР). Достоверной корреляции содержания АТ II во влаге передней камеры и стадией ДР не получено (возможно, из-за недостаточного количества наблюдений). Подтверждено участие VEGF в патогенезе ДР и показана перспективность использования анти-VEGF препаратов в случае диабетического макулярного отека и при выраженных пролиферативных изменениях на глазном дне у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ренин-ангиотензиновая система, диабетический макулярный отек.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:45–48

В большинстве стран сахарный диабет (СД) является одной из главных причин заболеваемости и преждевременной смертности, поскольку ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый 10-й взрослый человек страдает СД, что составляет более 366 млн человек по всему миру.

Особое внимание обращают на себя поздние осложнения СД, занимающие лидирующее положение среди заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации. Диабетическая ретинопатия (ДР) является тяжелым осложнением СД, которое приводит к стремительно развивающейся стойкой утрате трудоспособности в возрасте от 20 до 74 лет во всех странах мира вследствие преждевременно возникшей слепоты [7]. ДР развивается более чем у 90% больных СД в разные сроки после его возникновения.

Исследования экспрессии генов ренина, ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) демонстрируют существование независимой

внутриглазной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Получены данные о возникновении при ДР патогенетических изменений в локальной (интраокулярной) секреции цитокинов, медиаторов и факторов роста [4, 5, 8]. Выявленные на сетчатке глаза интраокулярные компоненты РААС и эндотелиальные факторы роста, активированные в результате хронической гипергликемии, гипертензии и других многочисленных системных нарушений, приводят к быстрому развитию и прогрессированию ДР. Повышенные показатели как системных, так и локальных уровней ангиотензина II (АТ II) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ассоциированы с высоким риском ДР и большей распространенностью диабетического макулярного отека (ДМО), который может наблюдаться при любой стадии ДР.

Поиск новых возможностей лечения ДР путем блокирования повышенной активности РААС и ингибирования VEGF может позволить предотвратить или привести к регрессии возникающие патологические изменения. Более подробное исследование

механизмов развития и прогрессирования ДР поможет выработать оптимальный алгоритм лечения.

ЦЕЛЬЮ исследования стало установление взаимосвязи между выраженностью пролиферации сосудов сетчатки и уровнями VEGF, АТ II и ренина, полученных во время проведения полостных офтальмологических операций у пациентов с СД из влаги передней камеры глаза (ПКГ) и плазмы. Кроме того, ставилась задача оценить влияние анти-VEGF терапии (препаратом Ранибизумаб) на течение и коррекцию ДМО и выраженность регрессивных изменений неоваскуляризации при пролиферативной стадии ДР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения первой задачи обследованы 134 пациента, получавшие хирургическое лечение по поводу катаракты (110 пациентов) с разной стадией ДР и вторичной неоваскулярной глаукомы (24 пациента), а также 30 пациентов контрольной группы, не страдающих СД и оперированных по поводу катаракты. Уровень VEGF, АТ II и ренина определяли во влаге ПКГ и в плазме. Забор биологического материала производился в ходе оперативного вмешательства с согласия пациента. Далее влага ПКГ и плазма были заморожены при температуре -50°C , и впоследствии в них определяли уровень VEGF, АТ II и ренина. Средний возраст больных СД составил $64,9 \pm 3,4$ года; средняя длительность диабета — $14,7 \pm 2,7$ лет, средний уровень гликированного гемоглобина — $7,8 \pm 1,2\%$. В контрольной группе без СД средний возраст составил $64,3 \pm 3,7$ года, средний уровень гликированного гемоглобина — $5,3 \pm 0,7\%$.

Для решения второй задачи были отобраны 17 пациентов с основным диагнозом ДМО и пролиферативная ДР, которые получали лечение препаратом Ранибизумаб (Луцентис, «Новартис», Швейцария). Всем пациентам были последовательно выполнены 3 интравитреальные инъекции препарата в стандартной дозе 0,5 мг (0,05 мл) в один и тот же глаз. Интервал между инъекциями составил 1 мес. Динамическое наблюдение пациентов на каждом этапе исследования включало в себя полное офтальмологическое обследование, фотографирование глазного дна с помощью фундус-камеры («Mark-II», «Торсон», Япония) и оптическую когерентную томографию сетчатки (ОКТ «Cirrus», «Zeiss», Германия). Помимо офтальмоскопического обследования, всем пациентам проводилась оценка компенсации СД, определяли наличие осложнений, а также исследовали общеклинические показатели состояния здоровья. Средний возраст пациентов в этой группе составил $47,5 \pm 4,5$ лет, длительность СД — $16,1 \pm 1,4$ лет, средний уровень гликированного гемоглобина — $8,7 \pm 1,7\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе пациентов уровень VEGF был прямо пропорционален стадии ДР. Внутриглазное содержание VEGF было значительно выше при

пролиферативной (ПДР) (113,7 пг/мл), чем при не-пролиферативной (НДР) стадии ДР (59,9 пг/мл). При отсутствии СД (рис. 1) содержание VEGF во влаге ПКГ было наименьшим (43,4 пг/мл). Для уровня VEGF в плазме были справедливы те же корреляционные связи со стадией ДР, что и для влаги ПКГ: уровень VEGF был самым высоким при ПДР (124,76 пг/мл), при НДР определялся более низкий уровень (93,09 пг/мл), наименьшие показатели выявлялись при отсутствии СД (59,12 пг/мл) (рис. 2). Внутриглазное содержание VEGF не коррелировало с его системным уровнем ($p=0,35$).

Содержание АТ II во влаге ПКГ при начальных стадиях ДР составило 31,3 пг/мл, при ПДР — 36,03 пг/мл ($p<0,001$). У пациентов без СД этот уровень был 35,0 пг/мл (рис. 3). Это показывает, что достоверной корреляции уровня АТ II во влаге ПКГ у пациентов без СД и пациентов с разными стадиями ДР не получено, что, однако, может быть результатом недостаточного числа наблюдений.

Содержание АТ II во влаге ПКГ отрицательно коррелировало с уровнем гликированного гемоглобина ($r = -0,35$, $p=0,09$), однако эта связь не достигала статистически значимой достоверности, возможно, из-за малого числа наблюдений.

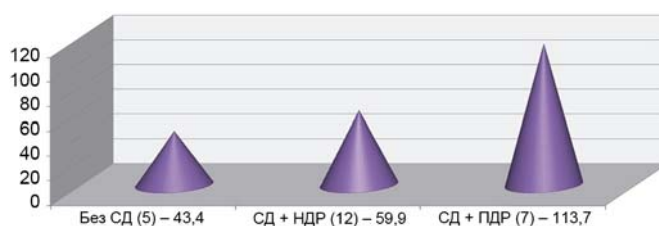


Рис. 1. Уровень VEGF (пг/мл), определяемый во влаге ПКГ у пациентов с разной стадией ДР и без СД (пациенты с глаукомой исключены из данной группы).

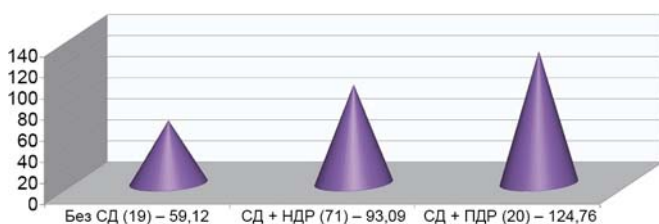


Рис. 2. Уровень VEGF (пг/мл), определяемый в плазме у пациентов с разной стадией ДР и без СД (пациенты с глаукомой исключены из данной группы).

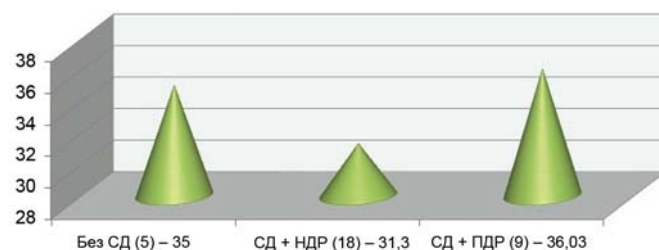


Рис. 3. Уровень АТ II (пг/мл), определяемый во влаге ПКГ у пациентов с различной стадией ДР и без СД (пациенты с глаукомой исключены из данной группы).

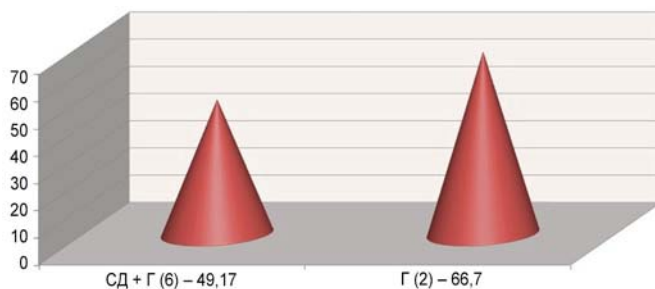


Рис. 4. Уровень АТ II (пг/мл), определяемый во влаге ПКГ у пациентов с глаукомой без СД и при наличии СД и разных стадий ДР.

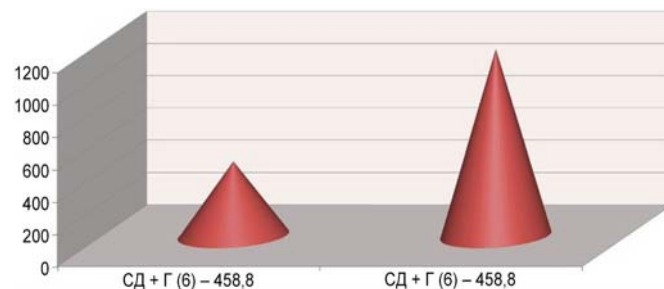


Рис. 5. Уровень VEGF (пг/мл), определяемый во влаге ПКГ у пациентов с глаукомой без СД и при наличии СД и разных стадий ДР.

Среди пациентов со вторичной неоваскулярной глаукомой (Г) уровень VEGF-A и АТ II во влаге ПКГ был значительно выше у пациентов без СД: 1149,9 пг/мл и 66,7 пг/мл соответственно (рис. 4, 5). Ренин не обнаружен ни в одном образце. Колебание уровня АТ II во всех группах было недостоверным.

Во 2-й группе исходная толщина сетчатки при ДМО в среднем по группе составила 456 ± 86 мкм (рис. 6) при средней остроте зрения 0,5. Динамика остроты зрения выявила прибавку от 1 до 3 строк за период в полгода (рис. 7). По окончании курса интравитреальной анти-VEGF терапии (3-й месяц) было выявлено достоверное снижение толщины сетчатки в среднем на 86 мкм (min на 24 мкм; max на 132 мкм) и уменьшение геморрагических очагов на глазном дне, запустевание неоваскулярных сосудов с уменьшением их диаметра (рис. 8). Подобная тенденция наблюдалась в 75% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в течение первых 2 десятилетий почти у всех пациентов с СД 1-го типа (СД 1) и у более 60% с СД 2-го типа (СД 2) диагностируется ДР. Эпидемиологическое исследование WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) показало, что у 3,6% пациентов с дебютом СД 1 в молодом возрасте и у 1,6% пациентов с развитием СД 2 в среднем и пожилом возрасте диагностировали слепоту. У 86% лиц с началом СД в молодом возрасте слепота явилась следствием ДР. Треть случаев развития слепоты, обусловленной ДР, представлена группой пациентов с дебютом СД в среднем и пожилом возрасте. У таких пациентов выявлены и другие заболевания глаз, характерные для данной возрастной категории [2, 7]. Приведенные данные справедливы и для наблюдаемой нами группы.

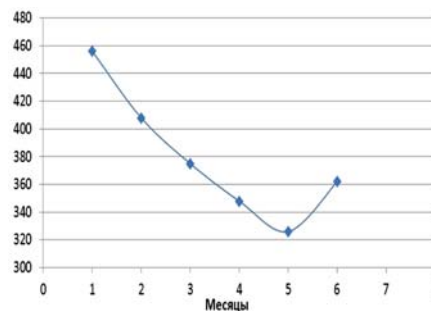


Рис. 6. Изменение толщины сетчатки (мкм).

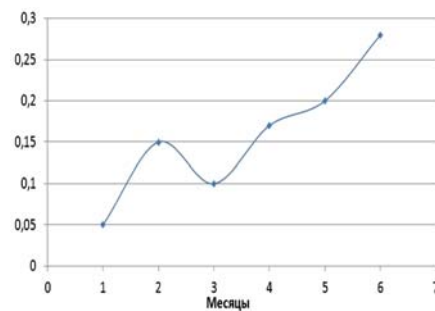


Рис. 7. Динамика прибавки остроты зрения.

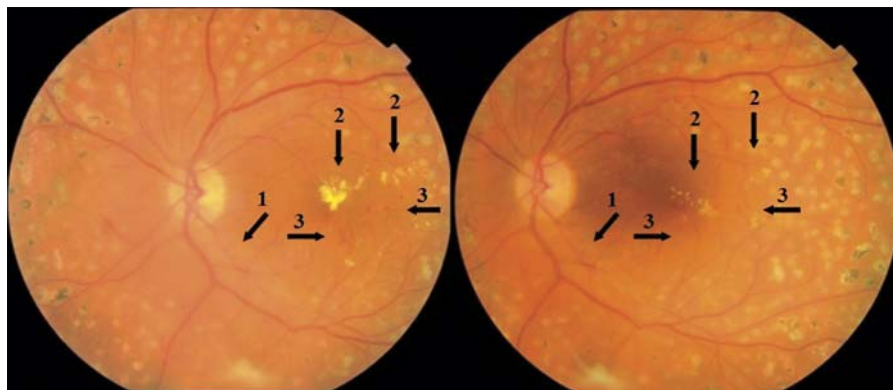


Рис. 8. Регресс неоваскуляризации (1), твердых экссудатов (2) и геморрагий (3) на фоне применения Ранибизумаба (разница между снимками 3 мес).

Основными причинами слепоты и снижения зрения при ДР являются клинически значимый ДМО и пролиферативная ДР, приводящая к тракционной отслойке сетчатки или кровоизлиянию в стекловидное тело. Морфологически эти процессы характеризуются изменением калибра и аномальной извитостью ретинальных сосудов, образованием мягких и твердых экссудатов, интравитреальных микрососудистых аномалий, микроаневризм, появлением неоваскуляризации сетчатки, различного размера ретинальных геморрагий и отеков, пролиферацией глиальных клеток и образованием витреоретинальных тракций [1].

D. Fong и соавт. [9] высказали предположение о том, что сетчатка глаза особенно чувствительна к различного рода воздействиям повреждающих факторов вследствие повышенной скорости утилизации тканью сетчатки глюкозы и кислорода (на единицу веса) в сравнении с другими тканями. Это приводит

к повышению активности гликолитического и аэробного патологического пути метаболизма глюкозы. J. Wagner и соавт. [14] выявили экспрессию генов ренина, ангиотензиногена и АПФ в пигментном эпителии сетчатки человека. Эти результаты дали им возможность предположить существование интраокулярного синтеза АТ II. М. Murata и соавт. [11] в ходе исследований локальной РААС в сетчатке разных животных обнаружили АТ1-рецепторы к АТ II.

W. Stain и соавт. [13] исследовали содержание ренина, проренина и АТ II во влаге стекловидного тела пациентов с ПДР при проведении им витрэктомии и выявили значительное увеличение этих показателей по сравнению с пациентами без СД и ДР, а также показали корреляцию различных компонентов РААС с тяжестью ДР, что, однако, не нашло достоверного подтверждения в исследуемой нами группе.

Патогенетический механизм участия РААС в развитии ДР осуществляется гемодинамическим и негемодинамическим путем. Гемодинамический путь нарушения проявляется ускорением ретинального кровотока, повышением давления в капиллярах сетчатки и повышением внутриглазного давления. Негемодинамический механизм связан в первую очередь с активацией мощного ростового фактора, определяющего процессы ангиогенеза – VEGF [4–6].

При исследовании уровня VEGF во влаге ПКГ выявлена корреляционная зависимость между его величиной и тяжестью ДР. Так, отмечено возрастание уровня VEGF пропорционально увеличению тяжести ДР [3], что полностью подтвердилось в исследуемой нами группе пациентов. К патологическому повышению уровня VEGF приводят такие факторы, как гипергликемия, гипоксия, ишемия, воспаление и др. Под их воздействием происходит активация ростовых факторов, что влечет за собой запуск деления и миграции эндотелиальных клеток, способствующий развитию новообразованных сосудов и прогрессированию ангиогенеза [6]. Гиперактивация АТ II и его АТ1-рецепторов в свою очередь также приводит к повышенной стимуляции экспрессии VEGF. Помимо стимуляции экспрессии VEGF, АТ II через АТ1-рецепторы индуцирует экспрессию рецепторов другого мощного пролиферативного фактора – ангиопоэтина-2, что является дополнительным сти-

мулом к пролиферации сосудов глазного дна [12]. Н. Funatsu и соавт. [10] выявили двукратное повышение концентрации АТ II и VEGF в жидкости стекловидного тела у пациентов с ПДР в сравнении с пациентами с СД без ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования подтверждено участие эндотелиального сосудистого фактора роста в патогенезе ДР. Результаты исследования ренина и АТ II представляются сомнительными и требуют более тщательного изучения и большего числа наблюдений. Использование анти-VEGF препаратов представляется перспективным как в случае ДМО, так и при выраженных пролиферативных изменениях на глазном дне у пациентов с СД.

Литература

1. Дедов И.И., Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия: современные проблемы // Сахарный диабет. 2008. № 3. С. 4–7.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: 2012. 478 с.
3. Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Чистяков Т.А. и др. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в жидкости передней камеры глаза у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 32–36.
4. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охоцимская Т.Д. и др. Активность ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезе у больных с диабетической ретинопатией // Вестник офтальмологии. 2006. № 3. С. 11–14.
5. Рябина М.В., Охоцимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии // РМЖ. 2012. № 2. С. 52–59.
6. Северина А.С., Шестакова М.В. Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2004. № 4. С. 38–42.
7. Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия. Результаты международных многоцентровых исследований // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 82–87.
8. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 14–19.
9. Fong D.S., Aiello L., Gardner T.W. et al. Retinopathy in Diabetes // Diabetes Care. 2004. V. 27. P. 84–87.
10. Funatsu H., Yamashita H., Nakanishi Y. et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy // Br. J. Ophthalmology. 2002. V. 86. P. 311–315.
11. Murata M., Nakagawa M., Takahashi S. Expression and localisation of angiotensin II type 1 receptor mRNA in rat ocular tissues // Ophthalmologica. 1997. V. 211. P. 384–386.
12. Otani A., Takagi H., Oh H. et al. Angiotensin II Induces Expression of the Tie2 receptor ligand and angiotensin-2 in bovine retinal endothelial cells // Diabetes. 2001. V. 50. P. 867–875.
13. Stain W.D., Chaturvedi N. Review: the renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes // JRAAS. 2002. V. 3. P. 243–246.
14. Wagner J., Danser A.H.J., Derckx F.H. et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system // Br. J. Ophthalmology. 1996. V. 80. P. 159–163.

The Role of Vascular Endothelial Growth Factor and the Renin-Angiotensin System in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy

D.V. Lipatov, Yu.E. Bautina, T.A. Chistyakov, A.A. Tolkacheva, A.G. Kuzmin, M.V. Shestakova

Russian State Scientific Center for Endocrinology, Moscow
glas1966@rambler.ru

The paper aims at establishing the relationship between proliferation intensity of retinal vessels and the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), angiotensin II (AT II) and renin, which were obtained during intraocular surgeries on patients with diabetes mellitus (DM) from anterior chamber humor and plasma. A direct correlation was found between VEGF level in the anterior chamber and the stage of diabetic retinopathy (DR). Contrariwise, no reliable correlation could be found between the content of AT II in anterior chamber humor and the DR stage (possibly because of an insufficient number of observations). The study also confirmed VEGF participation in DR pathogenesis. It was shown that anti-VEGF preparations could be effective in the therapy of diabetic macular edema and pronounced proliferative changes in the eye fundus of diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, vascular endothelial growth factor, renin-angiotensin system, diabetic macular edema.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:45–48

Сравнительное перспективное исследование эффективности некоторых препаратов класса простагландина F2-альфа (0,005% раствор латанопроста) при лечении первичной открытоугольной глаукомы

Н.А. Листопадова¹, К.О. Саидова², Т.Н. Сорокова³

¹ Московский глаукомный центр при ГКБ № 15 им. О.М. Филатова

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

³ ЗАО группа компаний «MEDCI», поликлиника № 1, Москва

Проведен сравнительный анализ эффективности 12-недельного лечения двух групп пациентов с вновь выявленной первичной открытоугольной глаукомой, принимающих препараты простагландинового ряда (аналог простагландина F2-альфа — 0,005% раствор латанопроста). Пациенты из 1-й группы (30 человек, 43 глаза) принимали оригинальный препарат Ксалатан (0,005% раствор латанопроста, Pfizer), 2-я группа пациентов (30 человек, 42 глаза) принимала дженериковый препарат Глаупрост (0,005% раствор латанопроста, Rompharm Company). Критерии отбора пациентов в группы были одинаковыми. Установлено снижение внутриглазного давления (ВГД) до 29–30% от исходного уровня с одинаковой эффективностью в двух группах. Отмечена компенсация ВГД на всем протяжении исследования. ВГД к 3-му месяцу лечения в 1-й группе снизилось с 25,97 до 19,98 мм рт.ст., во 2-й группе — с 23,8 до 18,3 мм рт.ст. Сравнение результатов применения оригинального (Ксалатан) и дженерикового латанопроста (Глаупрост) показало их одинаково высокую эффективность в снижении ВГД, что позволяет рекомендовать как препарат Глаупрост, так и класс простагландинов в целом для более широкого применения, в том числе и для включения в индивидуальные схемы лечения пациентов, страдающих глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, аналоги простагландинов F2-альфа, Ксалатан, Глаупрост.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:49–51

Офтальмогипотензивные препараты из класса аналогов простагландинов F2-альфа (0,005% раствор латанопроста) были представлены на отечественный фармакологический рынок около десяти лет назад. В связи с этим у практических врачей появились новые возможности консервативного снижения внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Первым оригинальным препаратом класса аналогов простагландинов F2-альфа, появившийся в аптечной

сети в начале этого столетия, был Ксалатан (0,005% раствор латанопроста, Pfizer). Гипотензивное действие препарата связывали с усилением преимущественно увеосклерального оттока водянистой влаги в супрахориоидальное пространство и эписклеральные вены [6, 9]. Предполагают, что механизм этого явления обусловлен усилением синтеза матричных металлопротеиназ [10] и последующим распадом коллагена во внеклеточном матриксе цилиарной мышцы [7, 8]. В 2010 г. был зарегистрирован первый

дженериковый препарат этого класса — Глаупрост (0,005% раствор латанопроста, Rompharm Company), и в литературе появились работы о его клинической эффективности при использовании до 3 мес [1, 4]. Изучение эффективности в ранние сроки, а также изучение безопасности в отдаленные сроки может позволить расширить возможности взаимозаменяемости препаратов, что особенно важно как в системе обязательного, так и добровольного медицинского страхования. Однако в доступной литературе мы не нашли сведений о сравнительном анализе эффективности и безопасности Глаупроста и оригинальных препаратов этого класса.

ЦЕЛЬ исследования — изучение эффективности и безопасности аналога простагландина F2-альфа (0,005% раствор латанопроста) Глаупроста (Rompharm) в сравнении с препаратом этого класса Ксалатаном (Pfizer) при их применении у пациентов с вновь выявленной ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациентов с некомпенсированной начальной впервые выявленной ПОУГ, средний возраст которых составил 63 года. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа (30 человек, 43 глаза) получала гипотензивное лечение в виде монотерапии Ксалатаном (0,005% раствор латанопроста, Pfizer) по общеизвестной схеме (1 раз в сутки), 2-я группа (30 человек, 42 глаза) получала лечение в виде монотерапии Глаупростом (0,005% раствор латанопроста, Rompharm Company) по аналогичной схеме. Критерии отбора пациентов и исключения из исследования были одинаковыми в обеих группах.

Всем пациентам проводили пробу с латанопростом на индивидуальную переносимость и эффективность препарата. Контрольные исследования офтальмотонуса проводились у каждого пациента 5 раз в течение 12 нед (до лечения, через 24 ч, через 4, 8, 12 нед). Всем пациентам проводилось общеофтальмологическое обследование, а также компьютерная тонометрия, тонография, конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия. Исследование зрительных функций (визометрию, компьютерную статическую периметрию) проводили до и через 12 нед после начала лечения. Переносимость препаратов оценивалась на основании жалоб пациентов и данных обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в сводных таблицах 1, 2. Сравнительный анализ двух групп пациентов, принимавших латанопрост в виде кратковременной (до 3 мес) систематической тера-

Таблица 1. Динамика показателей эффективности и средней величины офтальмотонуса у больных ПОУГ при монотерапии латанопростом (1-я группа — Ксалатан, 2-я группа — Глаупрост)

Группа пациентов	ВГД, мм рт.ст.				
	исходное	24 ч	1 мес	2 мес	3 мес
1-я	25,97±1,20	18,55±0,98	19,93±0,77	19,38±0,84	19,98±0,98
2-я	23,80±1,10	16,6±0,96	17,0±0,76	16,8±0,73	18,3±0,98

Таблица 2. Динамика показателей ВГД (%) у больных ПОУГ при монотерапии латанопростом в исследуемых группах

Группа пациентов	Снижение ВГД, %			
	24 ч	1 мес	2 мес	3 мес
1-я	28,6	27	25	23
2-я	30,0	28,7	29,5	23

пии, показал одинаково высокую эффективность (снижение ВГД до 29–30% от исходного уровня).

Отмечена компенсация офтальмотонуса и его стабилизация на всем протяжении исследования. Установлено снижение показателей ВГД с 25,97 до 19,98 мм рт.ст. к 3 мес в 1-й группе, с 23,8 до 18,3 мм рт.ст. во 2 группе. Во 2-й группе пациентов, принимавших Глаупрост, отмечена лучшая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов за 3 мес наблюдения, что, возможно, объясняется его небольшим сроком. В исследованиях, проведенных нами ранее, было установлено, что побочные нежелательные явления, связанные с использованием латанопроста в лечении ПОУГ, могут появиться позже, при его постоянном применении от 8 мес до 2 лет [2, 3]. Системные побочные эффекты во время исследования не отмечались.

При сравнении исходных и итоговых показателей визометрии, периметрии и состояния диска зрительного нерва после 3-месячной монотерапии латанопростом не было выявлено какой-либо значимой динамики. Это отмечено в более ранних исследованиях использования как Ксалатана [2, 3, 5], так и Глаупроста [1, 4]. При предварительном анализе тонографических показателей в ряде случаев отмечена положительная динамика восстановления оттока внутриглазной жидкости, что определяет целесообразность дальнейшего наблюдения пациентов с ПОУГ для разработки индивидуальных схем гипотензивного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При кратковременной 3-месячной монотерапии латанопростом у пациентов с вновь выявленной ПОУГ установлено, что препараты этого класса обладают высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Препарат Глаупрост показал такие же высокие показатели снижения ВГД и компенсацию офтальмотонуса за весь период наблюдения, как и оригинальный препарат Ксалатан, что позволяет рекомендовать его к более широкому использованию в лечении ПОУГ.

Литература

1. Козлова И.В., Акопян А.И., Рященко В.С. Аналог простагландинов — глаупрост: гипотензивная эффективность и безопасность у пациентов с первичной глаукомой // Новости глаукомы. 2011. № 3. С. 17–19.
2. Листопадова Н.А., Евсютина Н.Н., Тугуши О.А., Парканская В.И. Анализ безопасности и эффективности 4-летнего применения ксалатана в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2005. С. 26–28.
3. Листопадова Н.А., Тугуши О.А., Сергеева Е.С., Евсютина Н.Н. Анализ эффективности длительной монотерапии бета-блокаторами и дополнительной терапии простагландинами при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2008. № 4. С. 17–19.
4. Ловпаче Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами // Рос. Офтальмол. Журнал. 2012. Т. 5, № 1. С. 42–45.
5. Listopadova N., Rabadanova M., Tugushy O., Parkanskaya V. The influence of Latanoprost on intraocular pressure and visual function in primary open-angle glaucoma // VII Congress of the European Glaucoma Society. Florence. 2004. P. 153–154.
6. Nilsson S.F., Samuelsson M., Bill A., Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin (2 α)-1-isopropylester in the cynomolgus monkey // Exp Eye Res. 1989. V. 48. P. 707–716.
7. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle: a study on cultured cells and tissue sections // Exp Eye Res. 1998. V. 67. P. 179–191.
8. Sagara T., Gatton D.D., Lindsey J.D. et al. Topical prostaglandin F(2 α) treatment reduces collagen types 1, 3 and 4 in the monkey uveoscleral outflow pathway // Arch Ophthalmol. 1999. V. 117. P. 794–801.
9. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E., Brubaker R.F. Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function // Surv Ophthalmol. 1997. V. 41. Suppl. 2. P. 69–75.
10. Weinreb R.N., Lindsey J.D. Metalloproteinase gene transcription in human ciliary muscle cells with latanoprost // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002. V. 43. P. 716–722.

A Comparative Prospective Study of the Efficacy of Certain Medications of Prostaglandin F2 Alpha Group (Latanoprost 0.005% Solution) in the Therapy of Primary Open-Angle Glaucoma

N.A. Listopadova¹, K.O. Saidova², T.N. Sorokovaya³

¹ Moscow Glaucoma Center at the O.M. Filatov City Clinical Hospital No 15

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ MEDCI Company Group, Polyclinic No 1, Moscow
Nlistopadova@yandex.ru

A comparative study of the efficacy of a 12-week course of treatment involved two groups of patients with newly diagnosed POAG who received Prostaglandin group preparations (an analog of Prostaglandin F2 Alpha — Latanoprost 0.005% Solution). Group 1 (30 patients, 43 eyes) receive the original Xalatan preparation (Latanoprost 0.005% Solution, Pfizer). Group 2 (30 patients, 42 eyes) received a generic preparation Glauprost (Latanoprost 0.005% Solution, Rompharm Company). The criteria of assigning the patients to one of the groups were the same, so the groups were formed randomly. IOP reduction by up to 29–30% against the initial level was equally effectively achieved in both groups. IOP compensation was noted for the whole follow-up period. Toward the 3rd month of treatment, IOP fell from 25.97 mm Hg to 19.98 mm Hg in group 1 and from 23.8 mm Hg to 18.3 mm Hg in group 2. The comparison of the results of using the original (Xalatan) and the generic (Glauprost) latanoprost preparation showed them to be equally effective in IOP reduction. We can thus recommend both Glauprost and the whole class of prostaglandins for wider clinical use, including their addition into individual treatment plans of glaucomatous patients.

Key words: glaucoma, hypotensive therapy, Prostaglandin F2 Alpha analogs, Ksalatan, Glauprost.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:49–51

Некоторые этнические особенности анатомо-топографических параметров структур глазного яблока у коренных жителей республики Саха, больных глаукомой

В.В. Нероев¹, Е.К. Захарова², Т.Р. Поскачина³, О.А. Киселева¹, О.В. Робустова¹, А.М. Бессмертный¹

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

² Якутская республиканская офтальмологическая больница,

³ Северо-Восточный федеральный университет, медицинский институт, Якутск

С помощью ультразвуковой биометрии и биомикроскопии изучены анатомо-топографические особенности структур глазного яблока у коренных жителей Республики Саха (Якутия). Наиболее часто встречается первичная открытоугольная глаукома (64,5%) с характерным узким «клювовидным» профилем угла передней камеры (УПК) (57%), с выраженной экзогенной пигментацией дренажной системы. У якутов, больных глаукомой, преобладают глаза с короткой аксиальной длиной и с гиперметропией (47%). У пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) выявлено достоверное снижение всех исследуемых при ультразвуковой биомикроскопии линейных (за исключением толщины радужки) параметров по сравнению с контрольной группой. В 65% случаев механизм закрытия УПК являлось наличие относительного зрачкового блока, а в 35% — синдрома плоской радужки. Толщина хрусталика с возрастом у коренного населения с ПЗУГ достоверно увеличивается и превышает значения, полученные в контрольной группе. Увеличение толщины хрусталика при его помутнениях сопровождалось достоверным уменьшением глубины ПК на глаукомных глазах в старших (более 60 лет) возрастных группах.

Ключевые слова: глаукома, ультразвуковая биометрия, ультразвуковая биомикроскопия, этнические анатомо-топографические особенности глазного яблока.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:52–57

Глаукома остается одной из важнейших медико-социальных проблем, так как является второй в мире причиной слепоты после катаракты.

Республика Саха (Якутия) [РС (Я)] — самый большой регион Российской Федерации с общей площадью в 3,1 млн км². Свыше 40% территории республики находится за полярным кругом. Отличительная особенность Якутии — чрезвычайно низкая плотность населения (0,3 человека на 1 км²). По данным Всероссийской переписи 2010 г., общая численность населения в РС (Я) составила 958 528 человек. В республике проживают представители более 120 национальностей, удельный вес коренной народности (якутов) — 49,9%. При изучении рас-

пространенности первичной глаукомы (ПГ) в РС (Я) с 2001 по 2010 г. выявлен ее неуклонный рост на 29% за счет улучшения диагностики. В РС (Я) распространенность ПГ в 2001 и 2010 гг. составила соответственно 1080 и 1397 на 100 тыс. взрослого населения. Распространенность глаукомы среди коренных жителей превышает данные по республике и достигает 1710 на 100 тыс. (по данным на 2010 г.). Из форм заболевания преобладает первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ).

На роль анатомических факторов в этиологии глаукомы впервые в 1883 г. указал Р. Smith. При замерах неизмененных глаз умерших и глаз, удаленных по поводу острого приступа глаукомы, он

выявил, что последние имеют меньшую аксиальную длину и более толстый хрусталик [1, 5].

С 50-х годов прошлого столетия в офтальмологической практике стали применять ультразвуковое исследование (УЗИ) как способ диагностики, позволяющий выявлять различные патологические изменения и образования, а также измерять глазное яблоко и его отдельные анатомо-оптические структуры. Прижизненное детальное исследование структур переднего сегмента глазного яблока стало возможным благодаря разработанному С. Pavlin и соавт. в 1990 г. методу ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [9, 17].

Выявление анатомо-топографических особенностей (АТО) строения глазного яблока в зависимости от этнической и расовой принадлежности является актуальным, поскольку позволяет определить специфику гидродинамических и биомеханических параметров глаукомных глаз, оказывающих влияние на клинические проявления глаукоматозного процесса, течение болезни и выбор метода лечения.

В России этнические аспекты глаукомы у монголоидов (хакасов и тувинцев) отражены в работах Е.Н. Комаровских, Т.П. Ткаченко, Л.А. Карамчаковой. Наиболее часто встречается ПОУГ, характеризующаяся наличием узкого (в том числе клювовидного) и среднеширокого профиля радужно-роговичного угла (РРУ). Достоверно меньшие глубина передней камеры (ПК) и переднезадний размер (ПЗР) глаза у представителей монголоидной расы обуславливают более выраженную крутизну профиля радужки, узость и клювовидный профиль РРУ. Почти у всех больных монголоидов отмечается выраженная пигментация зон РРУ, что является их расовой особенностью вне зависимости от заболевания глаукомой. Более узкий РРУ и его усиленная пигментация являются неблагоприятными факторами при назначении гипотензивной терапии, обуславливая недостаточный гипотензивный эффект, поэтому больные ПОУГ монголоиды раньше, чем европеоиды нуждаются в хирургическом лечении. Эти же факторы могут приводить к более частым рецидивам повышения ВГД у прооперированных больных глаукомой [5, 6, 11].

Якуты, один из самых многочисленных коренных этносов Сибири, составляют большинство коренного населения РС (Я). Этот этнос во многом необычен и резко отличается от других этносов Восточной Сибири. Физический облик якутов характеризуется центральноазиатским антропологическим типом монголоидной расы. Учитывая антропологические особенности якутов и несомненное влияние анатомических факторов на развитие глаукомы, изучение АТО строения глазного яблока у представленного этноса вызывает особый интерес.

ЦЕЛЬ настоящего исследования — изучение этнических АТО строения глазного яблока и иридоцилиарной зоны у коренных жителей РС (Я), больных ПГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения этнических биометрических особенностей выездной офтальмологической бригадой Якутской республиканской офтальмологической больницы (ЯРОБ) обследованы коренные жители Вилюйской группы районов (Нюрбинский, Сунтарский и Вилюйский), состоящие на диспансерном учете по глаукоме, — 133 больных в возрасте от 51 до 84 лет, 82% из них старше 60 лет. Общепринятые клиничко-функциональные методы исследования (визометрия, тонометрия, периметрия, гониоскопия, рефрактометрия) были дополнены ультразвуковой биометрией на приборе OcuScan RxP (Alcon, США). Определяли длину оптической оси глаза, глубину ПК и толщину хрусталика. Дополнительно в условиях ЯРОБ УБ была проведена 40 больным с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) в возрасте от 43 до 75 лет и 64 европеоидам с эметропией и катарактой без глаукомы в возрасте от 56 до 74 лет (первая контрольная группа).

Для изучения биометрических параметров структур переднего сегмента глаз у коренного населения с ПГ и выявления их особенностей в зависимости от формы глаукомы были проведены УБМ исследования, как в условиях работы выездной бригады, так и на базе ЯРОБ. Обследованы 48 человек (65 глаз) с ПГ — 19 мужчин и 29 женщин, а также 20 человек (35 глаз) европеоидов — эметропов с катарактой без глаукомы (вторая контрольная группа).

УБМ проводили линейным датчиком (50 МГц) ультразвуковой диагностической офтальмологической системы AVISO (Quantel Medical, Франция). Согласно методике С. Pavlin и соавт. [17], измеряли следующие линейные и угловые параметры:

1) *глубина передней камеры (мм)* — по перпендикуляру от эндотелия роговицы в центральной зоне до передней поверхности хрусталика;

2) *дистанция «трабекула-радужка» (мм)* — по перпендикуляру от эндотелия роговицы до передней поверхности радужки на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры;

3) *дистанция «трабекула-цилиарные отростки» (мм)* — по перпендикуляру от эндотелия роговицы через радужку в 500 мкм от склеральной шпоры;

4) *толщина радужки (мм)* — расстояние от передней до задней поверхности радужки по перпендикуляру, идущему в 500 мкм от склеральной шпоры;

5) *профиль радужки* — по отношению ее расположения к прямой, проходящей от корня радужки к точке касания радужки с капсулой хрусталика;

6) *глубина задней камеры (мм)* — по перпендикуляру от задней поверхности радужки до первого визуализируемого волокна цинновой связки;

7) *угол передней камеры (градусы)* — по пересечению линии, проходящей по касательной к эндотелию роговицы в зоне трабекулы, и линии, проходящей по передней поверхности радужки [9, 17].

В исследование не были включены пациенты, имевшие в анамнезе хирургические вмешательства на глазах, травмы, воспалительные заболевания глаза, признаки гидратации и набухания хрусталика — факторы, которые могли повлиять на изменение анатомо-топографических параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диспансерная группа больных глаукомой районов Вилуйской группы составляет 1305 человек, распространенность глаукомы среди взрослого населения 103,3 на 10 000. В структуре форм преобладает ПОУГ — 75,2%, из которых большая часть — 57% приходится на пациентов с узким углом передней камеры (УПК), ПЗУГ составляет 17,4%, смешанная глаукома (СГ) — 7,4%. По стадиям заболевания преобладают I—II — 68,7%, III—IV стадии составляют 31,3%, причем IV — 12,3%.

Нами проведено обследование коренных жителей (саха), больных глаукомой в Нюрбинском, Вилуйском, Сунтарском районах. Диспансерная группа в этих районах составляет 849 человек, из них коренных жителей 99,3%, распространенность глаукомы 171,1 на 10 000. Согласно годовым отчетам офтальмологов ЦРБ данных районов, среди исследуемой группы (133 больных) больные ПОУГ составили 64,5%, ПЗУГ — 24,4%, СГ — 11,1%. Среди больных ПОУГ в 57% диагностирован узкий УПК, «клювовидной» формы. По мере прогрессирования глаукомного процесса, как правило, у больных с «клювовидной» формой угла происходит постепенная облитерация дренажной зоны. Глаукома, начавшись как открытоугольная с узким УПК, переходит в закрытоугольную. При этом у всех больных наблюдали выраженную экзогенную пигментацию УПК. Пигментация дренажной системы обусловлена возрастной инволюцией и разрушением пигментного эпителия радужной оболочки и цилиарного тела, высвобождением гранул пигмента, которые уносятся естественным током камерной влаги в угол и оседают на трабекуле [14]. Появление грубой экзогенной пигментации не является пигментной формой глаукомы, которая характерна для пациентов молодого возраста европеоидной расы с миопической рефракцией, корнеальной пигментацией, щелеобразными зонами трансиллюминации радужки и обратным зрачковым блоком. Значительная пигментация УПК — расовая особенность монголоидов, на фоне которой протекает ПОУГ [6].

УБ проведена на 264 глазах коренных жителей (саха), находящихся на диспансерном наблюдении по глаукоме. Выявлено, что ПЗР глаз до 23,0 мм зарегистрирован в 47% (гиперметропическая рефракция), от 23,0 до 24,0 мм — в 27,3% (эмметропическая рефракция), более 24,0 мм — в 25,7% (миопическая рефракция), т. е. среди больных глаукомой у лиц коренной национальности преобладали короткие глаза с гиперметропией.

Биометрические данные глаз с гиперметропической рефракцией (47%) представлены в табл. 1. ПОУГ с узким УПК среди пациентов этой группы диагностирована в 57,2% глаз, ПЗУГ — в 31,5%, СГ — в 11,3%. ГПК менее 2,3 мм с толщиной хрусталика более 4,81 мм зарегистрирована в 25,8% случаев, при этом в 19% ПЗР хрусталика превысил 5,0 мм. Многочисленными исследованиями такие симптомы как мелкая передняя камера, относительно толстый хрусталик, короткая оптическая ось глаза, рассматриваются как предрасполагающие факторы развития ПЗУГ [9].

Таблица 1. Линейные параметры — глубина передней камеры (ГПК) и переднезадний размер (ПЗР) хрусталика в глазах пациентов с глаукомой и гиперметропической рефракцией

Линейный параметр, мм	Количество глаз n, %
ГПК	124 (100%)
До 2,30	32 (25,8%)
2,35–2,64	41 (33,1%)
2,65 и более	51 (41,1%)
ПЗР хрусталика	124 (100%)
До 4,50	37 (29,8%)
4,60–4,80	40 (32,3%)
4,81 и более	47 (37,9%)

Биометрические данные пациентов с эмметропической рефракцией (27,3%) представлены в табл. 2. У всех пациентов с эмметропией диагностирована ПОУГ. ГПК 2,65 мм и более отмечена в 44%, толщина хрусталика у этих пациентов не превышала 4,80 мм. Мелкая передняя камера (менее 2,3 мм) зафиксирована в 25%, при этом ПЗР хрусталика составил более 4,81 мм, причем в 16% превысил 5,0 мм.

Биометрические показатели у пациентов с миопической рефракцией (25,7%) представлены в табл. 3. У всех пациентов с миопической рефракцией диагностирована ПОУГ. ГПК 2,65 мм и более выявлена в 62%, при этом толщина хрусталика более 4,8 мм — в 21% случаев. Мелкая передняя камера (менее 2,30 мм) отмечена в 12%, при этом ПЗР хрусталика составил 4,6–4,8 мм и более.

Таблица 2. Линейные параметры — глубина передней камеры (ГПК) и переднезадний размер (ПЗР) хрусталика в глазах пациентов с глаукомой и эмметропической рефракцией

Линейный параметр, мм	Количество глаз n, %
ГПК	72 (100%)
До 2,30	18 (25,0%)
2,35–2,64	22 (30,6%)
2,6 и более	32 (44,4%)
ПЗР хрусталика	72 (100%)
До 4,50	23 (32,0%)
4,60–4,80	24 (33,3%)
4,81 и более	25 (34,7%)

Проведен анализ динамики толщины хрусталика и глубины ПК в разных возрастных группах у пациентов якутской национальности с ПЗУГ (табл. 4). Толщина хрусталика у коренного населения с ПЗУГ достоверно увеличивалась с возрастом и превышала значения, полученные на эметропичных глазах без глаукомы. Увеличение толщины хрусталика при его помутнениях сопровождалось достоверным уменьшением глубины ПК на глаукомных глазах в старших (более 60 лет) возрастных группах. Согласно данным литературы, возрастные изменения соотношений анатомо-топографических параметров структур глазного яблока при увеличении толщины хрусталика могут быть фактором риска нарушения офтальмотонуса. В подобных ситуациях удаление катаракты рассматривается как один из методов его нормализации за счет увеличения ГПК и расширения УПК [3, 8, 15, 16, 20, 21].

По данным УБМ, отличительными особенностями пациентов с ПЗУГ были достоверно меньшие значения всех исследуемых линейных (за исключением толщины радужки) и углового параметров по сравнению с группой эметропов без глаукомы (табл. 5). УБМ выявила переднее положение цилиарного тела относительно склеральной шпоры у пациентов с ПЗУГ по сравнению с группой эметропов без глаукомы, чем, вероятно, можно объяснить достоверно меньшую ГПК при развитии ПЗУГ. По сравнению с группой пациентов с ПОУГ достоверные различия выявлены в величине УПК, глубине ПК, дистанциях «трабекула-радужка» и «трабекула-цилиарные отростки», при этом толщина радужки и глубина задней камеры достоверно не различались в этих группах (см. табл. 5).

Гониоскопически у всех пациентов с ПЗУГ наблюдали закрытый УПК. В большинстве случаев при корнеокомпрессии опознавательные зоны УПК также были недоступны. При УБМ выявлено, что на 26 глазах (65%) с ПЗУГ закрытие УПК сопровождалось проминенцией прикорневой зоны радужки, отсутствием дистанции «трабекула-радужка», сокращением дистанции «трабекула-цилиарные отростки», сохранением треугольной формы задней камеры. При этом ее глубина была выше, чем в контрольной группе (рис. 1). В данной подгруппе механизмом развития ПЗУГ явилось наличие относительного зрачкового блока.

Таблица 3. Линейные параметры — глубина передней камеры (ГПК) и переднезадний размер (ПЗР) хрусталика в глазах пациентов с глаукомой и миопической рефракцией

Линейный параметр, мм	Количество глаз n, %
ГПК	68 (100%)
До 2,30	8 (11,8%)
2,35–2,64	18 (26,4%)
2,65 и более	42 (61,8%)
ПЗР хрусталика	68 (100%)
До 4,50	17 (25,0%)
4,60–4,80	23 (33,8%)
4,81 и более	28 (41,2%)

Таблица 4. Динамика толщины хрусталика (мм) и глубины передней камеры (мм) в разных возрастных группах ($M \pm m$, n — количество глаз)

Возраст	Исследуемый параметр	Европеоиды эметропы (1-я контрольная группа) (1) n=82	Коренное население, больные ПЗУГ (2) n=90	Значимость различия между (1) и (2)
До 50 лет	Толщина хрусталика	n=12 4,24±0,38 (3,75–4,98)	n=15 4,59±0,38 (4,01–5,03)	p=0,025
	Глубина ПК	2,98±0,16 (2,85–3,34)	2,05±0,12 (1,8–2,2)	p=0,000
51–59 лет	Толщина хрусталика	n=20 4,47±0,46 (3,68–5,05)	n=25 4,96±0,44* (4,21–5,57)	p=0,000
	Глубина ПК	2,87±0,15 (2,56–3,18)	1,92±0,24** (1,62–2,4)	p=0,000
60–69 лет	Толщина хрусталика	n=30 4,74±0,35 (4,21–5,56)	n=30 5,17±0,37* (4,7–5,98)	p=0,000
	Глубина ПК	2,74±0,17 (2,3–3,04)	1,83±0,23* (1,38–2,3)	p=0,000
Старше 70 лет	Толщина хрусталика	n=20 4,75±0,48 (4,07–5,64)	n=20 5,19±0,45* (4,64–5,98)	p=0,005
	Глубина ПК	2,54±0,18 (2,25–2,88)	1,82±0,21* (1,52–2,2)	p=0,000

Примечание. * — разница по сравнению с возрастной группой до 50 лет достоверна ($p \leq 0,01$); ** — разница по сравнению с возрастной группой до 50 лет недостоверна ($p > 0,05$).

Синдром плоской радужки, как вероятный механизм развития ПЗУГ, выявлен на 14 глазах (35%). По данным УБМ, наблюдали закрытие УПК, отсутствие дистанции «трабекула-радужка», сокращение дистанции «трабекула-цилиарные отростки», наличие прямого профиля радужки, частичное закрытие задней камеры ротированными кпереди цилиарными отростками. Задняя камера была достоверно уменьшена по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

Подобные изменения, соответствующие УБМ картине относительного зрачкового блока и синдрома плоской радужки, были ранее описаны в литературе [2, 9, 10]. В зависимости от механизма блокады УПК необходим дифференцированный подход к тактике хирургического и лазерного лечения. Имеются данные о хорошей результативности лазерной

Таблица 5. УБМ-параметры у коренного населения РС (Я) при различных формах ПГ и в контрольной группе (М±m, n – количество глаз)

Исследуемый параметр	Коренное население, больные ПЗУГ (1) (n=40)	Коренное население, больные ПОУГ (2) (n=25)	Европеоиды эметропы (2-я контрольная группа) (3) (n=82)	Значимость различия между (1), (2) и (3)
Глубина ПК, мм	1,91±0,23 (1,42–2,25)	2,26±0,24 (1,92–2,96)	2,63±0,26 (2,25–3,05)	1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, p=0,000
Толщина радужки, мм	0,52±0,11 (0,28–0,63)	0,50±0,09 (0,32–0,60)	0,38±0,09 (0,20–0,52)	1 и 2, p=0,448, 1 и 3, 2 и 3, p=0,000
Дистанция «трабекула-радужка», мм	0	0,13±0,06 (0,05–0,28)	0,28±0,08 (0,10–0,42)	1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 p=0,000
Дистанция «трабекула-цилиарные отростки», мм	0,59±0,14 (0,32–0,78)	0,88±0,18 (0,45–1,12)	0,95±0,19 (0,60–1,25)	1 и 2, 1 и 3, p=0,000, 2 и 3, p=0,156
Профиль радужки	65% – выпуклый, 35% – плоский	84% – выпуклый, 16% – плоский	Выпуклый	
Величина УПК, °	Закрыт	17,98±6,45 (4,02–27,5)	27,36±6,32 (13,23–38,85)	1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, p=0,000
Глубина задней камеры, мм	0,57±0,16 (0,38–0,91)	0,61±0,15 (0,42–0,84)	0,67±0,16 (0,45–0,98)	1 и 2, p=0,319, 2 и 3, p=0,147, 1 и 3, p=0,000

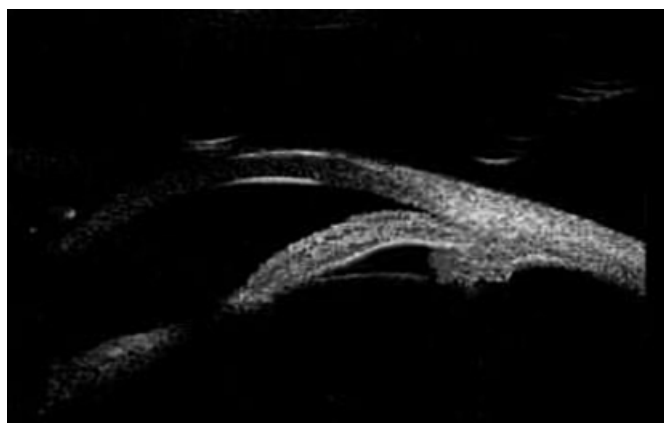


Рис. 1. УБМ-изображение относительного зрачкового блока: УПК закрыт, глубина ПК=2,05 мм, отсутствует дистанция «трабекула-радужка», дистанция «трабекула-цилиарные отростки» 0,56 мм, профиль радужки выпуклый, прикорневая зона радужки проминирует, задняя камера треугольной формы с глубиной 0,58 мм.

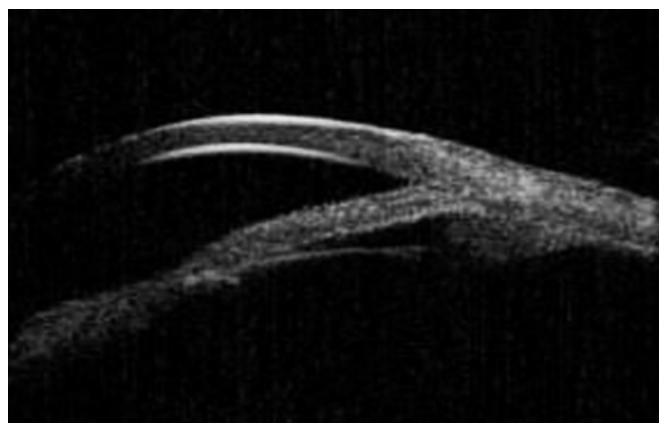


Рис. 2. УБМ-изображение переднего сегмента при синдроме плоской радужки: УПК закрыт, глубина ПК 1,96 мм, отсутствует дистанция «трабекула-радужка», дистанция «трабекула-цилиарные отростки» – 0,48 мм, профиль радужки прямой, глубина задней камеры 0,42 мм.

иридэктомии при относительном зрачковом блоке и аргонлазерной иридопластики при синдроме плоской радужки в глазах с ПЗУГ [4, 7, 12, 13, 18, 19].

В группе коренного населения с ПОУГ УПК в большинстве случаев (60%, 15 глаз) был узкий, составляя в среднем $17,98 \pm 6,45^\circ$, профиль радужки слегка выпуклый. Дистанции «трабекула-радужка» и «трабекула-цилиарные отростки» составляли в среднем $0,13 \pm 0,06$ и $0,88 \pm 0,18$ мм соответственно, что ниже, чем аналогичные показатели в контрольной группе эметропов, однако разница в величине дистанции «трабекула-цилиарное тело» была недостоверна ($p=0,147$). Задняя камера имела форму треугольника, глубина ее составляла в среднем $0,61 \pm 0,15$ мм, также достоверно не отличаясь от показателя группы эметропов.

Таким образом, при УБМ выявлены некоторые этнические особенности анатомо-топографических параметров структур иридоцилиарной зоны, характерные для различных форм ПГ и механизмов закрытия УПК, что может способствовать правильной диагностике и выбору дифференцированного адекватного лечения пациентов с глаукомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований у коренных жителей РС (Я), больных ПГ, были выявлены некоторые этнические особенности:

– распространенность глаукомы среди коренных жителей (саха) Вилюйского, Сунтарского, Нюрбинского районов 171 на 10 000, что гораздо выше республиканских показателей (139,7 на 10 000);

— у больных глаукомой представителей монголоидной расы, проживающих на указанных территориях, наиболее часто встречается ПОУГ (64,5%) с характерным узким «клювовидным» профилем УПК (57%), с выраженной экзогенной пигментацией дренажной системы, что является этнической особенностью коренных жителей (саха) и фактором, затрудняющим отток внутриглазной жидкости по переднему пути;

— в 47% преобладают короткие глаза с ПЗР менее 23,0 мм, глубина ПК менее 2,30 отмечена в 25%, при этом толщина хрусталика превысила 4,81 мм, а в 19% составила более 5,0 мм. На глазах больных глаукомой с эметропической рефракцией (27%) в 25% также зарегистрирована мелкая глубина ПК до 2,3 мм с толщиной хрусталика более 4,81 мм;

— отличительными особенностями пациентов с ПЗУГ явились достоверно меньшие значения всех исследуемых при УБМ линейных (за исключением толщины радужки) параметров по сравнению с группой эметропов без глаукомы;

— среди больных ПЗУГ коренной народности в 65% случаев механизмом закрытия УПК являлось наличие относительного зрачкового блока, а в 35% — синдрома плоской радужки.

Рассчитанные значения линейных и углового параметров по данным УБМ могут быть использованы как диагностические критерии развития ПЗУГ для определения оптимальных методов ее лечения.

Литература

1. Галимова В.У., Семеско С.Г. Основные количественные морфологические, анатомо-оптические и функциональные показатели органа зрения человека в норме // Учебно-метод. пособие. Уфа. 2003. 21 с.
2. Джуматаева З.А., Бегимбаева Г.Е., Чуйкеева Э.К. Механизмы блокады угла передней камеры при первичной закрытоугольной глаукоме по данным ультразвуковой биомикроскопии // Клиническая офтальмология. 2011. № 3. С. 96–97.
3. Егорова Э.В., Файзиева У.С. Анатомо-топографические особенности иридо-цилиарной зоны при прогрессировании катарактальных по-

мутнений по данным ультразвуковой биомикроскопии у пациентов узбекской национальности с первичной закрытоугольной глаукомой // Глаукома. 2009. № 1. С. 12–17.

4. Егорова Э.В., Файзиева У.С., Каланходжаев Б.Н. Эффективность факэмульсификации в устранении блокады УПК, индуцированной хрусталиком // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 5-я: материалы. Екатеринбург. 2009. С. 119–120.
5. Карамчакова Л.А. Этнические особенности первичной открытоугольной глаукомы у коренных жителей республики Хакасия. Дис. ... канд. мед. наук. Красноярск. 2008. 117 с.
6. Комаровских Е.Н., Ткаченко Т.П., Карамчакова Л.А. Этнические аспекты глаукомы у монголоидов // Глаукома. 2005. № 3. С. 7–11.
7. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. 307 с.
8. Першин К.Б. Реконструктивная хирургия переднего отрезка глаза с короткой передне-задней осью у больных с начальной закрытоугольной глаукомой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1996.
9. Тахиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М. 2007. 128 с.
10. Тахиди Х.П., Егорова Э.В., Шермухамедов А.А., Файзиева У.С. Информативность ультразвуковой биомикроскопии в диагностике внутриглазных блоков у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой // Офтальмохирургия. 2009. № 3. С. 39–44.
11. Ткаченко Т.П. Первичная открытоугольная глаукома у коренных жителей республики Тыва. Дис. ... канд. мед. наук. Красноярск. 2006. 116 с.
12. Файзиева У.С. Оценка эффективности лазерной иридэктомии при различных патогенетических механизмах блокады УПК // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 5-я: материалы. Екатеринбург. 2009. С. 155–156.
13. Шилкин Г.А. Закрытоугольная глаукома: патогенез, клиника, диагностика, лечение и хирургическая профилактика. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1982. 50 с.
14. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Чекмарёва Л.Т. Глаукома и патология радужки. М. 2009. С. 30–33.
15. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F.I. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients // J. Cataract Refract. Surg. 2001. V. 27, N 11. P. 1779–1786.
16. Obstbaum S.A. The lens and angle-closure glaucoma // J. Cataract Refract. Surg. 2000. V. 26, N 7. P. 941–942.
17. Pavlin C.J., Harasiewicz K., Foster F.S. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes // Am. J. Ophthalmol. 1992. V. 113, N 4. P. 381–389.
18. Polikoff L.A., Chanis R.A., Toor A. et al. The effect of laser iridotomy on the anterior segment anatomy of patients with plateau iris configuration // J. Glaucoma. 2005. V. 14, N 2. P. 109–113.
19. Ritch R., Tham C.C., Lam D.S. Long-term success of argon laser peripheral iridoplasty in the management of plateau iris syndrome // Ophthalmology. 2004. V. 111, N 1. P. 104–108.
20. Roberts T.V., Francis I.C., Lertusumitkul S. et al. Primary phacoemulsification for uncontrolled angle-closure glaucoma // J. Cataract Refract. Surg. 2000. V. 26, N 7. P. 1012–1016.
21. Wang J.K., Lai P.S. Unusual presentation of angle-closure glaucoma treated by phacoemulsification // J. Cataract Refract. Surg. 2004. V. 30, N 6. P. 1371–1373.

Some Ethnic Peculiarities of Anatomic and Topographic Parameters of Eyeball Structures in the Indigenous Inhabitants of the Republic of Sakha Suffering from Glaucoma

V.V. Neroev¹, E.K. Zakharova², T.R. Proskachina³, O.A. Kiseleva¹, O.V. Robustova¹, A.M. Bessmertny¹

¹ Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow

² Yakutsk Republican Ophthalmological Hospital

³ North-East Federal University, Medical Institute, Yakutsk, Russia
glaucoma@igb.ru

Ultrasound biometry and biomicroscopy were used to reveal certain anatomic and topographic peculiarities of eyeball structures in indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia). The most frequent form occurring in these patients is primary open-angle glaucoma (64.5%) with a characteristic narrow beak-shaped profile of the anterior chamber angle (ACA) (57%) and pronounced exogenous pigmentation of the drainage system. The eyes of Yakut glaucoma patients have for the most part a short axial length and hyperopic refraction (47%). Patients with primary angle closure glaucoma (PACG) show a significant reduction of all linear parameters measured by ultrasound biomicroscopy as compared to the control, with the exception of iris thickness. In 65% cases, ACA closing mechanism was the presence of a relative pupillary block, whilst the remaining 35% cases were caused by the plateau iris syndrome. Lens thickness of indigenous patients with PACG shows a significant increase with age and exceeds the values measured in the control group. The increase of lens thickness in lens opacities was accompanied by a reliable drop of anterior chamber depth in glaucomatous patients of advanced age (over 60).

Key words: glaucoma, ultrasound biometry, ultrasound biomicroscopy, ethnic peculiarities, anatomic and topographic features of the eyeball.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:52–57

Изменение гемодинамики глаза и функциональной активности сетчатки у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией

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

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

Исследовались параллельные изменения функциональной активности сетчатки и гемодинамики в сосудах глаза у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией (НПДР) легкой (1-я группа) и среднетяжелой (2-я группа) степени. Выявлены характерные для обеих групп признаки нарушения регионарной гемодинамики глаза и ретинальной функции. Наиболее выраженные изменения установлены при исследовании хориоидального кровотока в глазах с НПДР среднетяжелой степени со снижением показателей V_{syst} и V_{diast} в 2,5–3 раза по сравнению с контролем. При регистрации электроретинограммы (ЭРГ) по стандартам ISCEV обнаружено снижение амплитуды b-волны палочкового ответа на 20 и 30% от нормы в 1-й и 2-й группах соответственно с удлинением латентности. В максимальной ЭРГ у пациентов 2-й группы отмечены резкое повышение индекса b/a и более выраженные изменения осцилляторных потенциалов, фотопического негативного ответа и паттерн ЭРГ. Нарастание нарушений гемодинамики в сосудах глаза и признаков НПДР сопровождалось прогрессирующим ухудшением функции фоторецепторов и нейронов проксимальной сетчатки, включая амакриновые и ганглиозные клетки.

Ключевые слова: сахарный диабет, непролиферативная диабетическая ретинопатия, гемодинамика глаза, доплерография, электроретинография.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:58–64

Сетчатку характеризует высоко сбалансированное взаимодействие нейрональной сети и сети кровеносных сосудов, нарушение этого баланса неизбежно приводит к снижению зрительных функций [8, 16, 39]. Известно, что развитие сахарного диабета (СД) приводит к системному поражению сосудов. Диабетическая ретинопатия (ДР) относится к микроангиопатии, и исследование ретинального кровообращения дает информацию о сосудистых изменениях при СД, хотя кровоснабжение сетчатки представляет собой лишь часть системы глазного кровотока [4]. Полагают, что исследование кровотока в орбитальных сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) информативно для определения состояния глазного кровотока при СД [15, 19, 25]. Причина изменений глазного кровотока на разных

стадиях ДР до сих пор остается неясной, данные ряда исследований противоречат друг другу, что частично связано с использованием разных методов исследования ретинального и хориоидального кровотока [2]. Усовершенствование методов оценки глазной гемодинамики и использование их в корреляции с данными электроретинографических исследований позволяют определить новые функциональные критерии, способствующие повышению эффективности ранней диагностики и точности прогнозирования ДР.

Молекулярная патофизиология ДР не полностью выяснена, но общепризнано, что доминирующую роль в ее патогенезе играет ретинальная ишемия, которая может приводить к гибели нейронов и неоваскуляризации сетчатки. К ишемии восприимчивы все нейроны сетчатки, однако наиболее чувствительными являются ганглиозные клетки (ГК)

[35, 37], поэтому для большинства ассоциированных с ишемией заболеваний наиболее характерным признаком поражения сетчатки является гибель ГК и истончение слоя нервных волокон. В электроретинограмме (ЭРГ) активность ГК отражают паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) и фотопический негативный ответ (ФНО) [5, 6, 7, 9, 18, 29, 30, 36]. При ДР различные виды ЭРГ изменяются в зависимости от степени ретинальной ишемии, включения в патологический процесс наружных и внутренних слоев сетчатки, нейронов ее центральной зоны и периферии. Чувствительным критерием ишемии являются осцилляторные потенциалы (ОП), которые отражают функцию амакриновых клеток и петли обратных связей между амакриновыми, биполярными клетками и ГК во внутреннем плексиформном слое [10, 11, 13, 23, 42, 49], а также индекс отношения амплитуд волн ЭРГ — b/a [12, 33, 38]. Известны такие психофизические индикаторы ранних функциональных изменений сетчатки, как контрастная чувствительность и темновая адаптация [14, 21, 27, 43].

Гиперперфузия и снижение или отсутствие ауторегуляции ретинального кровотока приводят к прогрессированию ДР. Ранее, по данным литературы и результатам собственных исследований нами была предложена схема изменений глазной гемодинамики у больных СД [2], включающая повышение скорости ретинального кровотока на начальных стадиях ДР, его угнетение при прогрессировании процесса (начиная с препролиферативной ДР), повреждение капилляров с увеличением фовеолярной аваскулярной зоны, появление неперфузируемых зон, ведущих к ишемии сетчатки. Компенсаторным ответом на ишемию являются процессы усиленного ангиогенеза — неоваскуляризации.

Учитывая тесное взаимодействие нейральной и сосудистой систем сетчатки, изменения ретинальной гемодинамики неизбежно будут вызывать изменение ее функциональной активности. Поэтому сравнительные гемодинамические и электроретинографические исследования необходимы для выявления и интерпретации изменений в интерфейсе нейральная / сосудистая сеть сетчатки у больных ДР.

ЦЕЛЬЮ данной работы явилась оценка параллельных изменений функциональной активности сетчатки и гемодинамики в сосудах глаза у больных непролиферативной ДР (НПДР) легкой и среднетяжелой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами использована классификация, выделяющая 7 стадий ДР, среди которых три стадии относят к НПДР [3]. В исследование включены 18 пациентов с СД II типа, из них 12 женщин и 6 мужчин.

Оценивали клиническую картину, гемодинамику глаза и функцию сетчатки у 18 пациентов с НПДР легкой (1-я группа, 12 глаз) и среднетяжелой

(2-я группа, 22 глаза) степени. Группу контроля составили 30 лиц той же возрастной группы без патологии сетчатки и зрительного нерва, не страдающие СД. Выполняли стандартное офтальмологическое обследование, включая визометрию, рефрактометрию, офтальмоскопию и биомикроскопию. Оптическую когерентную томографию (ОКТ, Stratus OCT-3, Carl Zeiss) и при необходимости флюоресцентную ангиографию (ФАГ) выполняли для уточнения стадии заболевания и характера изменений сетчатки. Состояние регионарной гемодинамики глаза исследовали методом цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии с помощью прибора VOLUSON 730 Pro. Оценивали кровоток в ГА, ЦАС и центральной вене сетчатки (ЦВС), в ЗКЦА — медиальных и латеральных. В этих сосудах регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI).

ЭРГ регистрировали с помощью диагностических систем TOMEY EP1000 и RETIport/scan-21 Roland Consult (Германия). Регистрировали ЭРГ по стандартному протоколу ISCEV [32], включая палочковый ответ, максимальную ЭРГ в скотопических условиях, колбочковую ЭРГ и ОП с расчетом индекса ОП как среднюю амплитуду первых 4 осцилляций. Транзистентную ПЭРГ на паттерны с угловым размером ячеек $0,8$ и 16° [5, 6, 20, 28] и ФНО в колбочковой ЭРГ [46–48] использовали для оценки функционального состояния ГК сетчатки и их аксонов. Для регистрации ФНО после предварительной 5-минутной адаптации к синему фону ($3,7 \log$ скот. трол) в ганцфельд сфере записывали ЭРГ на вспышки красного цвета четырех интенсивностей ($0,375$; $0,75$; $1,5$ и $3,0 \text{ кд с м}^{-2}$). Амплитуду ФНО рассчитывали от изолинии до пика негативной волны, на нисходящем фронте b -волны, на фиксированном интервале от вспышки, равном 65 мс [36]. Индекс ФНО рассчитывали по отношению амплитуд ответа в ЭРГ на максимальную и минимальную интенсивности стимула. Индекс ПЭРГ рассчитывали по отношению амплитуд $N95$ в ответах на паттерны $0,8$ и 16° . Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel и SPSS. Анализ статистической взаимосвязи между параметрами проводился методом расчета корреляций по Пирсону. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В глазах с НПДР легкой степени отмечали единичные микроаневризмы (МА) в заднем полюсе и на средней периферии сетчатки. При среднетяжелой НПДР на глазном дне выявлялись множественные МА, микрогеморрагии; единичные штрихообразные

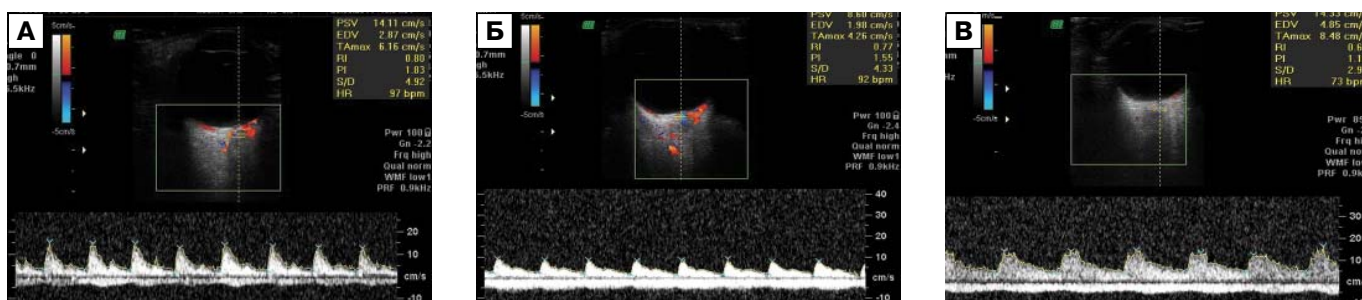


Рис. 1. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в ЦАС (выше изолинии) и ЦВС (ниже изолинии). А – у пациента с легкой стадией неproлиферативной диабетической ретинопатии ($V_{syst}=14,1$ см/с; $V_{diast} = 2,9$ см/с; $RI=0,8$); Б – у пациента со среднетяжелой стадией неproлиферативной диабетической ретинопатии ($V_{syst}=8,6$ см/с; $V_{diast}=2,0$ см/с; $RI=0,78$); В – в норме ($V_{syst}=14,3$ см/с; $V_{diast}=4,8$ см/с; $RI=0,7$).

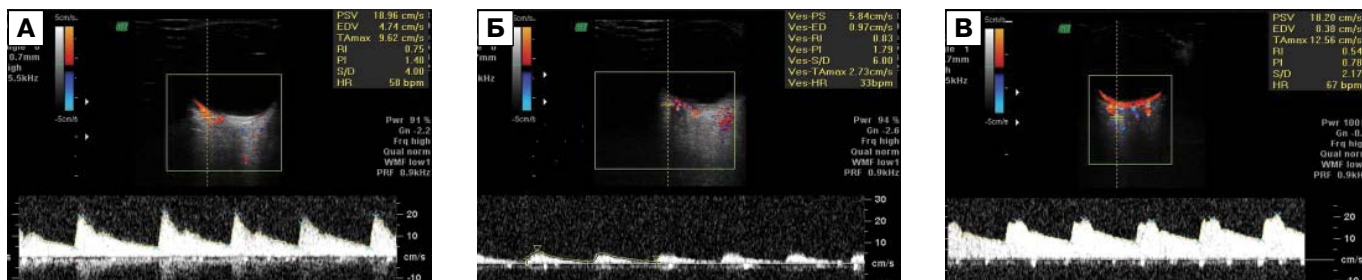


Рис. 2. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в ЗКЦА. А – у пациента с легкой стадией неproлиферативной диабетической ретинопатии ($V_{syst}=19,0$ см/с; $V_{diast} = 4,7$ см/с; $RI=0,75$); Б – у пациента со среднетяжелой стадией неproлиферативной диабетической ретинопатии ($V_{syst}=5,8$ см/с; $V_{diast}=1,0$ см/с; $RI=0,83$); В – в норме ($V_{syst}=18,2$ см/с; $V_{diast}=8,4$ см/с; $RI=0,54$).

геморрагии вблизи сосудистых аркад, ватообразные фокусы, интравитреальные микрососудистые аномалии. Макулярный отек различной степени выраженности наблюдали на 8 глазах.

При ультразвуковом исследовании кровотока в сосудах глаза у пациентов с НПДР легкой степени выявлено небольшое снижение максимальной систолической скорости кровотока в ГА по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось также выраженное снижение показателей V_{diast} в ЦАС (рис. 1, А) и ЗКЦА (рис. 1, В, 2, А, В). В глазах с НПДР средней степени тяжести отмечено снижение V_{syst} и V_{diast} в ГА. Значительные изменения кровотока имели место в системе ЗКЦА (рис. 2, Б) ЦАС (рис. 1, Б). В ЦАС регистрировали снижение V_{diast} в 2 раза и увеличение RI в 1,5 раза по сравнению с нормой. Наиболее существенные изменения гемодинамических показателей отмечались при исследовании кровотока в латеральных и медиальных ЗКЦА (снижение показателей V_{syst} и V_{diast} в 2,5–3 раза по сравнению с контролем), что свидетельствовало о дефиците кровообращения в системе хориоидальных сосудов. Выявлено также значительное увеличение разницы между средними показателями V_{syst} и V_{diast} , которое определяло повышение индекса резистентности в ЗКЦА в среднем до 0,8.

Сегодня считается доказанным, что СД индуцирует апоптоз нервных и сосудистых клеток в сетчатке, что позволяет определить ДР как форму хронической нейрососудистой дегенерации [7, 8, 44].

Основные механизмы апоптоза при ДР пока недостаточно изучены. Среди многих возможных причин апоптоза в качестве кандидатных механизмов, требующих дальнейшего изучения, отмечают изменение метаболизма глутамата, снижение синтеза нейротрофических факторов, окислительный стресс и нейровоспаление. Пока остается непонятной взаимосвязь между апоптозом сосудистых и нервных клеток. Не исключают, что потеря клеток сосудистой и нейрональной сетей развивается в разные сроки, разными темпами и, возможно, путем не связанных между собой механизмов. Однако в моделях на животных доказано, что высокие темпы потери клеток обоих классов очень быстро приводят к катастрофическому разрушению ткани и окончательной потере зрения. Этот факт заставляет сегодня менять отношение к ранней функциональной диагностике и мониторингу прогрессирования ДР [7, 8, 26, 41, 44]. Функция нейронов может быть нарушена еще до их апоптоза, вызывая раннее ухудшение зрения у больных СД, которое можно выявить чувствительными электрофизиологическими методами.

Обнаружено снижение амплитуды b-волны палочковой ЭРГ на 20 и 30% от нормы в 1-й и 2-й группах соответственно с удлинением их пиковой латентности (рис. 3., табл. 1). Максимальная (комбинированная) ЭРГ при НПДР легкой степени не изменялась, в то время как при НПДР среднетяжелой степени амплитуда a-волны максимальной ЭРГ достигала только 59% от нормы с удлинением пиковой латентности на 38%. Нарушение функции

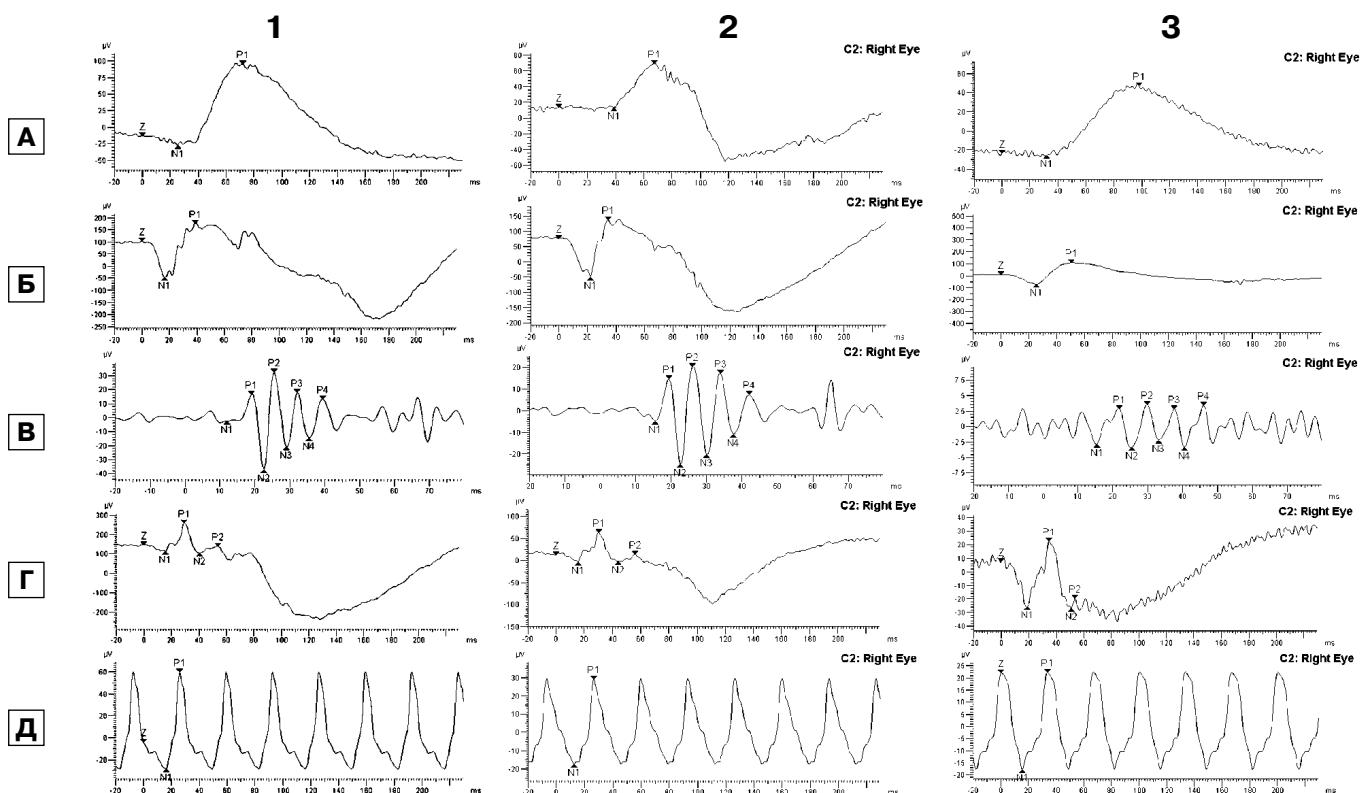


Рис. 3. ЭРГ по стандартам ISCEV. А – палочковый ответ, Б – максимальная ЭРГ, В – осцилляторные потенциалы, Г – колбочковый ответ, Д – фотопическая ритмическая (фликер) ЭРГ на 30 Гц. 1 – контроль; 2 – НПДР легкой степени; 3 – НПДР среднетяжелой степени.

фоторецепторов, вероятно, связанное с дисфункцией хориоидального кровообращения, ассоциировалось с нарастанием гемодинамических нарушений при НПДР средней тяжести.

У пациентов 2-й группы отмечено повышение индекса b/a в среднем до 2,5 ед., а у некоторых пациентов – до 4–5 ед. при норме 1,7 ед. Индекс b/a , рассчитываемый как отношение амплитуды b -волны к амплитуде a -волны максимальной ЭРГ, известен как маркер состояния интерфейса «наружная/внутренняя сетчатка», отражающий функциональное взаимодействие фоторецепторов и пострецепторных нейронов. С другой стороны, он используется в клинической ЭРГ как чувствительный критерий ишемии и гипоксии сетчатки [12, 33, 38].

Возрастание индекса b/a у больных НПДР среднетяжелой степени по сравнению с группой контроля было связано с резким угнетением a -волны и менее значительными альтерациями b -волны максимальной ЭРГ. Эти изменения ассоциировались с расширением зон ишемии, подтвержденными на ФАГ, что отражалось также на генерации ОП (табл. 2). Амплитуда осцилляций и индекс ОП в глазах с НПДР легкой и среднетяжелой степени снижались до 85–70 и 33–25% от нормы соответственно. Известно, что ОП высоко чувствительны к ишемическим изменениям в сетчатке, в связи с чем их используют в ранней диагностике и прогнозе прогрессирования ДР [10, 23, 42]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях, на ранних

Таблица 1. Амплитуда волн стандартных скотопических ЭРГ и индекс b/a *

Стадии НПДР	Палочковая ЭРГ b -волна	Максимальная ЭРГ		
		a -волна	b -волна	Индекс b/a
Легкая	$70,2 \pm 7,1$	$151 \pm 22,3$	$243,9 \pm 31,4$	1,6
Среднетяжелая	$67,1 \pm 8,6$	$85 \pm 15,7$	$217,1 \pm 27,5$	2,5
Контроль	140,7	143	233,2	1,6

Примечание. * – индекс b/a = отношение амплитуды волны- b к амплитуде волны- a максимальной ЭРГ.

Таблица 2. Осцилляторные потенциалы: амплитуда 4 осцилляций (О1–О4) и индекс ОП*

Стадии НПДР	О1	О2	О3	О4	Индекс ОП
Легкая	$23 \pm 2,4$	$40,6 \pm 3,1$	$27,7 \pm 5,5$	$20,4 \pm 3,5$	27,9
Среднетяжелая	$10,3 \pm 2,7$	$21,9 \pm 5,9$	$12,2 \pm 5,6$	$6,4 \pm 2,1$	12,7
Контроль	27,8	66,7	48,7	24	41,8

Примечание. * – индекс ОП = сумма амплитуд четырех осцилляций, деленная на 4.

стадиях нейродегенерации сетчатки при диабете обнаружена селективная потеря холинергических и допаминергических амакриновых клеток, которая может являться одной из причин развития зрительного дефицита при СД [17, 40].

Угнетение ОП в нашем исследовании свидетельствовало о нарушении межнейронных взаимодействий во внутреннем плексиформном слое сетчатки, более существенном в глазах со среднетяжелой стадией НПДР, что может быть связано как

с более значительной нейродегенерацией внутренней сетчатки, так и с распространенными ишемическими изменениями во 2-й группе больных.

Помимо определения ранних признаков нарушения ретиальной функции, актуальным сегодня является поиск физиологических неинвазивных маркеров апоптоза ГК и, возможно, других нейронов сетчатки больных диабетом. Некоторые авторы полагают, что амплитуда ФНО является еще более чувствительным критерием диабетических изменений сетчатки, чем ОП, и отличается от контрольных значений даже у больных с НПДР легкой степени [11, 23]. В глазах с НПДР легкой степени нами отмечены изменения амплитуды ПЭРГ и ФНО, которые статистически значимо не отличались от показателей группы контроля. Однако во 2-й группе регистрировались резко субнормальные (до 30%) амплитуды компонентов P50 и N95 транзистентной ПЭРГ и ПЭРГ устойчивого состояния ($p < 0,01$) (табл. 3). Учитывая данные фундаментальных исследований [28], изменения P50 и N95 указывают на снижение функции ГК (ON и OFF-путей в сетчатке), соответственно, не обладающих и обладающих спайковой активностью. ПЭРГ устойчивого состояния, в отличие от транзистентной ПЭРГ, отражает преимущественно связанную с ON-каналами передачи информации в сетчатке активность генерирующих импульсы ГК [28]. Обнаруженные нами изменения ПЭРГ в глазах с НПДР среднетяжелой степени могут являться признаками апоптотической гибели ГК уже на непролиферативных стадиях ДР.

Угнетение ФНО в наших исследованиях было более значительным в ЭРГ на высокую интенсивность стимула (на 25–30%), чем на слабые вспышки ($p < 0,05$) (табл. 4). В клинической электрофизиологии зрения ПЭРГ и ФНО обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью в оценке функции ГК, причем изменения этих двух биопотенциалов не всегда идут параллельно [1], что связано с различием в источниках их генерации. ПЭРГ генерируется непосредственно ГК и их аксонами, в связи с чем этот потенциал широко используют для ранней диагностики глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Специфичность ПЭРГ возрастает, снижается межиндивидуальная вариабельность при расчете отношения амплитуды ответа на стимулы 0,8 и 16 угловых градусов [5, 6]. С другой стороны, ФНО, регистрируемый в колбочковой ЭРГ после b-волны, связан с активностью различных спайковых нейронов. Известно, что импульсной активностью обладают не только ГК, но также подкласс амакриновых клеток [31]. ФНО, как и ПЭРГ, резко редуцируется при глаукоме, и его амплитуда высоко коррелирует с толщиной слоя нервных волокон (ТСНВ) и с дефектами полей зрения [23, 29, 30, 46–48]. Если при ГОН наиболее характерным признаком являлось снижение ФНО на вспышки слабой интенсивности [1, 50], то у больных СД с НПДР среднетяжелой

Таблица 3. Транзистентная (фазическая) ПЭРГ у больных НПДР: амплитуда (А, мкВ), пиковая латентность (Л, мс) и индекс ПЭРГ*

Стадии НПДР	А P50	Л P50	А N95	Л N95	N95/P50
Легкая	7,2±2	49,4	10,1±1,8	100,4	1,42
Среднетяжелая	2,3±0,8	51	3,2±1,2	98,7	1,49
Контроль	7,9	48,2	10	97,8	1,4

Примечание. * — индекс ПЭРГ = отношение амплитуд компонентов N95/P50 на паттерн стандартного размера ячеек 0,75°.

Таблица 4. Амплитуда ФНО в ЭРГ на красные вспышки разной интенсивности

Стадии НПДР	0,375 кд·с/м²	0,75 кд·с/м²	1,5 кд·с/м²	3 кд·с/м²	Индекс ФНО*
Легкая	21,05±3	42,2±7,4	67,5±9,3	84,7±12	4,08
Среднетяжелая	23,8±6,1	42,3±6,6	63,1±9,8	72±10,1	3,23
Контроль	21	59	64	91	4,34

Примечание. * — индекс ФНО = отношение амплитуд ФНО в ЭРГ на вспышки максимальной и минимальной интенсивности.

степени нами обнаружено более резкое угнетение ФНО на яркие вспышки по сравнению со стимулами низкой интенсивности.

Таким образом, различное происхождение этих двух потенциалов является объективным обоснованием их параллельной регистрации для уточнения характера изменений внутренней сетчатки у больных ДР. Важно также отметить, что при ДР гибель клеток путем апоптоза, по-видимому, не является главной причиной прогрессирующей потери зрительных функций, особенно на ранних стадиях заболевания. В частности, в моделях диабета на животных показано, что на функцию нейронов в отсутствие апоптоза могут влиять другие механизмы, такие, например, как разрушение синаптических белков, необходимых для нейротрансмиссии [24, 45], изменение уровня внутриклеточного кальция или экспрессии кальций-связывающих белков [22, 34]. Следовательно, в будущих электрофизиологических и комбинированных морфо-функциональных и гемодинамических исследованиях предстоит определить, какие изменения ретиальной функции возникают при СД независимо от последующего апоптоза клеток и какие — в качестве предшественников их апоптотической гибели, являясь функциональными маркерами апоптоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены признаки нарушения регионарной гемодинамики глаза и ретиальной функции, характерные для НПДР легкой и среднетяжелой степени. Установлено, что с нарастанием нарушений гемодинамики в сосудах глаза и признаков ДР усугубляются изменения палочковой ЭРГ, a-волны максимальной ЭРГ, индекса b/a, ОП, ПЭРГ и ФНО на яркие вспышки, т. е. нарастает нарушение функции фоторецепторов и нейронов проксимальной сетчатки, включая амакриновые и ганглиозные клетки.

Литература

1. Зуева М.В., Цапенко И.В., Киселева О.А. и др. Изменение функции ганглиозных клеток сетчатки при глаукомной оптической нейропатии, ретробульбарном неврите и рассеянном склерозе // Матер. XIII научно-практ. нейроофтальмологической конф. М.: «Триада». 2012. С. 22–23.
2. Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Рябина М.В. Глазной кровоток и его изменения у больных сахарным диабетом // Вестник офтальмологии. 2012. Т. 128. № 2. С. 60–65.
3. Нероев В.В., Рябина М.В., Охоцимская Т.Д. Современные аспекты лечения диабетической ретинопатии. Пособие для врачей. М., 2004.
4. Alm A. Ocular circulation // Adler's physiology of the eye/ ed. by W.M. Hart. Baltimore- St. Louis: Mosby. 1992. P. 198–227.
5. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma // Eur. J. Ophthalmol. (Suppl. 2). 2001. V. 11. S. 41–49.
6. Bach M., Hoffman M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma // Optom. Vis. Sci. 2008. V. 85. N 6. P. 386–395.
7. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye // Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. V. 27. N 2. P. 283–290.
8. Barber A.J., Gardner T.W., Abcouwer S.F. The Significance of Vascular and Neural Apoptosis to the Pathology of Diabetic Retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. V. 52. P. 1156–1163.
9. Bode S.F., Jehle T., Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. V. 52. N 7. P. 4300–4306.
10. Bresnick G.H., Korth K., Groo A., Palta M. Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report // Arch. Ophthalmol. 1984. V. 102, N 9. P. 1307–1311.
11. Chen H., Zhang M., Huang S., Wu D. The photopic negative response of flash ERG in nonproliferative diabetic retinopathy // Doc. Ophthalmol. 2008. V. 117. P. 129–135.
12. Chung N.-H., Kim S.-H., Kwak M.S. The electroretinogram sensitivity in patients with diabetes // Korean J. Ophthalmol. 1993. V. 7. P. 43–47.
13. Coupland S.G. A comparison of oscillatory potential and pattern electroretinogram measures in diabetic retinopathy // Doc. Ophthalmol. 2004. V. 66. N 3. P. 207–218.
14. Di Leo M.A., Caputo S., Falsini B. et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes // Diabetes Care. 1992. V. 15. P. 620–625.
15. Erickson S.J., Henrix L.E., Massaro B.M. et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit // Radiology. 1989. V. 173. N 2. P. 511–516.
16. Fulton A.B., Akula J.D., Mocko J.A. et al. Retinal degenerative and hypoxic ischemic disease // Doc. Ophthalmol. 2009. V. 118. N 1. P. 55–61.
17. Gastinder M.J., Singh R.S., Barber A.J. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47. N 7. P. 3143–3150.
18. Gotoh Y., Machida S., Tazawa Y. Selective loss of the photopic negative response in patients with optic nerve atrophy // Arch. Ophthalmol. 2004. V. 122. P. 341–346.
19. Gracner T. Ocular blood flow velocity determined by color doppler imaging in diabetic retinopathy // Ophthalmologica. 2004. V. 218. P. 237–242.
20. Holder G.E., Brigell M.G., Hawlina M. et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (2007 update) // Doc. Ophthalmol. 2007. V. 114 P. 111–116.
21. Ismail G.M., Whitaker D. Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus // Ophthalmic Physiol. Opt. 1998. V. 18. P. 3–12.
22. Kim Y.H., Kim Y.S., Kang S.S. et al. Resveratrol inhibits neuronal apoptosis and elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II activity in diabetic mouse retina // Diabetes. 2010. V. 59. P. 1825–1835.
23. Kizawa J., Machida S., Kobayashi T. et al. Changes of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with early diabetic retinopathy // Jap. J. Ophthalmol. 2006. V. 50. N 4. P. 367–373.
24. Kurihara T., Ozawa Y., Nagai N. et al. Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic retina // Diabetes. 2008. V. 57. P. 2191–2198.
25. Lieb W.E., Cohen S.M., Merton D.A. et al. Color Doppler imaging of the eye and orbit. technique and normal vascular anatomy // Arch. Ophthalmol. 1991. V. 109. P. 527–531.
26. Lieth E., Gardner T.W., Barber A.J., Antonetti D.A. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes // Clin. Exp. Ophthalmol. 2000. V. 28. P. 3–8.
27. Lopes de Faria J.M., Katsumi O., Cagliero E. et al. Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2001. V. 239. P. 643–648.
28. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG) // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. V. 52. N 12. P. 8571–8584.
29. Machida S., Gotoh Y., Toba Y. et al. Correlation between photopic negative response and retinal nerve fiber layer thickness and optic disc topography in glaucomatous eyes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49. N 5. P. 2201–2207.
30. Machida S., Raz-Prag D., Fariss R.N. et al. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49. N 1. P. 442–452.
31. Machida S., Toba Y., Ohtaki A. et al. Photopic Negative Response of Focal Electoretinograms in Glaucomatous Eyes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49. N 12. P. 5636–5644.
32. Marmor M.F., Fulton A.B., Holder G.E. et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update) // Doc. Ophthalmol. 2009. V. 118. N 1. P. 69–77.
33. Matsui Y., Katsumi O., Sakaue H., Hirose T. Electroretinogram b/a wave ratio improvement in central retinal vein obstruction // Brit. J. Ophthalmol. 1994. V. 78. N 3. P. 191–198.
34. Ng Y.K., Zeng X.X., Ling E.A. Expression of glutamate receptors and calcium-binding proteins in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats // Brain Res. 2004. V. 1018. P. 66–72.
35. Osborne N.N., Wood J.P.M., Chidlow G. Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? // Brit. J. Ophthalmol. 1999. V. 83. N 8. P. 980–986.
36. Rangaswamy N.V., Shirato S., Kaneko M. et al. Effects of Spectral Characteristics of Ganzfeld Stimuli on the Photopic Negative Response (PhNR) of the ERG // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. V. 48. N 10. P. 4818–4828.
37. Roberts A.I., Devadas S., Zhang X. et al. The role of activation-induced cell death in the differentiation of T-helper-cell subsets // Immunol. Res. 2003. V. 28. N 3. P. 285–293.
38. Sabates R., Hirose T., McMeel J.W. Electroretinography in the Prognosis and Classification of Central Retinal Vein Occlusion // Arch Ophthalmol. 1983. V. 101. N 2. P. 232–235.
39. Scott T.M., Foote J., Peat B., Galway G. Vascular and neural changes in the rat optic nerve following induction of diabetes with streptozotocin // J. Anat. 1986. V. 144. P. 145–152.
40. Seki M., Tanaka T., Nawa H. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells // Diabetes. 2004. V. 53. P. 2412–2419.
41. Shahidi A.M., Sampson G.P., Pritchard N. et al. Exploring retinal and functional markers of diabetic neuropathy // Clin. Exp. Optometry. 2010. V. 93. N 5. P. 309–323.
42. Simonsen S.E. The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy // Acta Ophthalmol. (Copenh). 1980. V. 58. N 6. P. 865–878.
43. Sokol S., Moskowitz A., Skarf B. et al. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy // Arch. Ophthalmol. 1985. V. 103. P. 51–54.
44. van Dijk H.W., Verbraak F.D., Kok P.H.B. et al. Early neurodegeneration in the retina of Type 2 diabetic patients // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. V. 53. P. 2719–2719.

45. Vanguilder H.D., Brucklacher R.M., Patel K. et al. Diabetes downregulates presynaptic proteins and reduces basal synapsin I phosphorylation in rat retina // Eur. J. Neurosci. 2008. V. 28. P. 1–11.
46. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V. 41. N 9. P. 2797–2810.
47. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. V. 40. N 6. P. 1124–1136.
48. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42. N 2. P. 514–522.
49. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal // Prog. Retin. Eye Res. 1998. V. 17. N 4. P. 485–521.
50. Zueva M., Tsapenko I., Arakelyan M. et al. The electroretinography in the differential diagnosis of early stages of high- and low-tension glaucoma and non-glaucomatous pathology of optic nerve: the pilot study / Abstract book of World Ophthalmology Congress. Abu Dhabi, 2012. P. 29.

Eye Hemodynamics and Retinal Functional Activity Alterations in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy

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

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

Parallel changes in functional activity and hemodynamics of the retina were studied in patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) divided into groups of mild (1) and moderate (2) stages. Signs of disturbed regional hemodynamics of the eye and retinal function characteristic for the two groups were revealed. The most pronounced changes were detected in the choroidal blood flow with V_{sys} and V_{diast} reduced by 2.5–3 times in patients with moderate NPDR as compared to the controls. Electroretinography performed by ISCEV Standard showed an amplitude of cone response b-wave reduced by 20 and 30% against the norm in groups 1 and 2, respectively, with a delayed latency. In the standard maximal ERG, patients of group 2 showed a drastic increase in the b/a ratio and more pronounced changes of oscillatory potentials, photopic negative response and pattern ERG. The results of studies showed that with the increase of disturbances in the hemodynamic of eye vessels and the severity of NPDR signs, the dysfunction of photoreceptor and proximal retina neurons escalated, including amacrine and ganglion cells.

Key words: diabetes mellitus, nonproliferative diabetic retinopathy, eye hemodynamics, dopplerography, electroretinography.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:58–64



Природная Защита Зрения



ВСЕ НЕОБХОДИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ В ОДНОМ
ЛЮТАКС®АМД Плюс
с омега-3 и черникой

1

Оптимизированная Композиция

2

Новых Важных Компонента

3

Омега-3 для Предотвращения Прогрессирования ВМД

Santen

www.santen.ru

Представительство «АО Сантэн» в России:
119049, Москва, ул. Мытная, д. 1, оф. 13
Тел. (499) 230 0288, факс (499) 230 1075



Структурно-функциональные особенности макулярной зоны сетчатки при идиопатической эпиретинальной мембране

Е.Н. Пономарёва, А.А. Казарян

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России

Представлены результаты морфофункциональных исследований сетчатки 29 пациентов с идиопатической эпиретинальной мембраной (ЭРМ) с использованием оптического когерентного томографа Optovue RTVue-100 FD-ОСТ и электроретинографа. При анализе данных электроретинографии (ЭРГ) обнаружены достоверные различия между здоровыми испытуемыми и пациентами с ЭРМ ($p < 0,05$). По данным ОСТ пациентов с ЭРМ, выявлены 2 различных паттерна изменений профиля фовеолы, имеющие положительную достоверную корреляцию ($p < 0,05$) с остротой зрения. Установлены достоверные различия параметров осцилляторных потенциалов и ритмической ЭРГ у пациентов, имеющих различный паттерн изменений профиля фовеолы.

Ключевые слова: идиопатическая эпиретинальная мембрана, паттерн, оптическая когерентная томография, электроретинография.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:66–69

Эпиретинальная мембрана (ЭРМ) — одно из нескольких состояний витреомакулярного интерфейса, характеризующее патологическое взаимодействие сетчатки и структур стекловидного тела. К патологии витреомакулярного интерфейса также относят заднюю отслойку стекловидного тела (ЗОСТ), витреомакулярный тракционный синдром (ВМТС), ламеллярное макулярное отверстие (ЛМО), макулярное псевдоотверстие, псевдокрышку, макулярное отверстие, макулярное микроотверстие и др. [11, 15]. Считают, что ЭРМ вовлечена в патогенез каждого из данных состояний витреоретинального интерфейса [15].

ЭРМ гистологически представляет собой совокупность клеток и внеклеточного вещества, образующих мембранную структуру на витреальной поверхности сетчатки [6]. Имея непосредственный контакт с сетчаткой и стекловидным телом и участвуя в динамическом процессе витреоретинального взаимодействия, ЭРМ нередко становится причиной значительного снижения центрального зрения, а

также возникновения таких симптомов, как метаморфопсии, макропсии, микропсии, анизейкония и даже монокулярная диплопия.

Впервые описание фиброклеточной мембранной структуры на поверхности внутренней пограничной мембраны (ВПМ) опубликовано А. Iwanoff в 1865 г. [10].

ЭРМ, нередко являясь находкой офтальмолога, часто интерпретируется как вариант дистрофических изменений макулярной области, чему способствует отсутствие данного состояния в МКБ-10. Единой терминологии, отражающей данное состояние, в литературе не существует. Эпиретинальный фиброз, фиброз внутренней пограничной мембраны (ВПМ), «целлофановая» макулопатия, макулярный фибропластический синдром и другие термины, описывающие характерные изменения сетчатки, в названии претендуют на обозначение конкретной нозологической единицы (макулопатия, синдром) или на происхождение (фиброз). Тем не менее термин

«эпиретинальная мембрана» стал наиболее универсальным для описания мембранной структуры на поверхности сетчатки.

В зависимости от наличия или отсутствия ассоциированных с ЭРМ заболеваний глазного яблока выделяют следующие формы.

- Идиопатическая (первичная) эпиретинальная мембрана (иЭРМ), которая, по данным современных эпидемиологических исследований, составляет 5,4% всех ЭРМ [15]. Первичный синдром макулярной складчатости был впервые описан Н. Kleinert в 1955 г. [7].

- Вторичная ЭРМ, ассоциированная со следующими состояниями: сосудистые заболевания сетчатки, воспалительные заболевания глазного яблока, состояние после травмы глазного яблока, перенесенные оперативные вмешательства (хирургия катаракты и отслойки сетчатки), состояние после большого объема лазеркоагуляции сетчатки [3, 7, 13, 15].

В настоящее время точных данных по этиопатогенезу ЭРМ нет. Актуальными являются две гипотезы формирования ЭРМ: 1) изменения, возникающие с возрастом в структуре кортекса стекловидного тела — витреошизис с фиксацией части кортикального слоя стекловидного тела к ВПМ и/или миграция глиальных клеток сетчатки в зонах микротравм ВПМ, возникших вследствие задней отслойки СТ [4, 11, 16]; 2) миграция гиалоцитов из полости СТ на поверхность сетчатки с последующим синтезом коллагена и формированием фиброзной мембраны [5].

В патогенезе иЭРМ значительную роль отводят взаимодействию следующих звеньев: процессу ЗОСТ, микроциркуляторным нарушениям, типам вовлеченных в формирование иЭРМ клеток, строению ВПМ (существование микропор в ВПМ), каскадным молекулярным механизмам [8, 9].

Наиболее изученными являются методы визуализации (оптическая когерентная томография — ОКТ) и техника хирургического удаления ЭРМ. Хирургическое лечение иЭРМ, как правило, предпринимается у пациентов с выраженными метаморфозиями и остротой зрения 0,35–0,3 и ниже [14]. Прогноз эффекта операции оценивают на основании ряда косвенных факторов: исходных зрительных функций и их динамики, длительности заболевания, выраженности изменений сетчатки по данным ОКТ и др. Отсутствие четких представлений о морфофункциональных изменениях сетчатки при иЭРМ затрудняет понимание патогенетических механизмов формирования иЭРМ, прогнозирование течения заболевания и сужает показания к лечению иЭРМ.

ЦЕЛЬЮ данной работы является изучение морфологических и функциональных характеристик макулярной зоны сетчатки при идиопатической эпиретинальной мембране.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При постановке диагноза иЭРМ использовались следующие критерии: 1) офтальмоскопические критерии — наличие характерных «целлофановых» рефлексов на поверхности сетчатки с/без деформации и складок сетчатки; 2) ОКТ критерии — наличие характерной гиперэхогенной мембранной структуры на поверхности нервных волокон сетчатки на срезах Line с/без деформации нормальной ОКТ-архитектоники слоев сетчатки; 3) отсутствие факторов, ассоциированных с вторичной ЭРМ по данным литературы: сосудистые заболевания сетчатки, воспалительные заболевания глазного яблока, состояние после травмы глазного яблока, перенесенных оперативных вмешательств (хирургия катаракты и отслойки сетчатки, состояние после большого объема лазеркоагуляции сетчатки).

В исследовании приняли участие 2 группы пациентов. 1-я группа включала 22 пациента (29 глаз) с диагнозом иЭРМ на одном или обоих глазах, в том числе 12 женщин и 10 мужчин. У 15 пациентов (68%) иЭРМ выявлена только на одном глазу, у 7 (32%) — на обоих глазах (из них 6 пациентов — мужчины). Средний возраст пациентов 1-й группы составил $71,5 \pm 5$ лет. Возраст обнаружения иЭРМ у женщин был достоверно меньше, чем у мужчин ($p < 0,05$). Острота зрения с максимальной коррекцией составила $0,75 \pm 0,25$. 2-я группа (контрольная) состояла из 29 здоровых испытуемых (58 глаз), из них 15 женщин и 14 мужчин. Средний возраст пациентов составил $68,5 \pm 5,5$ года. Острота зрения с максимальной коррекцией (слабая степень аметропии — $3,0 D \leq A \leq +3,0 D$) в данной группе составила 1,0.

Пациенты обеих групп проходили стандартный офтальмологический осмотр (определение остроты зрения, тонометрия, офтальмоскопия), а также исследование на оптическом когерентном томографе Optovue RTVue-100 FD-ОСТ и электроретинографе (МБН, Россия). На ОСТ оценивались срезы модуля Retina Line; на электроретинографе регистрировалась общая ЭРГ, макулярная ЭРГ на красный и зеленый стимулы, осцилляторные потенциалы (ОП), ритмическая 30 Гц ЭРГ.

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA (StatSoft 7.0). Рассчитывали медиану (М), 25-й и 75-й перцентили, коэффициент Манна — Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе фовеолярного профиля на ОСТ срезах модуля Retina Line у пациентов 1-й группы выявлены 2 различных типа паттерна изменений.

Паттерн 1 — гиперэхогенная мембранная структура на поверхности нервных волокон сетчатки без деформации фовеолярного профиля (рис. 1). Острота зрения у пациентов, имеющих паттерн 1 изменений фовеолярного профиля, составила $0,85 \pm 0,17$.

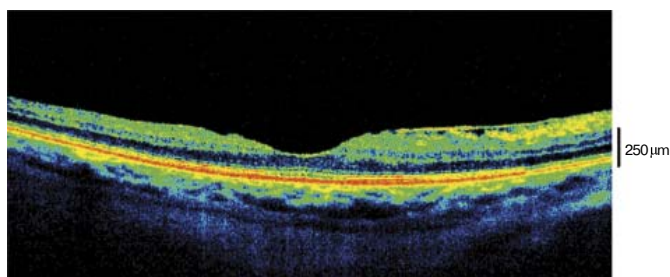


Рис. 1. Паттерн 1 фовеолярного профиля по данным ОСТ.

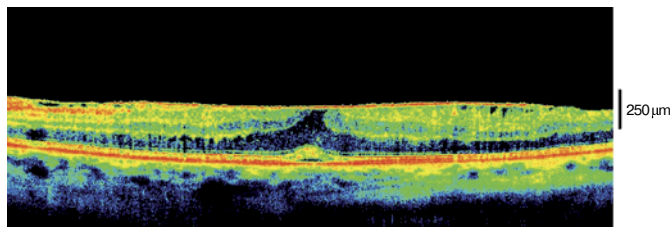


Рис. 3. Паттерн 2 (паттерн 2.2) фовеолярного профиля по данным ОСТ.

Паттерн 2 — гиперэхогенная мембранная структура на поверхности нервных волокон сетчатки в сочетании с деформацией (сглаженностью) фовеолярного профиля с характерным «пагодоподобным» изменением наружных слоев сетчатки (рис. 2, 3). Острота зрения у пациентов данной группы в среднем составила $0,56 \pm 0,24$. В этой группе пациентов выделены два подтипа изменений профиля фовеолы.

Паттерн 2.1 — характеризуется «пагодоподобной» деформацией наружных слоев сетчатки без других изменений слоев сетчатки (см. рис. 2); **паттерн 2.2** — характеризуется «пагодоподобной» деформацией наружных слоев сетчатки в сочетании с их кистовидными изменениями, локальной отслойкой нейроэпителия сетчатки (см. рис. 3).

Острота зрения у пациентов с паттернами изменений 2.1 и 2.2 составила соответственно $0,68 \pm 0,17$ и $0,50 \pm 0,26$.

Острота зрения у пациентов с паттерном 1 профиля фовеолы достоверно выше, чем у пациентов с паттерном 2 ($p < 0,05$). Кроме того, при проведении

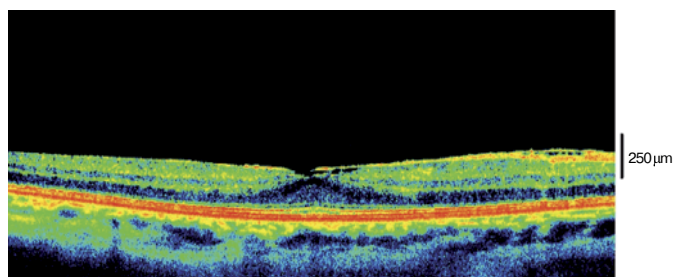


Рис. 2. Паттерн 2 (паттерн 2.1) фовеолярного профиля по данным ОСТ.

корреляционного анализа выявлена умеренная ($r = 0,59$) положительная достоверная корреляция ($p < 0,05$) между остротой зрения и паттернами 1 и 2 фовеолярного профиля. Острота зрения в группе 2.1 достоверно не отличается ($p > 0,05$) от группы 2.2 фовеолярного профиля.

Анализ результатов ЭРГ исследований показал, что данные общей ЭРГ у пациентов с иЭРМ достоверно не отличаются от таковых контрольной группы ($p > 0,05$), что связано с сохранностью палочкового аппарата и поражением сетчатки, ограниченным макулярной зоной. При сравнении двух групп пациентов выявлены достоверное снижение амплитудных показателей и удлинение латентности b-волны макулярной ЭРГ на красный и зеленый стимулы у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Амплитудные показатели ритмической 30 Гц ЭРГ (max/min, мкВ) у пациентов 1-й группы также достоверно снижаются ($p < 0,01$). Данные ОП в группе пациентов с иЭРМ достоверно не отличаются от показателей нормы ($p > 0,05$).

Сравнение показателей макулярной ЭРГ на красный и зеленый стимулы у пациентов с паттерном 1 и паттерном 2 фовеолярного профиля выявило, что амплитудные и временные параметры a-волны достоверно не отличаются ($p > 0,05$), амплитуда b-волны на красный и зеленый стимулы в группе пациентов, имеющих паттерн 2 изменений, имеет тенденцию к снижению ($p = 0,084$). Анализ ритмической ЭРГ выявил достоверно более высокие показатели амплитуды (max/min, мкВ) у пациентов с паттерном 1 фовеолярного профиля по ОСТ, чем у пациентов с паттерном 2 ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил умеренную ($r = 0,5$) положительную достоверную корреляцию ($p < 0,05$) между амплитудой ритмической ЭРГ и паттернами 1 и 2. При анализе показателей ОП в группе пациентов с паттерном 2 выявлено достоверное удлинение латентности ранних ОП (ОП-1 и ОП-3) по сравнению с пациентами, имеющими паттерн 1 фовеолярного профиля ($p < 0,05$) (таблица).

Достоверных различий показателей макулярной, ритмической ЭРГ и ОП между группами с паттерном 2.1 и 2.2 не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица. Показатели ЭРГ при различных паттернах фовеолярного профиля по данным ОСТ

Вид ЭРГ	Паттерн 1	Паттерн 2
	медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)	медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)
Макулярная ЭРГ (b-волна, мкВ), красный стимул	14,4 (13,475; 14,775)	9,425 (7,015; 12)
Макулярная ЭРГ (b-волна, мкВ), зеленый стимул	26,1 (23,8; 30,2)	19,85 (16,425; 27,05)
Ритмическая ЭРГ, max/min, мкВ	21,25 (17,1; 29,05)	12 (9,045; 17,45)
ОП-1, мс	24,75 (24,2; 26)	25,8 (25,4; 29,2)
ОП-3, мс	32,05 (30,9; 36,275)	35,8 (32,425; 39,875)

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, иЭРМ, не являясь естественным структурным элементом сетчатки, ведет к изменениям морфофункциональных характеристик сетчатки макулярной зоны. Данные ОСТ, позволяющие диагностировать патологию сетчатки, достоверно коррелируют со степенью снижения центральной остроты зрения. Изменение параметров ЭРГ в группе больных с иЭРМ (снижение амплитуды b-волны на красный и зеленый цвета макулярной ЭРГ, а также амплитуды ритмической 30 Гц ЭРГ) свидетельствует о вовлечении в патологический процесс пострецепторных звеньев колбочковой системы. О вовлеченности в патологический процесс внутренних слоев сетчатки в результате механического тракционного воздействия ЭРМ свидетельствует изменение временных параметров ОП. ОП зависят от ретиальной циркуляции и являются индикаторами степени циркулярных нарушений [1]. Изменения ОП при иЭРМ могут также свидетельствовать и о нарушении микроциркуляции в системе ретиальных сосудов, что согласуется в нашем исследовании с преобладанием таких изменений в группе пациентов с паттерном 2 по ОСТ, т. е. с большей выраженностью иЭРМ, а также с данными литературы о достоверном снижении скорости кровотока в капиллярном русле в макуле в области 20 град. с помощью флюоресцеиновой ангиографии [12]. Авторы объясняют этот факт тангенциальной тракцией сетчатки имеющейся ЭРМ и, как следствие, нарушением правильного хода сосудов и их сдавливанием. Кроме того, авторы предполагают, что такие изменения гемодинамики в микроциркуляторном русле могут быть обусловлены морфологическими изменениями эндотелия капилляров [12]. Тем не менее патогенетический механизм воздействия иЭРМ на структуры сетчатки, по-видимому, носит принципиально отличный характер от нарушений, диагностируемых, например, при макулярных дистрофиях, когда тяжесть поражения сетчатки коррелирует не только с изменением

центрального зрения, но и с параметрами ЭРГ. В нашем исследовании тяжесть структурных изменений имеет достоверную корреляцию с остротой зрения, но мало отражается в изменении данных ЭРГ, что, вероятно, обусловлено не только механическим влиянием мембранной структуры на слои сетчатки или нарушением микроциркуляции, но и другими факторами, в том числе, вероятно, ее оптическими свойствами.

Литература

1. Шамишинова А.М. Электроретинография в офтальмологии. М.: Медицина, 2009. 304 с.
2. Appiah A.P., Hirose T. Secondary causes of premacular fibrosis// Ophthalmology. 1989. V. 96. P. 389–392.
3. Asiyovogel M.N., El-Hifnawi E.S., Bopp S., Laqua H. The vascular component of proliferative vitreoretinopathy membranes: an immunohistochemical and ultrastructural study// Retina. 1998. V. 18. P. 56–61.
4. Barile G.R., Schmidt A.M. RAGE and its ligands in retinal disease// Curr. Mol. Med. 2007. V. 7, N 8. P. 758–765.
5. Behzadian M.A., Wang X.L., Jiang B., Caldwell R.B. Angiostatic role of astrocytes-suppression of vascular endothelial cell growth by TGF- β and other inhibitory factor(s)// Glia. 1995. V. 15. P. 480–490.
6. Geller S.F., Lewis G.P., Fisher S.K. FGFR1, signaling, and AP-1 expression after retinal detachment: reactive Muller and RPE cells// Invest. Ophthalmol. Vis. Science. 2001. V. 42. P. 1363–1369.
7. Green W.R. Retinal and periretinal proliferations// Ophthalmic Pathology. (4th ed.)/ Ed. by Spencer W.H. Philadelphia: WB Saunders Company. 1996. P. 773–799.
8. Guidry C. The role of Muller cells in fibrocontractive retinal disorders // Prog. in Retinal and Eye Res. 2005. V. 24. P. 75–86.
9. Harada C., Mitamura Y., Harada T. The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes: involvement of signal transduction in glial cells// Prog. in Retinal and Eye Res. 2006. V. 25. P. 149–164.
10. Iwanoff A. Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1865. V. 11. P. 135–170.
11. Johnson M.W. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages// Am. J. Ophthalmol. 2010. V. 149. P. 371–382.
12. Kadosono K., Itoh N., Nomura E., Ohno S. Perifoveal microcirculation in eyes with epiretinal membranes// Br. J. Ophthalmol. 1999. V. 83. P. 1329–1331.
13. Klein R., Klein B., Wang Q., Moss S. The epidemiology of epiretinal membranes// Tr. Am. Ophthalm. Soc. V. XCII. 1994. P. 403–430.
14. McDonald H.R., Johnson R.N., Ai E. Macular Epiretinal Membranes // Retina. (4th ed.)/ Ed. by Ryan S.J., Wilkinson C.P. Philadelphia: Elsevier. 2006. P. 2509–2525.
15. Patronas M., Kroll A., Lou P., Ryan E. A Review of Vitreoretinal Interface Pathology// International Ophthalmology Clinics. 2009. V. 49, N 1. P. 133–143.
16. Roth A.M., Foos R.Y. Surface wrinkling retinopathy in eye enucleated at autopsy// Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1971. V. 75. P. 1047–1059.

The electroretinogram and the pattern of optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane

E.N. Ponomareva, A.A. Kazaryan

Federal Clinical and Research Center
gruess@yandex.ru

The paper reports a morphofunctional study of the retina in idiopathic epiretinal membrane (ERM). 22 patients with idiopathic ERM and 29 healthy subjects were examined by optical coherence tomography (OCT) Optovue RTVue-100 FD-OCT and electroretinography (MBN, Russia). The analysis of electroretinograms revealed significant differences between healthy subjects and patients with ERM ($p < 0.05$). OCT identified 2 different patterns of the foveal profile, both of which show a significant ($p < 0.05$) positive correlation with visual acuity. Significant differences between oscillatory potentials and flicker ERG in patients having different OCT profiles of the fovea were noted.

Key words: idiopathic epiretinal membrane, pattern, optical coherence tomography, electroretinography.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:66–69

Сравнительная характеристика эффективности применения транспупиллярной термотерапии и брахитерапии остаточных меланом хориоидеи

С.В. Саакян, В.В. Вальский, Н.Н. Юровская, А.Г. Амирян, Е.А. Семенова

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

Проведено сравнение эффективности применения транспупиллярной термотерапии (ТТТ) и брахитерапии (БТ) остаточных меланом хориоидеи (МХ). В исследование были включены две группы больных с остаточными МХ малого размера после ранее проведенной БТ. Первой группе (39 больных) проведена ТТТ, второй группе (30 больных, архив) — повторная БТ. Положительный результат достигнут у 84,7% больных после проведения ТТТ и у 90% — после проведения повторной БТ при сроке наблюдения до 3 лет, что статистически значимо не различалось ($p > 0,05$). Полной резорбции опухоли удалось достичь у значительно большего количества больных 1-й группы (56,4%), чем 2-й группы (36,6%) ($p < 0,05$). При проведении повторной БТ осложнения встречались чаще ($p < 0,05$), носили необратимый характер и приводили к более выраженному снижению остроты зрения, в то время как осложнения после ТТТ носили транзиторный характер. Выявлено, что слабопигментированные, гиперваскулярные опухоли, а также опухоли, расположенные на крайней периферии глазного дна, хуже поддавались лазерному воздействию. Таким образом, ТТТ является методом выбора в лечении остаточных МХ с проминенцией $\leq 3,5$ мм, расположенных центрально или на средней периферии глазного дна. Метод позволяет расширить возможности органосохраняющего лечения с минимальными осложнениями и максимально возможным сохранением зрительных функций.

Ключевые слова: остаточная меланома хориоидеи, транспупиллярная термотерапия, брахитерапия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:70–75

Увеальная меланома (УМ) — наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная внутриглазная опухоль взрослых [16]. Первые сведения об УМ описаны в 1583 г. Г. Бартишем [8]. Заболеваемость УМ по обращаемости, по данным разных авторов, составляет от 0,3 до 8,9 на 1 млн взрослого населения в год и зависит от многих факторов, в том числе от расы и солнечной активности региона [3, 10, 12, 18]. По данным отдела офтальмоонкологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, УМ чаще встречается у людей трудоспособного возраста (63,7%) с пиком заболеваемости на 6-м десятилетии жизни [7]. УМ разделяют на меланомы радужки, цилиарного тела и хориоидеи.

Меланома хориоидеи (МХ) является наиболее часто встречающейся локализацией.

Главная цель лечения УМ — сохранение жизни пациента. Сохранение глаза и зрения являются не менее важными задачами. Наиболее распространенным способом органосохраняющего лечения МХ в настоящее время является брахитерапия (БТ). Однако не всегда удается достичь полной регрессии опухоли. Критериями эффективности БТ считаются регрессия опухоли на 50% и более и стабильность клинической картины в течение года [1]. В свою очередь наличие остаточной опухоли предполагает определенный риск ее продолженного роста. Имеются сведения, что данная категория пациентов имеет более высо-

кий риск метастазирования и соответственно худший витальный прогноз [9].

Для лечения остаточных МХ возможно применение разных методов и их комбинации в зависимости от размера и локализации процесса: лазерное лечение, повторная БТ, энуклеация. Повторное использование БТ имеет ряд недостатков. Во-первых, метод уже продемонстрировал недостаточную эффективность при первом применении. Во-вторых, дополнительное облучение глаза на фоне уже имеющихся лучевых изменений значительно повышает риск осложнений. В-третьих, брахитерапия является хирургическим вмешательством, требующим общей анестезии, что не всегда реализуемо у соматически отягощенных больных особенно в условиях узкопрофильного стационара. В связи с этим поиск эффективного метода лечения остаточных МХ является актуальной проблемой.

Альтернативой БТ может быть лазерное лечение, а именно — транспупиллярная термотерапия (ТТТ). ТТТ в офтальмоонкологии применяется с 1995 г. [15]. Для проведения ТТТ используется диодный лазер с длиной волны 810 нм. Принцип метода заключается в термическом воздействии на опухоль. Доказано, что температура, необходимая для гибели клеток меланомы, находится в диапазоне 42–60°C, при этом склера достаточно термостойчива и для ее повреждения в этом диапазоне температур требуется длительное воздействие [11, 15]. Механизм действия ТТТ связан с коагуляционным некрозом опухоли, а также тромбозом и некрозом ее собственных сосудов, максимальная глубина некроза достигает 3,9 мм [13]. Во время термического воздействия высвобождается свободнорадикальный кислород, который оказывает дополнительное повреждающее действие на ткани, индуцируя окислительный стресс.

ТТТ применяется самостоятельно для лечения первичных и остаточных меланом хориоидеи малых размеров проминенцией до 4 мм, а также в комбинации с другими методами органосохранного лечения [1, 4–6, 17].

ЦЕЛЬ нашего исследования — сравнение эффективности применения транспупиллярной термотерапии и брахитерапии остаточных меланом хориоидеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 2 группы больных.

Первую группу составили 39 больных (16 мужчин, 41%, и 23 женщины, 59%) с остаточными (37 пациентов) и рецидивами (2 пациента) МХ, которым ранее была проведена БТ. Возраст больных на момент обращения к врачу составил от 20 лет до 71 года (в среднем 49,5 года). У 24 больных (61,5%) имелись тяжелые общесоматические заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма и инфаркт миокарда в анамнезе). Всем больным этой группы проведена ТТТ (как

дополнительный метод лечения) в сроки от 1,5 до 10 лет после проведения БТ. Согласно классификации по системе TNM, размеры остаточной опухоли перед проведением ТТТ соответствовали T1 стадии у 30 больных (76,9%), T2 — у 9 больных (23,1%). Опухоли T3 в этой группе не были представлены, общий срок наблюдения за больными составил от 3,5 до 11 лет (в среднем 4 года). Срок наблюдения за больными после проведения ТТТ — от 2 до 3 лет.

Вторую группу (архив) составили 30 пациентов, которым были проведены две БТ. Повторную БТ проводили в связи с остаточными МХ (29 больных) и ее рецидивом (1 больной), из них были 13 мужчин (43,3%) и 17 женщин (56,7%) в возрасте от 27 до 67 лет (в среднем 50 лет). Перед проведением повторной БТ размеры опухоли соответствовали стадии T1 у 6 больных (20%), T2 — у 23 больных (76,7%) и T3 — у 1 больного (3,3%). У 14 больных (46,7%) имелись тяжелые общесоматические заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, сахарный диабет и инфаркт миокарда в анамнезе). Срок между двумя курсами БТ составил от 9 мес до 10,5 лет. Общий срок наблюдения за больными — от 2,5 до 13,5 лет. Срок наблюдения за больными после проведения повторной БТ составил от 2 до 12 лет (в среднем 4,5 года).

Применяли стандартные методы офтальмологического обследования, а также флюоресцентную ангиографию (ФАГ) и высокочастотное дуплексное сканирование. До проведения лечения все пациенты были обследованы с целью исключения дистантных метастазов.

ТТТ проводили в условиях стационара или амбулаторно диодным лазером Nidec DC 3300 с длиной волны 810 нм. Экспозиция во всех случаях составляла 60 с, мощность лазерного воздействия варьировала от 300 до 1000 мВт.

Результат лечения оценивали через 3 мес после проведения ТТТ. Эффект лечения считали положительным при уменьшении размеров опухоли на 50% и более, либо замещении ее плоским хориоретинальным рубцом. При сохранении остаточного очага опухоли в сомнительных случаях проводили ФАГ и/или дуплексное сканирование для определения состояния опухоли и решения вопроса о необходимости проведения повторных сеансов ТТТ, либо БТ (при отсутствии эффекта лазерного лечения).

БТ проводили с использованием отечественных офтальмоаппликаторов (ОА) для заднего отрезка глаза с изотопами Рутения-Родия (Ru-106/Rh-106) и Стронция-Иттрия (Sr-90/Y-90). Лечение проводили стационарно. Динамическое наблюдение осуществляли в амбулаторных условиях в течение 1 года после лечения 1 раз в 3 мес, затем 1 раз в 6 мес.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ Microsoft Office'Vista, SPSS 16.0 для Windows с использованием пакета прикладных программ

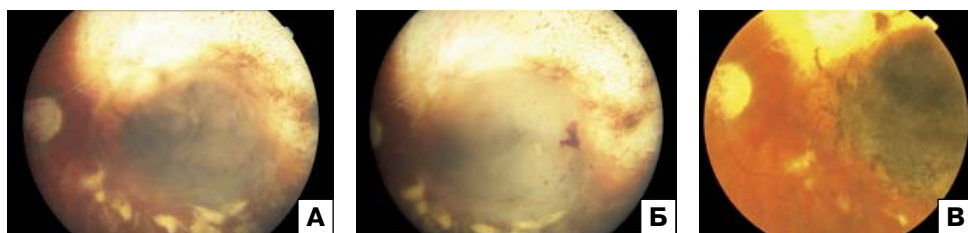


Рис. 1. Больная З., 49 лет. А – остаточная меланома хориоидеи, 1,5 года после проведения БТ; Б – 1 сут после проведения ТТТ: определяются отек ткани опухоли и прилежащей сетчатки, петехиальные геморрагии на поверхности сетчатки, увеличение экссудативной отслойки сетчатки над опухолью; В – 6 мес после проведения ТТТ: определяется формирование плоского пигментированного хориоретинального рубца.

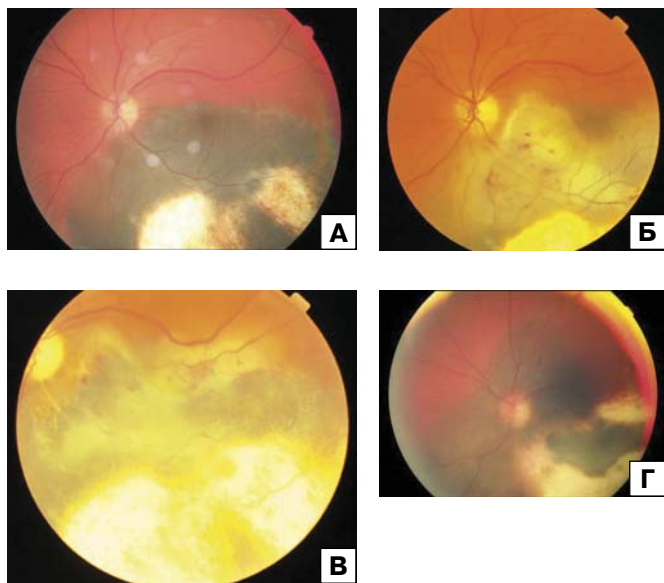


Рис. 2. Больной Р., 57 лет. А – остаточная меланома хориоидеи, 1,5 года после проведения БТ; Б – 1 сут после проведения ТТТ: определяются отек ткани опухоли и прилежащей сетчатки, петехиальные геморрагии на поверхности сетчатки, увеличение экссудативной отслойки сетчатки над опухолью; В – 1 сут после проведения второго сеанса ТТТ; Г – 12 мес после проведения последнего сеанса ТТТ: определяется продолженный рост опухоли.

STATISTICA VI. Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводили с использованием непараметрического метода U-критерия Манна – Уитни. Величина уровня значимости различий принималась при $p=0,05$, т.е. при ошибке 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты применения транспупиллярной термотерапии остаточных меланом хориоидеи (I группа). Средняя проминенция опухоли до ТТТ составила $1,9 \pm 0,6$ мм (1–3,5 мм), средний диаметр основания – $8,6 \pm 2,4$ мм (4–14,5 мм). У большинства больных опухоль локализовалась в центральном отделе глазного дна (35 больных, 89,7%), из них у 22 больных (56,4%) опухоль локализовалась в 1 диаметре диска (ДД) и ближе от ДЗН. У 2 больных опухоль прикрывала ДЗН на 0,1–0,75 ДД. У 4 больных (10,3%) была периферическая локализация опухоли. Острота зрения с максимальной коррекцией перед проведением ТТТ составила от 0 до 0,6 (в среднем – 0,1).

До ТТТ ФАГ провели 18 больным. У всех больных определяли признаки «активности» остаточной опухоли, критериями которой являются сохранение собственного кровотока опухоли (выявление собственных ее сосудов), а также косвенные признаки, указывающие на их наличие – очаги гиперфлюоресценции («ликедж флюоресцеина»).

Сохранение интенсивного хориоидального кровотока в области локализации опухоли мы также рассматривали как фактор риска ее продолженного роста.

Реакцию на лазерное воздействие сразу после лечения оценивали по появлению отека опухоли и прилежащей сетчатки, что наблюдали у 36 больных (92,3%), и по появлению петехиальных кровоизлияний в строме опухоли и сосудах сетчатки (20 больных, 51,3%).

У 24 из 39 больных (61,5%) получен положительный эффект после одного (единственного) сеанса ТТТ. Из них у 15 больных опухоль заместились плоским хориоретинальным рубцом (по данным УЗИ проминенция до 1,0 мм) (рис. 1). У 9 больных сохранялась остаточная проминенция опухоли 1,1–1,6 мм после проведения единственного сеанса ТТТ. В процессе динамического наблюдения за данной группой больных признаков прогрессии не было отмечено, по данным ФАГ и результатам дуплексного сканирования данных за собственную сосудистую сеть не получено. В связи с этим повторный этап ТТТ не был показан, и пациентам рекомендовали наблюдение в динамике.

У 15 больных (38,5%) выявлен недостаточный эффект после первого сеанса термотерапии. По клинической картине глазного дна отмечали сохранение рыхлой опухолевой ткани, а при проведении высокочастотного дуплексного сканирования у 7 больных определяли проминенцию очага и наличие в ней собственных сосудов (цветовых картограмм потоков). Девяти больным были проведены 1–2 дополнительных сеанса ТТТ с положительным результатом. В общей сложности 2 сеанса ТТТ проведены 8 больным и 3 сеанса ТТТ – 1 больному.

В связи с отрицательной динамикой после ТТТ (увеличение размеров опухоли и появление признаков собственной васкуляризации при дуплексном сканировании) 6 больным (15,4%) проведена повторная БТ в сроки от 7 до 28 мес после ТТТ. При этом у 4 больных БТ проведена после 1-го сеанса ТТТ, у 1 – после 2 сеансов и у 1 – после 3-го сеанса ТТТ (рис. 2).

Для определения факторов, влияющих на эффективность ТТТ, оценивали ряд параметров МХ: проминенцию опухоли (до ТТТ), ее локализацию на глазном дне, степень выраженности пигментации (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика остаточных МХ перед проведением ТТТ

Характеристика опухоли	1 этап ТТТ (n=24)	Несколько этапов ТТТ (n=9)	Повторная БТ (n=6)
Проминенция опухоли перед ТТТ, мм	1,8±0,6 (1,1–3,5)	2,2±0,7 (1,3–3,2)	1,9±0,6 (1,0–2,7)
Юкстапапиллярная локализация (в 1 ДД и ближе от ДЗН)	13	7	2
Центральная локализация	9	2	1
Локализация на крайней периферии	2	—	3
Пигментная опухоль	10	3	4
Слабопигментированная опухоль	14	5	1
Беспигментная опухоль	—	1	1

Примечание. n — число больных в группе.

Таблица 2. Степень васкуляризации остаточных МХ перед проведением ТТТ

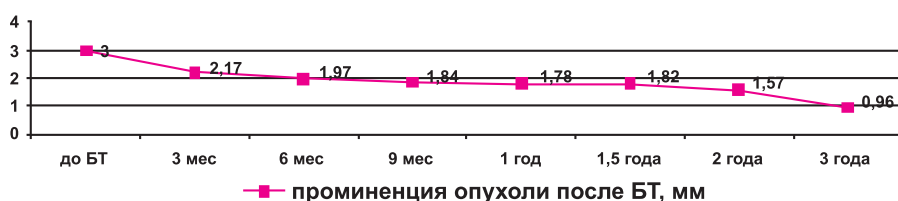
Наличие в опухоли собственных сосудов	Положительный эффект от 1 этапа ТТТ (n=19)	Положительный эффект от нескольких этапов ТТТ (n=6)	Недостаточный эффект от ТТТ (n=3)
Гиперваскулярные	2	1	1
Гиповаскулярные	5	4	2
Аваскулярные	12	1	—
Максимальная линейная систолическая скорость кровотока в собственных сосудах опухоли	4,9–9,0 см/с (7,7±1,9)	6–12 см/с (8,3±3,2)	4,6–10,7 см/с (7,6±4,3)

Примечание. n — число больных в группе.

Усредненные значения проминенция опухоли до ТТТ у больных, которым было достаточно проведения единственного сеанса лечения, оказались несколько меньшими, чем у больных, у которых получен положительный результат после проведения нескольких сеансов ТТТ, однако данные различия оказались статистически не значимыми ($p>0,05$). МХ, локализующиеся на крайней периферии глазного дна, а также опухоли со слабой степенью пигментации продемонстрировали худшие результаты регрессии, чем пигментированные образования и опухоли, локализующиеся в центральных отделах глазного дна ($p<0,05$).

Для определения влияния собственной васкуляризации опухоли на эффективность ТТТ проведено дуплексное сканирование (у 28 больных). По степени выраженности цветовых картограмм потоков в проекции образования все опухоли были разделены на аваскулярные, гиповаскулярные и гиперваскулярные. Результаты исследования приведены в табл. 2. Собственные сосуды (цветовые картограммы потоков) обнаружены в 15 опухолях. Выявлено, что среди больных, у которых получен достаточный эффект после проведения единственного сеанса ТТТ, значимо чаще встречались аваскулярные остаточные опухоли ($p<0,05$).

Лазерное лечение проведено без осложнений у 34 больных (87,2%). Среди осложнений встречались макулярный отек (5,1%), высокая экссудативная отслойка сетчатки над опухолью (2,6%), увеит (2,6%) и атрофия ДЗН (2,5%).

**Рис. 3.** Динамика уменьшения опухоли после проведения повторной брахитерапии.

Острота зрения с максимальной коррекцией на момент последнего осмотра составила от 0 до 0,4 (средняя острота зрения 0,06), т.е. острота зрения после проведения ТТТ снизилась в 1,7 раза, что объясняется преимущественно центральным расположением опухолей и формированием хориоретинального рубца в макулярной зоне после проведенного лечения.

Результаты применения повторной брахитерапии остаточных МХ (II группа). Средняя проминенция опухоли перед проведением повторной БТ составила 2,9±0,6 мм (1,7–3,8), диаметр основания — 11,9±2,6 мм (5,5–18,5 мм). Четыре опухоли (13,3%) имели периферическую локализацию, 26 опухолей (76,7%) — центральную, из них 8 (26,6%) локализовались в 1 ДД и ближе от ДЗН. Перед проведением повторного сеанса БТ опухоль локализовалась по краю рубца у 24 больных (80%) и в центре рубца у 6 больных (20%). Средняя острота зрения после проведения первой БТ составила 0,2 (от 0 до 1,0, ДИ — 0,1–0,3).

Брахитерапия офтальмоаппликаторами с изотопом рутения проведена 23 больным (76,7%), с изотопом стронция — 7 больным (23,3%). Динамика уменьшения проминенции опухоли после повторной БТ показана на рис. 3.

Проведение повторной БТ остаточных МХ и рецидивов позволило достичь положительного результата у 86,7% больных. У 6 из 8 больных, у которых опухоль локализовалась в 1 ДД от ДЗН и ближе,

повторная БТ проведена успешно. Полной резорбции опухоли удалось достичь в 36,6% случаев, в том числе у 3 больных с юкстапапиллярной локализацией остаточной опухоли. Недостаточный результат лечения, продолжение роста остаточной опухоли выявлен у 4 больных (13,3%),

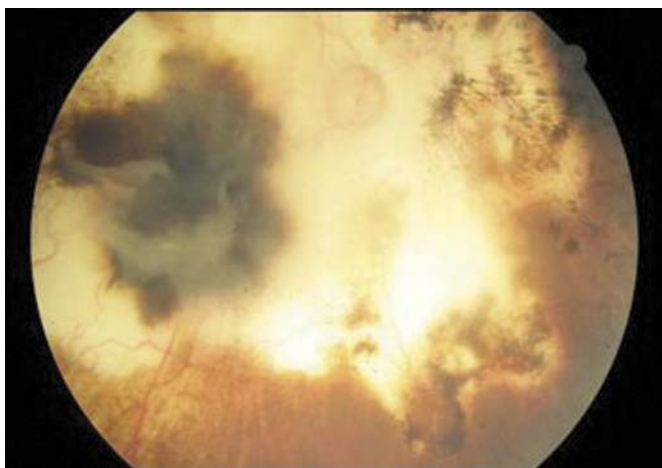


Рис. 4. Больной Е., 55 лет. 2 года после проведения повторной БТ: определяется формирование обширного пестрого хориоретинального рубца, захватывающего макулярную зону, атрофия ДЗН.

что потребовало дополнительного вмешательства. Из всей группы больных 1 глаз энуклеирован через 2 года после проведения повторной БТ в связи с продолженным ростом опухоли и развитием неоваскулярной глаукомы. Одному больному в связи с продолженным ростом опухоли проведена протонотерапия спустя 14 мес после проведения повторной БТ. Двум больным из этой группы в связи с продолженным ростом опухоли после второго сеанса БТ проведено дополнительно лазерное лечение: ТТТ (через 1,5 года после проведения повторной БТ) и разрушающая лазеркоагуляция (спустя 10 лет после проведения повторной БТ).

Среди осложнений повторной БТ, выявленных у 22 больных (73,3%), наиболее часто встречались постлучевая атрофия ДЗН (рис. 4) или ее усиление у тех больных, у которых она сформировалась после первой БТ (50%), постлучевая катаракта (13,3%), склеромалия (6,6%), неоваскулярная глаукома, помутнение стекловидного тела и гемофтальм. Лечение проведено без осложнений у 8 больных (26,6%).

Острота зрения после проведенного лечения на момент последнего обращения пациентов в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца составила от 0 до 0,5 (в среднем 0,05, ДИ 0,01–0,08), т. е. острота зрения после проведения повторной БТ снизилась в 4 раза.

У одной больной из первой группы и 5 больных из второй группы выявлены гематогенные метастазы в печень в сроки от 2,5 до 10 лет после постановки диагноза МХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных, полученных в результате лечения двух групп больных с остаточными МХ малого размера, позволил выявить, что ТТТ и повторная БТ имеют одинаковую эффективность. При ТТТ остаточных МХ положительный результат был достигнут в 84,6% случаев, а при применении повторной БТ — в 86,7%. Однако срок наблюдения за больными раз-

ный. На момент 3-летнего наблюдения за больными 2-й группы эффективность повторной БТ составила 90%, что соответствует данным других авторов [4, 5, 14, 15] и статистически не отличается от эффективности проведения ТТТ ($p > 0,05$).

Единственного сеанса ТТТ было достаточно для получения эффекта у 61,5% больных. Недостаточный эффект от проведенной ТТТ наблюдался в 15,4% случаев. Нами показано, что факторами, определяющими устойчивость остаточной МХ к лазерному воздействию, являются наличие множественных собственных сосудов в остаточной опухолевой ткани, а также локализация ее у ДЗН и на крайней периферии глазного дна ($p < 0,05$). Слабопигментированные опухоли хуже поддаются лазерному воздействию, что подтверждается исследованиями и других авторов [4, 5]. Локализация меланомы на крайней периферии затрудняет доступ лазерного луча к ткани опухоли даже при воздействии через боковое зеркало трехзеркальной линзы. В таких случаях, по нашему мнению, предпочтительнее проведение БТ.

Лечение опухолей юкстапапиллярной локализации занимает определенную нишу в офтальмоонкологии, обусловленную близкой локализацией к ДЗН и возникающими в связи с этим сложностями их локального лечения [2, 14]. Нами показано, что положительный результат проведения ТТТ остаточных опухолей юкстапапиллярной локализации был достигнут у 20 из 22 больных, а при проведении повторной БТ — у 6 из 8 больных, т. е. оба метода продемонстрировали сходную эффективность. Однако следует отметить, что ТТТ приводит к меньшему числу осложнений и лучшим функциональным результатам, что, по нашему мнению, делает его методом выбора при остаточных МХ юкстапапиллярной локализации.

Лучший желаемый исход лечения МХ — полная резорбция опухоли, что в значительной степени снижает риск возникновения продолженного роста и рецидива. Полной резорбции опухоли удалось достичь у значимо большего числа больных после проведения ТТТ (56,4%), чем после повторной БТ (36,6%) ($p < 0,05$). У части больных (45,4% из 1-й группы и 63,4% больных из 2-й группы) на момент последнего обследования сохранялась остаточная проминенция опухоли. Эти больные находятся под наблюдением. По данным клинической и эхографической картины, результатам ФАГ отрицательная динамика не отмечается.

После проведения повторной БТ осложнения наблюдали значимо чаще, чем после ТТТ ($p < 0,05$). При этом они носили необратимый характер, что приводило к более выраженному снижению остроты зрения. Отмеченные нами осложнения после лазерного воздействия на опухоль носили транзиторный характер, что соответствует данным, приведенным другими авторами [4, 5, 17], и купировались путем назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и мочегонных лекарств.

На основании полученных результатов можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**.

1. ТТТ является методом выбора в лечении остаточных МХ с проминенцией $\leq 3,5$ мм, расположенных центрально (в том числе юкта- и парапапиллярно) или на средней периферии глазного дна. При этом ТТТ позволяет достичь положительного эффекта в 84,7% случаев, из них полной резорбции остаточного очага — у 56,4% больных при сроке наблюдения до 3 лет.

2. ТТТ и повторная БТ остаточных МХ имеют одинаковую эффективность при сравнении результатов лечения за 3 года наблюдения ($p > 0,05$), однако после лазерного воздействия наблюдается меньшее количество осложнений, чем при повторной брахитерапии ($p < 0,05$), они носят транзиторный характер и могут купироваться терапевтическими методами.

3. ТТТ остаточных МХ в меньшей степени снижает остроту зрения по сравнению с повторной БТ ($p < 0,05$). Острота зрения после ТТТ снижается при центральной локализации опухоли и остается неизменной при периферической локализации.

4. ТТТ не требует использования общей анестезии и может применяться у больных с отягощенным соматическим состоянием.

Литература

1. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. 424 с.
2. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д., Фишкин Ю.Г. Обоснованность использования брахитерапии при увеальных меланомх юктапапиллярной локализации // Вестн. Офтальмологии. 1991. № 6. С. 41–44.
3. Буйко А.С., Вит В.В. Увеальная меланома в Украине: эпидемиология, заболеваемость, выявление, особенности, выживаемость (популяционное исследование) // Сборн. научн. трудов Всерос. научно-практ. конф. «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». М., 2007. С. 8–15.
4. Булакова Е.С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии. Дис. ...канд. мед. наук. М., 2005.
5. Бухтиярова Н.В. Транспупиллярная термотерапия в многокомпонентном органосохраняющем лечении меланомы хориоидеи. Дис. ...канд. мед. наук. Челябинск. 2006.
6. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А., Семикова Т.С. Лазерная транспупиллярная термотерапия меланом хориоидеи // Офтальмохирургия. 2002. № 3. С. 45–50.
7. Пантелеева О.Г., Пармон Я.В. Структура заболеваемости внутриглазными опухолями по данным отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» за 2002–2006 гг. // Сборн. научн. трудов Всерос. научно-практ. конф. «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». М., 2007. С. 29–36.
8. Bartisch G. Ophthalmodouclia. Dresden, 1583. 208 P.
9. Bergman L., Nilsson B., Lundell G. et al. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979–2003: survival and functional outcomes in the Swedish population // Ophthalmology. 2005. V. 112. N 5. P. 834–840.
10. Egan K., Seddon J.M., Glynn R.J. et al. Epidemiological aspects of uveal melanoma // Surv. Ophthalmol. 1988. V. 32. P. 239–251.
11. Finger P.T., Svitla P.P., McCormick S.A., Presser A. Microwave diathermy of the retina and choroid // Arch. Ophthalmol. 1993. V. 111. N 2. P. 254–258.
12. Hu D.N., Yu G.P., McCormick S.A. et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups // Am. J. Ophthalmol. 2005. V. 140. N 4. P. 612–617.
13. Journ e-de-Korver J.G., Oosterhuis J.A., de Wolff-Rouendaal D., Kemme H. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy // Br. J. Ophthalmol. 1997. V. 81. N 3. P. 234–239.
14. Mashayekhi A., Shields C.L., Lee S.C. et al. Retinal break and rhegmatogenous retinal detachment after transpupillary thermotherapy as primary or adjunct treatment of choroidal melanoma // Retina. 2008. V. 28. P. 274–281.
15. Oosterhuis J.A., Journee de Korver H.G., Kakebeeke Kemme H.M. et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas // Arch. Ophthalmol. 1995. V. 113. P. 315–321.
16. Schmidt-Pokrzywniak A., Jöckel K.H., Bornfeld N., Stang A. Case control study on uveal melanoma // BMC Ophthalmol. 2004. V. 4. P. 11.
17. Shields C.L., Shields J.A., Perez N. et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations // Ophthalmology. 2002. V. 109. N 2. P. 225–234.
18. Stang A., Schmidt-Pokrzywniak A., Lehnert M. et al. Population-based incidence estimates of uveal melanoma in Germany. Supplementing cancer registry data by case-control data // Eur. J. Cancer Prev. 2006. V. 15. N 2. P. 165–170.

A Comparative Study of the Efficacy of Transpupillary Thermotherapy and Brachytherapy in the Treatment of Residual Choroidal Melanomas

S.V. Saakyan, V.V. Valsky, N.N. Yurovskaya, A.G. Amiryan, E.A. Semenova

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

Treatment efficacy of transpupillar thermotherapy (TTT) and brachytherapy (BT) of residual choroidal melanomas (CM) were compared for two groups of patients with small residual CMs after BT. The first group (39 patients) underwent TTT, the second group (30 patients, archive) had a repeated BT. As shown by a 3-year follow-up, a positive result was achieved in 84.7% of patients who received TTT and in 90% of patients after the repeated BT, which is not statistically significant ($p > 0.05$). Complete tumor resorption could be achieved in many more subjects of the first group (56.4%) than in the second group (36.6%) ($p < 0.05$). The repeated BT were followed more frequently ($p < 0.05$) by complications, which were irreversible and resulted in a more noticeable reduction of visual acuity. In contrast, complications after TTT were transitory. Weakly pigmented, hypervascular tumors and tumors located at the extreme periphery of eye fundus were found to be less amenable to laser treatment. It could thus be ascertained that TTT is the method of choice for the treatment of residual CMs with the prominence of 3.5 mm or more, located centrally or at medium periphery of the eye fundus. The method expands the possibilities of eye-preserving treatment with minimal complications and the maximally possible retention of visual functions.

Key words: residual choroidal melanoma, transpupillary thermotherapy, brachytherapy.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:70–75

Аккомодационный и гипотензивный эффект симпатомиметика Ирифрина

В.В. Страхов¹, Е.Г. Гулидова², Е.М. Волкова²

¹Кафедра глазных болезней Ярославской государственной медицинской академии

²Областная клиническая больница, Ярославль

Цель работы — изучить аккомодационный и гипотензивный эффект ирифрина 2,5 и 10% у миопов с различным тонусом вегетативной нервной системы (ВНС) и на медикаментозных моделях тонуса аккомодации в группе здоровых добровольцев. В 1-й группе пациентов с миопией и определенным тонусом ВНС в возрасте 7–22 лет были назначены инстилляции симпатомиметика ирифрина 2,5% 2 раза в день в течение 10–12 дней. Во 2-й группе пациентов (эмметропы и миопы) 7–23 лет инстиллировали ирифрин 10% в правый глаз и пилокарпин 1% в левый глаз. Выполнено УВМ — исследование на медикаментозных моделях аккомодации (пилокарпин 1%, ирифрин 2,5% и ирифрин 10%). При воздействии ирифрина 2,5% отмечено повышение остроты зрения вдаль, ослабление миопической рефракции, отдаление от глаза дальнейшей точки ясного зрения, зафиксированное с помощью УВМ, что подтверждает существование аккомодации вдаль, находящейся под контролем симпатической ВНС. При закапывании пилокарпина 1%, кроме изменений ультразвуковой биомикроскопической картины, зафиксировано снижение внутриглазного давления (ВГД). Очевидно, это связано с улучшением оттока через трабекулу. При применении ирифрина 10% также зафиксировано снижение ВГД. Таким образом, в группах пациентов с прогрессированием миопии на фоне высокой нормы ВГД, у которых желательно несколько снизить ВГД, целесообразно использовать препарат, обладающий гипотензивным действием, а именно адреномиметик, обладающий и рефракционным эффектом, особенно у пациентов с ваготонией.

Ключевые слова: аккомодация, гидродинамика, миопия, ирифрин, ультразвуковая биомикроскопия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:76–81

Цилиарное тело, осуществляющее две важнейшие функции в глазу — аккомодационную и гидродинамическую, остается все же во многом неизвестным с позиций анатомии и физиологии зрения. Это связано с исключительной сложностью процессов аккомодации и регуляции офтальмотонуса, а также с практически недостижимым для исследования (кроме ультразвука) топографо-анатомическим расположением самого цилиарного тела. Всевозрастающая социальная значимость проблемы возникновения и прогрессирования миопии и участие аккомодации в этом процессе заставляют исследователей постоянно наращивать потенциал изучения аккомодации. Так, наряду с установленной тесной связью возникновения близорукости с ослабленной аккомодацией [1, 2, 11, 14], появились данные об участии в этом процессе активной аккомодации для дали [5, 6, 17]. Результаты последних исследований подтверждают гипотезу о двусторонней иннервации аккомодационного ап-

парата. Так, при исследовании гистоархитектоники вегетативных нервных терминалей цилиарного тела обнаружено, что наибольшая плотность холинэргических нервных терминалей наблюдается в области меридиональных мышечных волокон, а адренэргических — в области радиальных мышечных волокон [8]. Роль симпатической иннервации в процессе аккомодации изучали с помощью ультразвуковой биомикроскопии на медикаментозных моделях при воздействии холинэргических и адренэргических препаратов, в результате чего выявлен биомеханизм, обеспечивающий активность процесса установки глаза вдаль, связанный с сокращением радиальной мышцы [3, 16, 18, 19].

Участие аккомодации в возникновении миопии связывают не только с ее рефракционным, но и с гидродинамическим эффектом, поскольку увеличение передне-задней оси (ПЗО) глаза при миопии большинство исследователей, по меньшей мере с точки зрения биомеханики процесса, склонны

объяснять относительным повышением внутриглазного давления (ВГД) при аккомодационных перегрузках школьников. Более того, именно уровень ВГД, по мнению ряда авторов [10, 12, 13], имеет прямое отношение к прогрессированию миопии. В связи с этим представляется актуальным исследование механизмов взаимодействия аккомодации и гидродинамики глаза. Представляется интересным изучить воздействие на гидродинамику глаза препаратов, влияющих на тонус цилиарной мышцы, т.е. препаратов, активирующих как парасимпатическую (холиномиметики), так и симпатическую (адреномиметики) нервную систему и среди них влияние адреномиметика ирифрина, широко применяющегося в настоящее время в детской практике, на гипотензивный эффект которого практически не обращается внимание. Кроме того, при лечении ирифрином не учитывается общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС) [4], непосредственно влияющий на исполнителя аккомодационной функции вдали — радиальную мышцу. Выяснение степени влияния тонуса ВНС организма на аккомодационную функцию глаза и эффективность лечения симпатомиметиком позволит более обоснованно подойти к профилактике прогрессирования миопии.

ЦЕЛЬ работы — изучить аккомодационный и гипотензивный эффект ирифрина 2,5 и 10% у миопов с различным тонусом ВНС и на здоровых добровольцах с помощью медикаментозных моделей тонуса аккомодации.

Задачи работы: 1) исследование влияния симпатомиметика ирифрина 2,5% на аккомодационную функцию и рефракцию глаза в зависимости от тонуса ВНС; 2) исследование аккомодационного и гипотензивного эффекта тонуса цилиарной мышцы на медикаментозных моделях в группе здоровых добровольцев и у пациентов с прогрессирующей миопией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего было сформировано три группы. Первая группа здоровых добровольцев включала 80 человек (160 глаз) в возрасте 17–23 лет, студентов медицинской академии и старшеклассников, все исследуемые имели эмметропию или аметропию слабой степени. Для получения медикаментозной модели напряжения аккомодации вблизи исследуемым в один глаз закапывался пилокарпин 1%, а в другой глаз закапывали ирифрин 10% для медикаментозного моделирования аккомодации вдали. У 24 исследуемых этой группы (48 глаз) была выполнена ультразвуковая биомикроскопия (UBM) обоих глаз до закапывания медикаментов (контроль) и через 1,5–2 ч после закапывания, т.е. на медикаментозных моделях аккомодации. Для изучения гидродинамического влияния различных моделей медикаментозных тонусов аккомодации

выполнялась тонометрия по Маклакову (10 г) до (в контроле) и через 1,5–2 ч после инстилляций медикаментов.

Для оценки степени влияния симпатического отдела ВНС на аккомодационную функцию глаза вдали была сформирована группа пациентов со стационарной миопией: 30 человек (60 глаз) в возрасте 7–22 лет. Им были назначены инстиллянии симпатомиметика ирифрина 2,5% 2 раза в день в течение 10–12 дней.

Для изучения связи уровня ВГД с прогрессированием миопии проведено комплексное обследование 170 пациентов (335 глаз) с прогрессирующей миопией в возрасте 8–23 лет. Дополнительно обследовано 50 человек (100 глаз) в возрасте 15–20 лет с прогрессирующей миопией средней и высокой степени (от -3,5 до -7,0 дптр) на фоне высокого ВГД (24–27 мм рт. ст. по Маклакову). В этой группе исследовалось влияние ирифрина на уровень ВГД.

Офтальмологическое исследование включало визометрию, измерение объема абсолютной аккомодации (ОАА) с помощью аккомодоконвергенц-тренажера (АК-1, С.Л. Шаповалов), определение положительного (запас) объема относительной аккомодации (ООВА), авторефрактометрию (авторефрактометр Humphrey-595) в естественных условиях и в условиях циклоплегии, а также UBM (UBM System 840, Humphrey).

Исходный вегетативный тонус определялся с помощью широко применяемой в педиатрии таблицы, разработанной А.М. Вейном [4].

Расчет основных статистических показателей проводился при помощи лицензионных пакетов программ Excel (Microsoft Office, USA), Statistica 5,5 (StatSoft inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки влияния тонуса симпатического отдела ВНС на аккомодационную функцию глаза и соответствующий рефракционный и визуальный эффект всем пациентам группы стационарной миопии были назначены инстиллянии симпатомиметика ирифрина 2,5%. После однократного закапывания ирифрина 2,5% через 10–60 мин наступало расширение зрачка (что является своеобразным маркером его действия), которое сохранялось в течение 4–6 ч после применения. После 12-дневного курса лечения отмечены следующие изменения исследованных параметров (табл. 1).

В среднем произошло ослабление миопической рефракции на 0,33 (0,26–0,40; $\alpha < 0,05$) дптр. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение запаса относительной аккомодации (ЗОА) на 0,77 (0,52–1,04; $\alpha < 0,05$) дптр. Повышение ОАА произошло в среднем на 0,68 (0,34–0,86; $\alpha < 0,05$) дптр в основном за счет отдаления от глаза дальнейшей точки ясного зрения (PR) на 2,97 (1,82–3,66; $\alpha < 0,05$) см.

Таблица 1. Динамика параметров рефракции и аккомодации у миопов после лечения ирифрином 2,5%

Параметры	До лечения М / д.и.*	После лечения М / д.и.*	p
Острота зрения вдаль без коррекции	0,19/ 0,14–0,24	0,23/ 0,18–0,28	p<0,001
Рефракция, дптр	-2,56/ -2,93/-2,07	-2,24/ -2,71/-1,81	p<0,01
ЗОА, дптр	-1,44/ -0,81/-2,06	-2,21/ -1,59/-2,83	p<0,01
РР, см	9,69/ 9,03–10,37	9,26/ 8,64–9,88	p>0,05
PR, см	40,5/ 38,04–42,96	43,47/ 40,79–46,15	p<0,001
ОАА, дптр	7,85/ 7,13–8,57	8,51/ 7,82–9,26	p<0,001

Примечание. М – среднее; д.и. – доверительный интервал, * – $\alpha<0,05$. Достоверность различий до и после лечения указана при сравнении по соответствующим параметрам.

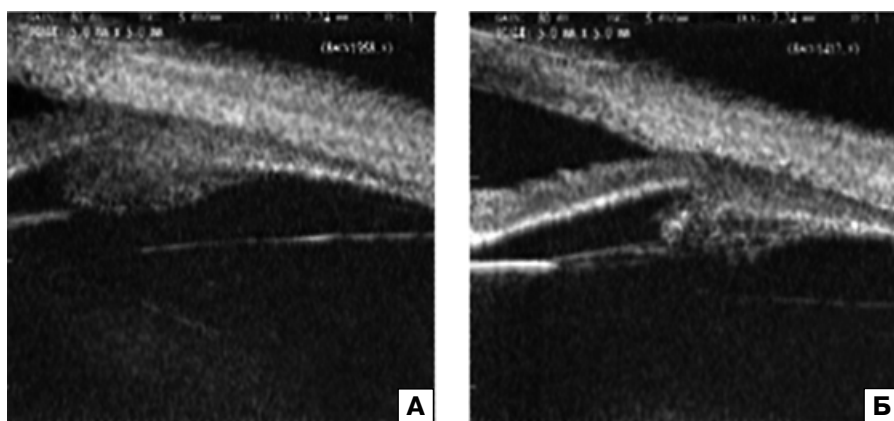


Рис 1. Медикаментозная модель тонуса аккомодационного аппарата глаза. А – контроль; Б – после лечения с использованием 2,5% раствора ирифрина.

Таким образом, при воздействии симпатомиметического препарата получен аккомодационный ответ, который выражался в незначительном, но достоверном повышении остроты зрения вдаль, некотором ослаблении миопической рефракции и отдалении от глаза дальнейшей точки ясного зрения. Этот ответ аккомодационного аппарата был зафиксирован при помощи UBM (рис. 1). Так, после инстилляций симпатомиметического препарата наряду с расширением зрачка, отмечалось уменьшение объема короны цилиарного тела, ее смещение к корню радужки и увеличение расстояния до экватора хрусталика.

Это подтвердило положение о двойной регуляции работы аккомодационного аппарата глаза с активной двигательной ролью не только парасимпатической, но и симпатической части цилиарной мышцы [3, 16]. Такой ответ сравним с действием циклоплегики, приводящего к уменьшению и даже снятию тонического напряжения парасимпатической иннервации мышечных волокон цилиарной мышцы, и, следовательно, высвобождению из-под его влияния мышцы-антагониста с радиальной

направленностью, имеющей симпатическую иннервацию. Именно по такому биомеханизму работают мышцы радужки, регулирующие ширину зрачка. Воздействие ирифрина, по-видимому, напрямую стимулирующего симпатическую радиальную мышцу Иванова, показывает, что этот биомеханизм является родственным эффекту расширения зрачка при закапывании адреномиметика.

Кроме того, нами было зарегистрировано увеличение ЗОА в среднем на 0,77 дптр. Мы склонны рассматривать это как восстановление тонического баланса двух мышечных групп цилиарного тела, находящихся под влиянием различных отделов ВНС. В некотором смысле, повышение ЗОА на 0,77 дптр – это зеркальное отображение увеличения объема аккомодации вдаль под действием ирифрина. Таким образом, можно предположить, что активация аккомодации для дали симпатомиметиком приводит к восстановлению тонуса и парасимпатической части цилиарной мышцы.

В зависимости от тонуса ВНС при применении ирифрина 2,5% у пациентов с нормо- и ваготонией установлен статистически значимый ($p<0,05$) аккомодаци-

онный и рефракционный эффект, а у симпатикотоников достоверных различий по всем исследуемым параметрам как вдаль, так и вблизи не выявлено ($p>0,05$). Мы не получили эффекта у симпатикотоников, так как у них, по-видимому, симпатическая часть ресничной мышцы оказалась активной естественным образом через повышенный общий тонус симпатического отдела ВНС, и дополнительная стимуляция цилиарной мышцы ирифрином 2,5% не приводила к ожидаемому аккомодационному ответу.

При исследовании тонического состояния аккомодативного аппарата под медикаментозным воздействием, проведенном в группе здоровых добровольцев с помощью UBM, зафиксировано изменение тонического состояния аккомодационного аппарата, как при закапывании холиномиметика (медикаментозная модель тонуса аккомодации вблизи), так и при воздействии симпатомиметика (медикаментозная модель аккомодации вдаль). На рис. 2 представлены две медикаментозные модели аккомодации в парных глазах одного человека.

Типичная ультразвуковая биомикроскопическая картина медикаментозной модели аккомодации для близи (инстиляция раствора пилокарпина гидрохлорида 1%): корона цилиарного тела смещается вперед и к центру, т. е. к оптической оси глаза по направлению к экватору хрусталика, объем ее возрастает. Кроме того, по сравнению с контролем выявлено уменьшение глубины передней камеры, сужение зрачка, уменьшение просвета

орбикулярного пространства, увеличение просвета презонулярного пространства, уменьшение иридокорнеального угла (α), сужение супрацилиарного пространства (СЦП). Типичная ультразвуковая биомикроскопическая картина медикаментозной модели аккомодации вдаль (инстиляции раствора ирифрина): корона цилиарного тела смещается в направлении от экватора хрусталика, по сравнению с контролем глубина передней камеры увеличивается, зрачок расширяется, просвет орбикулярного пространства увеличивается, просвет презонулярного пространства уменьшается, иридокорнеальный угол увеличивается (α), супрацилиарное пространство (СЦП) расширяется.

Для тонометрического контроля различных медикаментозных тонов аккомодации проводили тонометрию по Маклакову (160 глаз). После инстиляции раствора пилокарпина (медикаментозная модель аккомодации для близи) ВГД снизилось в 81,3% случаев в среднем на 1,8 мм рт.ст. не изменилось у 18,7%. После инстиляции ирифрина 2,5% зафиксировано снижение ВГД у 77,5% обследуемых в среднем на 0,75 мм рт.ст. и в 22,5% оно не изменилось (табл. 2).

Кроме того, мы исследовали влияние ирифрина на уровень ВГД в группе пациентов с прогрессирующей миопией на фоне высокой нормы ВГД (24–27 мм рт.ст. по Маклакову). Зафиксировано снижение ВГД после инстиляции ирифрина у 76% обследуемых. Ирифрин 2,5% снизил ВГД в среднем на 0,77 мм рт.ст. (табл. 3).

Таким образом, в ответ на закапывание холиномиметика пилокарпина, приведшего к заметным изменениям ультразвуковой биомикроскопической картины аккомодативного и гидродинамического аппарата глаза, зафиксировано вполне ожидаемое снижение ВГД. Очевидно, это связано с улучшением

оттока через трабекулу [15]. Вместе с тем, в ответ на закапывание препарата совсем другой фармакологической группы, а именно, симпатомиметика ирифрина, также зафиксировано снижение ВГД, хотя в меньшей степени, чем после пилокарпина. Биомеханизм такой гидродинамической реакции представляется нам следующим образом. В ответ на повышение тонуса симпатической нервной системы под действием ирифрина происходит соответствующее сокращение симпатически иннервируемых волокон радиальной порции цилиарной мышцы, сухожилия которой структурно связаны с увеальной порцией трабекулы [9]. Это приводит к натяжению увеальной

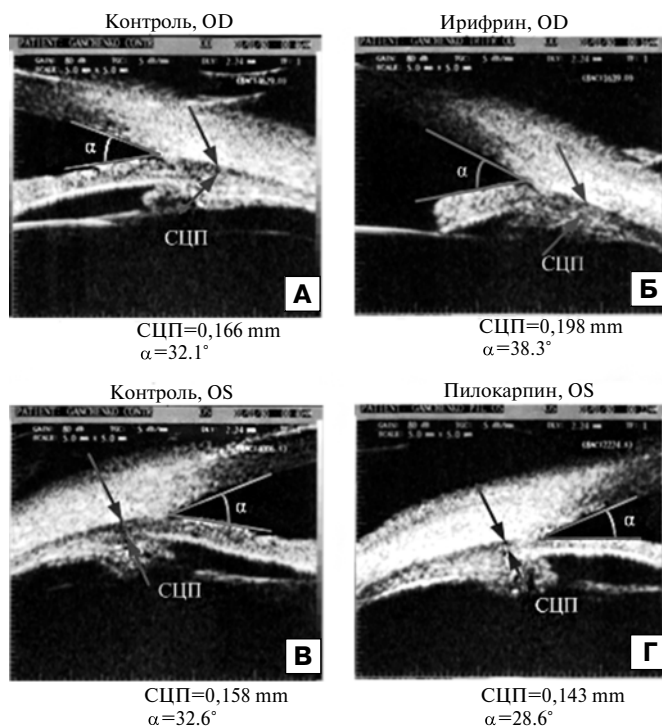


Рис. 2. Пациент Г-ко, 23 лет. Ультразвуковая биомикроскопическая картина OD в покое аккомодации (А) и на медикаментозной модели аккомодации вдаль (Б). Ультразвуковая биомикроскопическая картина OS в покое аккомодации (В) и на медикаментозной модели аккомодации вблизи (Г).

Таблица 2. Изменение показателей ВГД на медикаментозных моделях напряжения аккомодации

Показатель	Контроль, OD М / д.и.	ВГД после инстиляции ирифрина 2,5%, OD М / д.и.	Контроль, OS М / д.и.	ВГД после инстиляции пilocарпина 1%, OS М / д.и.
Pt, мм Hg	21,5 / 21,1–21,9	20,75 / 20,5–21,0	21,3 / 20,8–21,8	19,5 / 19,1–19,9

Примечание. М – среднее, д.и. – доверительный интервал, при сравнении значений Pt в группе контроля и после инстиляции ирифрина $p < 0,05$, при сравнении значений Pt в группе контроля и после инстиляции пилокарпина $p < 0,01$.

Таблица 3. Изменение показателей ВГД у пациентов с прогрессирующей миопией после инстиляций ирифрина 2,5%

Показатель	ВГД до закапывания ирифрина 2,5% М / д.и.	ВГД после инстиляции ирифрина 2,5%, М / д.и.
Pt, мм Hg (100 глаз)	25,2/ 24,8–25,6	24,4/ 23,93–24,93

Примечание. М – среднее, д.и. – доверительный интервал, при сравнении значений Pt в группе контроля и после инстиляции ирифрина $p < 0,05$.

порции трабекулы и расширению межтрабекулярных пространств. Это в свою очередь приводит к облегчению прохождения внутриглазной жидкости (ВГЖ) вдоль трабекулы и далее паратрабекулярно в межмышечные пространства радиальной мышцы короны цилиарного тела. Таким образом, активируется увеальное направление тока ВГЖ из передней камеры. Подобный механизм активации оттока водянистой влаги из передней камеры, но уже в синусном направлении, хорошо известен как механизм «цилиарная мышца — склеральная шпора — трабекула», работающий при аккомодации вблизи через натяжение корнеосклеральной порции трабекулы. Следовательно, аккомодативное участие в оттоке ВГЖ осуществляется постоянно: и при аккомодации вдаль, и при аккомодации вблизи. Кроме того, в снижении ВГД может иметь значение сосудосуживающий эффект ирифрина с некоторым угнетением продукции ВГЖ.

Для изучения связи уровня ВГД с прогрессированием миопии проведено комплексное обследование 170 пациентов (335 глаз) с прогрессирующей миопией (третья группа). Результаты, полученные в нашей клинике, совпадают с данными других авторов, отмечавших прогрессирование миопии на фоне высокой нормы ВГД у 25–35% пациентов [10, 12]. По нашим данным [7], прогрессирование близорукости может протекать у 31,8% обследованных на фоне высокой нормы ВГД (24–27 мм рт.ст.), у 48,2% пациентов на фоне средней нормы (20–23 мм рт.ст.) и у 20,0% пациентов даже на фоне низкой нормы ВГД (15–19 мм рт.ст.). При этом быстрое прогрессирование близорукости (более 1,0 дптр в год с увеличением ПЗО более, чем на 0,3 мм в год) наблюдалось в подгруппе с высокой нормой ВГД в 68% случаев, а при средней норме ВГД значительно реже — в 42% случаев. Таким образом, в группах пациентов с прогрессированием миопии на фоне высокой нормы ВГД желательно несколько снизить ВГД, т.е. использовать препарат, обладающий гипотензивным действием. Причем представляется, что у таких пациентов целесообразно применить именно адреномиметик, который не имеет прямого отношения к повышению тонуса парасимпатических волокон цилиарной мышцы, вызывающего сдвиг рефракции в миопическую сторону. Значит, в группе пациентов с прогрессирующей миопией на фоне высокой нормы ВГД, по нашему мнению, показано применение ирифрина не только с рефракционной, но и с гипотензивной целью, особенно пациентам с преобладанием парасимпатического тонуса ВНС, т.е. ваготоникам.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие симпатомиметика ирифрина 2,5% связано с ослаблением миопической рефракции и отдалением дальнейшей точки ясного зрения, что подтверждает существование аккомодации вдаль, находящейся под контролем симпатической ВНС.

2. Аккомодационный и рефракционный эффект при применении ирифрина 2,5% наиболее выражен у пациентов, имеющих относительный дефицит симпатических реакций, т.е. у нормо- и ваготоников.

3. Инстилляцией симпатомиметика ирифрина 2,5% приводит к снижению ВГД как у эметропов (79,2%) в среднем на 0,73 мм рт.ст., так и у пациентов с прогрессирующей миопией (77,7%) в среднем на 0,78 мм рт.ст.

4. В группе пациентов с прогрессирующей миопией на фоне высокой нормы ВГД показано применение ирифрина 2,5% с гипотензивной целью.

Литература

1. Аветисов Э.С. Близорукость. М. 2002.
2. Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л., Прусская С.М. Некоторые аспекты медикаментозного лечения привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей // Российский общенациональный офтальмологический форум. М. 2008. С. 9–13.
3. Бузыкин М.А. Ультразвуковая анатомо-физиологическая картина аккомодационного аппарата глаза у лиц молодого возраста in vivo: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М., Мед. информационное агентство. 2000. 752 с.
5. Волков В.В., Страхов В.В. Об аккомодации вдаль и очках, сберегающих возможность ее активного использования близоруким глазом в области дальнего видения // Вестник офтальмологии. 2007. № 1. С. 12–15.
6. Волкова Е.М. Влияние тонуса вегетативной нервной системы на функциональное состояние аккомодации при миопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Петербург. 2007.
7. Гулидова Е.Г. Аккомодативная регуляция гидродинамики глаза при прогрессирующей миопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Петербург. 2011.
8. Деев Л.А., Абросимов С.Ю., Молоткова И.А. Гетерогенность распределения адренэргических и холинэргических нервных терминалей цилиарной мышцы в норме и при патологии (глаукома) // Актуальные вопросы современной биологии и медицины. Смоленск, 1996. С. 110–112.
9. Золотарев А.В. Концепция патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. М. 2000. Ч. 1. С. 131.
10. Кондратенко Ю.Н. Лечение и профилактика прогрессирующей близорукости на основании гипотезы рефрактогенеза человеческого глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1990. С. 22.
11. Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение. М. Медэкспрессинформ. 2004. 168 с.
12. Лапочкин В.И. Офтальмотонус миопических глаз: статистическая оценка и роль в формировании приобретенной миопии // Вестник офтальмологии. 1997. № 5. С. 20–23.
13. Лапочкин В.И. Приобретенная близорукость: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 43 с.
14. Левченко О.Г. Патогенетические особенности близорукости и ее течение у детей и подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1984.
15. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995. 256 с.
16. Страхов В.В., Суслова А.Ю., Бузыкин М.А. Аккомодация и гидродинамика глаза // Клиническая офтальмология. 2003. № 2. С. 52–55.
17. Страхов В.В., Минеева Л.А., Гулидова Е.Г. Экспериментальное клиническое обоснование активной аккомодации вдаль // Матер. XII съезда офтальмологов Украины. 2010. Одесса, С. 272–273.

18. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1998. 416 с.

19. Marchini G., Babighian S., Tosi R., Bonomi L. Effects of 0.2% brimonidine on ocular anterior structures // J Ocul Pharmacol Ther 1999. V. 15, N 4. P. 337–344.

The Accommodative and Hypotensive Effect of the Sympathomimetic Irifrin

V.V. Strakhov¹, E.G. Gulidova², E.M. Volkova²

¹Yaroslavl State Medical Academy, ²Region Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia
Strakhov51@mail.ru

The paper's objective was to explore the accommodative and hypotensive effect of Irifrin 2.5% (10%) in myopes with different tones of the vegetative nervous system and in healthy volunteers on pharmacological models of tonic accommodation. Group 1 consisted of patients aged 7–22 (with myopia and a certain tone of VNS) who were prescribed instillations of sympathomimetic Irifrin 2.5% 2 times a day for 10–12 days. Group 2 consisted of people aged 7–23 with emmetropia or myopia, who received 10% Irifrin instilled in the right eye and Pilocarpine 1% in the left eye. A UBM test of pharmacological models of accommodation (pilocarpine 1%, irifrin 2.5%, irifrin 10%) was performed. Irifrin 2.5% was shown to increase distant visual acuity, weaken the myopic refraction, shift forward the farthest point of clear vision. This confirms the existence of distant accommodation controlled by the sympathetic VNS. If Pilocarpine 1% was instilled, a reduction of IOP was noted in addition to changes in the ultrasound biomicroscopic picture. Obviously, this reduction is associated with improved outflow through trabeculae. Irifrin 10% also contributed to IOP reduction. We can thus conclude that patients with progressing myopia who have habitual high IOP and who need some IOP reduction should be treated with hypotensive medications, concretely an adrenomimetic drug with a refractive effect. It is especially important for patients with vagotomy.

Key words: accommodation, hydrodynamics, myopia, irifrin, Supersonic biomicroscopy.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:76–81

**ПРОФИЛАКТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ
СПАЗМА АККОМОДАЦИИ
И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ
МИОПИИ**

Компьютерный зрительный синдром



**СПАЗМ
АККОМОДАЦИИ**

**СИНДРОМ
«СУХОГО ГЛАЗА»**

Увеличивает остроту зрения	Увлажняет поверхность глаза
Улучшает трофику глаза	Защищает эпителий роговицы
Замедляет прогрессирование миопии	Оказывает длительное действие
Не имеет возрастных ограничений	Для взрослых и детей

**По 1 капле на ночь
в течение 1 месяца**

**По 1 капле утром и днем
в течение 1 месяца**

ОПТИМАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЗАЩИТЫ,
КОМФОРТА И УВЛАЖНЕНИЯ ВАШИХ ГЛАЗ

**ПРЕПАРАТ ВЫБОРА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ
СИНДРОМА
«СУХОГО ГЛАЗА»**



Перед применением препарата
следует проконсультироваться
с лечащим врачом



Препарат безрецептурного отпуска.
Перед применением необходимо
ознакомиться с инструкцией

ирифрин®

ОФТОЛИК®

111033, Москва, Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21
тел.: +7 (495) 229-76-63; факс: +7 (495) 229-76-64;
promed@promed.ru; www.promed.ru

Материал предназначен
для медицинских и
фармацевтических работников

Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы

А.П. Чередниченко, А.Ю. Барычева, А.А. Берновская

ГБОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия

Проведено изучение провоспалительных цитокинов в слезной жидкости и сыворотке крови 10 больных с подозрением на глаукому, 10 — с начальной стадией глаукомы, 10 — с развитой стадией глаукомы. Выявлено повышение ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-17 в слезной жидкости, ИЛ-1 β , ФНО- α — в сыворотке крови, зависящее от степени тяжести глаукомы. Определение провоспалительных цитокинов в слезной жидкости и сыворотке крови может быть использовано для ранней диагностики глаукоматозного процесса.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, подозрение на глаукому, цитокины, интерлейкины, слезная жидкость, сыворотка крови.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:82–85

Глаукома занимает лидирующее место в мире среди причин необратимой потери зрения и характеризуется значительной распространенностью, трудностями в ранней диагностике и лечении [6–8]. Глаукому рассматривают как многофакторное заболевание, в основе которого лежит развитие гидромеханических, гемодинамических, дегенеративно-деструктивных и нейроэндокринных нарушений, приводящих к повышению внутриглазного давления (ВГД), нарушению структуры и функции органа зрения [4, 16]. Установлено значение иммунных реакций в генезе глаукоматозных процессов [2], высказывается гипотеза об аутоиммунном поражении всех соединительнотканых структур глаза: склеры, трабекулярного аппарата, решетчатой пластины, коллагенового остова хориоидеи, мембраны Бруха [5, 8, 17]. В последние годы показано значение цитокинов в развитии глаукомы, дискутируется их роль в механизмах нейродегенерации, повреждения трабекулы, значимость провоспалительных реакций в процессах апоптоза клеток зрительного нерва [3, 11, 12, 14, 15].

Есть мнение о прогностически неблагоприятной роли длительной гиперпродукции иммунных медиаторов [9]. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α у больных с первичной глаукомой по некоторым данным повышается в десятки раз [1, 9, 10].

Учитывая малосимптомность начальной фазы развития процесса, выявление болезни в большинстве случаев происходит на стадиях, сопровождающихся уже необратимыми изменениями зрительного нерва, что обосновывает необходимость разработки новых эффективных методов ранней диагностики глаукомы и их внедрения в повсеместную практику [5].

ЦЕЛЬ исследования — оценка диагностического и прогностического значения определения провоспалительных цитокинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 пациентов, разделенных по группам с учетом стадии развития и диагностических признаков заболевания. В 1-ю группу вошли 10 пациентов с подозрением на глаукому, в 2-ю группу — 10 больных с начальной стадией ПОУГ, в 3-ю группу — 10 пациентов с развитой стадией ПОУГ. Диагноз верифицировали на основании общего состояния больного, стандартного офтальмологического обследования, включающего визометрию, определение полей зрения на периметре Ферстера, измерение ВГД методом Маклакова, биомикроскопию переднего отрезка глаза, гониоскопию, офтальмоскопию, тонографию по Нестерову, пахиметрию. Все пациенты с ПОУГ находились в состоянии

компенсации и субкомпенсации по уровню ВГД на фоне терапии антиглаукомными препаратами. Группу контроля составили 10 офтальмологически здоровых людей.

Возраст обследуемых варьировал от 40 до 80 лет. Средний возраст в 1-й группе составил $59,6 \pm 3,8$ года, во 2-й группе — $65 \pm 2,3$ лет, в 3-й группе — $62,6 \pm 3,8$ года, в группе контроля — $56,9 \pm 3,3$ лет.

У пациентов с глаукомой и подозрением на глаукому определяли ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-17, продукция которых отражает активность воспалительной реакции и миграцию клеток в очаг воспаления.

Забор слезной жидкости (СЖ) производился атрауматично из нижнего слезного мениска. Для количественного определения интерлейкинов в СЖ и сыворотке крови (СК) использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

Для статистического анализа данных использовали пакет программ Primer of Biostat 4,0, Attestat 10.5.1. Количественные значения с нормальным распределением представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка средней ($X \pm s_x$). Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала — Уоллиса, Данна. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществляли с вычислением коэффициентов линейной корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, включенные в группы 1 и 2, как правило, жалоб не предъявляли. Пациенты 3-й группы жаловались на снижение зрения (8 человек), периодически возникающую давящую боль в глазах (4 человека), радужные круги при взгляде на источник света (2 человека).

В 1-й группе наследственный анамнез по глаукоме был отягощен у 3 пациентов, во 2-й группе — у 2, в 3-й группе — у 2 больных. У 6 человек с подозрением на глаукому выявлялись сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ) — у 6 пациентов, ИБС — у 4, патология щитовидной железы — у 3. Во 2-й группе ГБ встречалась у 4 пациентов, ИБС — у 3, тиреотоксикоз — у 1. В 3-й группе у пациентов диагностировались преимущественно ГБ (6 пациентов) и ИБС (3 человека).

У пациентов с подозрением на глаукому (10 человек, 18 глаз) острота зрения была снижена в 72% случаев, в группе с начальной стадией глаукомы (10 больных, 17 глаз) — в 88%, в группе с глаукомой развитой стадии (10 больных, 19 глаз) — в 95%. Средняя острота зрения в 1-й группе составила $0,66 \pm 0,07$, во 2-й группе — $0,55 \pm 0,08$, в 3-й группе — $0,47 \pm 0,08$.

При исследовании полей зрения на периметре Ферстера отмечалось сужение поля зрения с носовой стороны в 1-й группе — у 3 пациентов, во 2-й группе — у 6, в 3-й группе — у 10. Среднее значение поля зрения с носовой стороны в 1-й группе

было равным $53,5 \pm 0,9$, во 2-й группе — $53,3 \pm 0,9$, в 3-й группе — $1,1 \pm 1,4$. При начальной и развитой стадиях глаукомы выявлялись парацентральные скотомы, дугообразные скотомы Бьеррума.

Среднее значение ВГД у пациентов с подозрением на глаукому равнялось $22,6 \pm 0,67$ (от 18 до 26 мм рт. ст.). Во 2-й группе значения ВГД варьировали от 19 до 26 мм рт. ст. (среднее значение $22,17 \pm 0,67$). В 3-й группе среднее значение ВГД составило $22,21 \pm 0,64$ мм рт. ст. (от 19 до 27 мм рт. ст.).

Аномалии рефракции встречались у обследуемых всех групп. Преобладающим типом клинической рефракции в 1-й группе являлась миопия — 55,5%, эметропия встречалась в 27,8%, гиперметропия составила 16,7%. Во 2-й группе миопия выявлялась в 47%, эметропия — в 11,8%, гиперметропия — в 41,2%. В 3-й группе миопическая рефракция определялась в 31,6% случаев, 10,5% пришлось на эметропию, 57,9% — на гиперметропию.

У пациентов всех групп отека роговицы, застойной инъекции не было в связи с компенсацией ВГД антиглаукомными препаратами. Симптом эмиссария встречался у 2 пациентов во 2-й группе, у 4 пациентов в 3-й группе. Наличие пигмента во влаге передней камеры отмечено у 1 пациента с подозрением на глаукому и у 3 — с развитой стадией. Неравномерность передней камеры наблюдалась у 2 пациентов 3-й группы. Патологические изменения радужки в виде субатрофии, нарушения целостности пигментной каймы по краю зрачка, ее очаговой депигментации, распыления пигмента выявлены у трех из 10 пациентов с глаукомой начальной стадии и у 9 пациентов с развитой стадией ПОУГ. Факосклероз, помутнения хрусталика разной степени выраженности отмечены у 6 человек 1-й группы, у 8 — 2-й группы, у всех пациентов 3-й группы.

При гониоскопии отмечали отложение экзо- и эндогенного пигмента, склерозирование корнеосклеральной трабекулы в 1-й группе — 27,7%, во 2-й — 53% и в 3-й — 63%. Изменения при офтальмоскопии наблюдались у 100% пациентов с развившейся ПОУГ и у 40% — с подозрением на глаукому. Серый цвет диска зрительного нерва (ДЗН) отмечался у 58,8% больных 2-й группы и у 68,4% — 3-й группы. Сдвиг сосудистого пучка в носовую сторону, сужение нейроретинального пояса, глаукомную экскавацию отмечали в 47% случаев при ПОУГ начальной стадии и в 63% — при ПОУГ развернутой стадии.

Показатель центральной толщины роговицы (ЦТР) у пациентов с подозрением на глаукому составил $575,7 \pm 16,4$ мкм (от 494 до 759 мкм). «Тонкие» роговицы выявлены на 4 глазах (22%), «средние» — на 8 (44%), «толстые» — на 6 (33%). ЦТР у обследуемых во 2-й группе в среднем составляла $559,2 \pm 7,7$ мкм, при разбросе данных от 515 до 609 мкм. «Тонкие» роговицы определялись на 3 глазах (18%), «средние» — на 11 (64%), «толстые» — на 3 (18%). ЦТР в 3-й группе равнялась $550,3 \pm 4,7$ мкм

(от 514 до 570), при этом у 42% пациентов (8 глаз) роговица была средней толщины, у 58% (11 глаз) — имели место «тонкие» роговицы. ЦТР истончается, как правило, там, где нет стабилизации ВГД, этот показатель можно учитывать для диагностики дистрофических процессов.

Всем обследуемым для оценки стабилизации и прогноза процесса выполнялась тонография по Нестерову. Среднее значение истинного ВГД в 1-й группе составило $20,6 \pm 1,7$, во 2-й группе — $21,8 \pm 1,9$, в 3-й группе — $22,3 \pm 1,3$, в контрольной группе — $19,7 \pm 1,8$ мм рт. ст.

Среднее значение коэффициента легкости оттока (C) у пациентов с подозрением на глаукому равнялось $0,24 \pm 0,06$, у больных с ПОУГ 1-й группы — $0,23 \pm 0,04$, с ПОУГ 2-й группы — $0,21 \pm 0,03$, в группе контроля — $0,29 \pm 0,04$.

Среднее значение минутного объема водянистой влаги (F) в 1-й группе составило $2,6 \pm 0,9$, во 2-й группе — $1,96 \pm 0,7$, в 3-й группе — $2,5 \pm 0,5$, в контрольной группе — $2,2 \pm 0,8$.

Средние значения коэффициента Беккера у пациентов с подозрением на глаукому составили $124,8 \pm 35,4$, во 2-й группе — $116,6 \pm 16,4$, в 3-й группе — $128,7 \pm 14,4$, в группе контроля — $64,8 \pm 6,7$.

Исследование ИЛ-1 β в СК и СЖ выявило повышение показателей у пациентов всех групп, включенных в исследование (табл. 1, 2).

Максимальное повышение уровня ИЛ-1 β по сравнению со здоровыми людьми отмечалось у больных в 1-й и 2-й группах. При этом у пациентов с ПОУГ начальной стадии показатели ИЛ-1 β в СЖ превышали контрольные значения в 4,2 раза ($p < 0,05$), у пациентов с развитой стадией глаукомы — в 5,2 раз ($p < 0,05$).

Изменение уровня ИЛ-1 β в СК у пациентов в группах 1 и 2 оказалось более выраженным: показатели увеличились в 7 раз.

При обследовании пациентов с подозрением на глаукому также регистрировались достовер-

ные различия. Уровень ИЛ-1 β в СЖ и СК превышал значения у здоровых людей в 3,2 ($p < 0,05$) и в 3,1 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Характерным было наличие межгрупповых различий в зависимости от выраженности патологического процесса. Самые высокие показатели ИЛ-1 β в СЖ отмечены у пациентов 3-й группы (развитая стадия глаукомы) с достоверными отличиями от 2-й (глаукома начальной стадии) и 1-й (подозрение на глаукому) группы. При анализе уровней ИЛ-1 β в СК отмечались аналогичные закономерности.

Уровень ФНО- α в СЖ достоверно повышался у больных с начальной ($75,06 \pm 2,1$; $p < 0,05$) и развитой ($101,8 \pm 5,6$; $p < 0,05$) стадиями глаукомы, а также при подозрении на глаукому ($58,5 \pm 2,31$; $p < 0,05$). Повышение уровня ФНО- α в СК более выражено, чем в СЖ: в 1-й группе — в 2,7 раза, во 2-й группе — в 5,2 раза, в 3-й группе — в 7,8 раз, $p < 0,05$.

Максимальные показатели ФНО- α в СЖ определялись в 3-й группе с достоверными отличиями от пациентов 1 и 2 группы, $p < 0,05$, минимальные — при подозрении на глаукому — $58,5 \pm 2,31$, $p < 0,05$.

В СК межгрупповые отличия регистрировались только между 1-й группой — с подозрением на глаукому и 3-й группой — с развитой стадией глаукомы.

Известно, что повышенные концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и др. вызывают нарушения клеточного метаболизма и микроциркуляторные расстройства, усиливают гипоксию тканей, ускоряя процессы перекисного окисления липидов, активацию фосфолипаз, высвобождение арахидоновой кислоты, синтез простагландинов, что приводит к изменению проницаемости мембран [4, 13, 14]. Повышение синтеза провоспалительных цитокинов имеет большое значение в развитии апоптоза и феномена эксайтотоксичности [9].

Показатели ИЛ-17 в СЖ повышались у пациентов всех клинических групп. Однако наиболее высокие показатели и статистически значимые

Таблица 1. Показатели интерлейкинов в слезной жидкости

Группа пациентов	ИЛ-1 β , пкг/мл	p	ФНО- α , пкг/мл	p	ИЛ-17, пкг/мл	p
1-я	$54,9 \pm 8,61$	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$58,5 \pm 2,31$	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$0,85 \pm 0,08$	$p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
2-я	$72,4 \pm 6,7$		$75,06 \pm 2,1$		$0,9 \pm 0,1$	
3-я	$89,03 \pm 6,24$		$101,8 \pm 5,6$		$1,27 \pm 0,1$	
Контроль	$17,2 \pm 1,4$		$25,8 \pm 2,5$		$0,8 \pm 0,09$	

Примечание. p — достоверность различий между группами (критерии Крускала — Уоллиса, Данна).

Таблица 2. Показатели интерлейкинов в сыворотке крови

Группа пациентов	ИЛ-1 β , пкг/мл	p	ФНО- α , пкг/мл	p	ИЛ-17, пкг/мл
1-я	$26,39 \pm 5,84$	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$12,5 \pm 2,12$	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$2,3 \pm 0,5$
2-я	$61,6 \pm 9,64$		$23,7 \pm 3,2$		$2,7 \pm 0,5$
3-я	$64,7 \pm 9,27$		$35,2 \pm 3,8$		$2,78 \pm 0,69$
Контроль	$8,6 \pm 1,4$		$4,5 \pm 1,18$		$3,1 \pm 0,71$

Примечание. p — достоверность различий между группами (критерии Крускала — Уоллиса, Данна).

отличия от здоровых людей регистрировались только в группе с развитой стадией глаукомы — $1,27 \pm 0,1$ пкг/мл, $p < 0,05$. Межгрупповых различий содержания ИЛ-17 в СК не выявлено.

В исследованиях последних лет показано, что ИЛ-17 индуцирует экспрессию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , усиливая каскад воспалительных реакций и утяжеляя патологический процесс при ПОУГ [1, 2, 6]. Кроме того, высокие концентрации ИЛ-17 оказывают негативное влияние на функцию астроцитов — основных клеток экстрацеллюлярного матрикса ДЗН и окружающих его тканей, ускоряя их апоптоз и деградацию [6, 9].

Выявление взаимосвязей между уровнем ВГД и интерлейкинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-17) выявило тесную прямую корреляцию только с показателями ИЛ-1 β . Коэффициент корреляции в СЖ у пациентов с подозрением на глаукому составил 0,80 ($p=0,004$), при начальной стадии ПОУГ — 0,90 ($p=0,02$), при развитой стадии ПОУГ — 0,85 ($p=0,007$). Коэффициент корреляции между ВГД и уровнем ИЛ-1 β в СК в 1-й группе составил 0,90 ($p=0,001$), во 2-й группе — 0,95 ($p=0,0002$), в 3-й группе — 0,95 ($p=0,004$).

Таким образом, у больных с ПОУГ и подозрением на глаукому выявляется повышенный уровень ИЛ-1 β и ФНО- α в СЖ и СК. Показатели ИЛ-17 в СЖ возрастают у пациентов с развитой стадией глаукомы. Прогрессирование заболевания сопровождается увеличением синтеза провоспалительных цитокинов в СЖ, что может быть важным звеном патогенеза глаукоматозного процесса. Более выраженное увеличение ИЛ-1 β и ФНО- α в СК при подозрении на глаукому и развившейся ПОУГ, вероятно, связано с серьезной сопутствующей патологией, представленной ГБ, ИБС, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Очевидно, повышение провоспалительных цитокинов уже на стадии преглаукомы в комплексе с клиническими показателями позволяет использовать их определение в ранней доклинической диагностике глаукоматозного процесса.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ПОУГ и подозрением на глаукому выявляется повышенный уровень ИЛ-1 β , ФНО- α ,

ИЛ-17 в СЖ, ИЛ-1 β , ФНО- α в СК. Показатели ИЛ-1 β коррелируют с повышением ВГД.

2. Прогрессирование глаукомы сопровождается увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, что может быть важным звеном патогенеза глаукоматозного процесса.

3. Определение провоспалительных цитокинов в СЖ и СК в сочетании с данными клинико-офтальмологического обследования может быть использовано для ранней диагностики и оценки степени тяжести глаукомы.

Литература

1. Бойко Э.В., Позняк А.Л., Якушев Д.Ю., Сидорчук С.Н. и др. Хроническая инфекция как один из возможных факторов риска развития открытоугольной глаукомы // Журнал инфектологии. 2011. № 1. С. 14–19.
2. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме // Глаукома. 2009. № 1. С. 23–26.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. С.-Пб. ООО Изд-во «Фоллиант», 2008. 552 с.
4. Курышева Н.И. Механизмы повреждения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2001. № 1. С. 38–43.
5. Нестеров А.П. Глаукома. МИА, 2008. 360 с.
6. Рукина Д.А. Исследование содержания интерлейкина-17 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Фундаментальные исследования. 2011. № 9. С. 118–120.
7. Соколов В.А., Мхчинини Науфель, Никифоров А.А., Никифорова Л.В. Цитокины при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2011. № 3. С. 21–23.
8. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — «все или ничего» // Глаукома. 2009. № 2. С. 40–52.
9. Черных В.В., Ходжаев Н.С., Тахиди Е.Х. и др. Особенности патогенеза начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы, значимость иммуновоспалительного процесса // Офтальмохирургия. 2011. № 2. С. 50–53.
10. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз // Офтальмохирургия и терапия. 2004. № 3. С. 30–32.
11. Baudouin C., Hammaro P., Liang H. et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term // Ophthalmology. 2004. N 12. P. 2186–2192.
12. Creuzot-Garcher C. et al. Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma treatments // J. Fr. Ophthalmol. 2003. N 8. P. 782–789.
13. Fuchs C., Forster V., Balse E. et al. Retinal-cell-conditioned medium prevents TNF- α -induced apoptosis of purified ganglion cells // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2005. N 8. P. 2983–2991.
14. Lin H.J. et al. Association of interleukin 1-beta and receptor antagonist gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma // Ophthalmologica. 2003. N 5. P. 358–364.
15. Liton P. B. et al. Induction of IL-6 expression by mechanical stress in the trabecular meshwork // Biochem Biophys Res Commun. 2005. N 4. P. 1229–1236.
16. Moreno M.C., Campanelli J., Sande P. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure // Free Radic. Biol. Med. 2004. N 6. P. 3803–3812.
17. Tezel G., Wax M. Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma // J. Glaucoma. 2003. V. 12. P. 63–68.

Determining the Level of Anti-Inflammatory Cytokines in Early Diagnosis of Primary Open-Angle Glaucoma

L.P. Cherednichenko, L.Y. Barycheva, A.A. Bernovskaya

The Stavropol State Medical Academy, Russia

bernovskaya.anastasya@yandex.ru

We studied anti-inflammatory cytokines in the lacrimal fluid and blood serum of 10 patients with suspected glaucoma, 10 patients with the initial stage of glaucoma, and 10 patients with advanced glaucoma. An increase of IL-1 β , TNF α , IL-17 has been revealed in lacrimal fluid, IL-1 β , TNF- α was higher in blood serum, depending on the severity of glaucoma. The detection of anti-inflammatory cytokines in the lacrimal fluid and blood serum can be used for early diagnosis of the glaucomatous process.

Key words: primary open-angle glaucoma, suspected glaucoma, cytokines, interleukins, lacrimal fluid, blood serum.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:82–85

Миопия высокой степени, сопровождающаяся глазодвигательными нарушениями (синдром «тяжелого» глаза)

С.Г. Чернышева, Е.П. Тарутта

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

Представлены результаты обследования и хирургического лечения больных (8 человек — все женщины) с осложненной близорукостью высокой степени, сопровождающейся сходящимся несодружественным косоглазием и гипотропией (синдром «тяжелого» глаза). Компьютерная томография выявила смещение и изменения глазодвигательных мышц, изгиб зрительного нерва, деформацию внутренних стенок орбит за счет давления на них увеличенным глазным яблоком. После хирургического лечения косоглазия значительно уменьшился его угол, улучшилась подвижность глаза. Выявлены контрактура внутренней и дистрофические изменения наружной прямой мышцы, что подтверждено гистологическим исследованием. Причиной развития данного синдрома является увеличение не только продольного, но и поперечного размеров глазного яблока, приводящее к сдавлению наружной прямой и нижней косой мышц, их атрофии с последующим развитием сходящегося несодружественного косоглазия и гипотропии, к сдавлению тканей орбиты. Больные с высокой прогрессирующей миопией нуждаются в диспансерном наблюдении, регулярном проведении медикаментозного лечения, по показаниям необходимо проведение склероукрепляющей операции, при развитии косоглазия — проведение функционального и хирургического лечения.

Ключевые слова: синдром «тяжелого» глаза, несодружественное косоглазие, компьютерная томография, высокая миопия, поперечный диаметр глаза.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:86–89

Одно из лидирующих мест в структуре инвалидности по зрению продолжает занимать прогрессирующая миопия высокой степени [4]. Основной причиной инвалидности считаются хориоретинальные изменения, связанные с растяжением оболочек глаза, ухудшением гемодинамики и метаболизма.

Однако, как показывают наши наблюдения и зарубежные публикации, имеется необычная, довольно редкая форма высокой близорукости, которая называется синдром «тяжелого» глаза («heavy» eye syndrome) [5–9], которая, кроме хориоретинальных изменений, сопровождается изменениями глазодвигательного аппарата с развитием эзо- и гипотропии и резким ограничением подвижности глазных яблок.

ЦЕЛЬ исследования — изучить клинические проявления синдрома «тяжелого» глаза, причины его развития и результаты хирургического лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу были включены 8 пациентов (все женщины) в возрасте $54,2 \pm 6,3$ года с син-

дромом «тяжелого» глаза. Проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, рефрактометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, исследование глазного дна. У 3 больных не представлялось возможным провести эти обследования на отклоненном глазу из-за очень большого угла сходящегося косоглазия (эзотропии) и отсутствия подвижности глаза. Исследование угла косоглазия проводили по методу Гиршберга, подвижность глазных яблок определяли в 9 позициях взора. Проводили также экзофтальмометрию и гистологическое исследование экстраокулярных мышц (ЭОМ). С помощью компьютерной томографии (КТ) исследовали состояние ЭОМ, длину переднезадней оси (ПЗО) и поперечный диаметр (ПД) глаза.

У всех больных была близорукость обоих глаз, выявленная в раннем детстве, которая постепенно прогрессировала, принимая осложненную инвалидизирующую форму с хориоретинальными изменениями, побледнением дисков зрительных нервов, деструкцией стекловидного тела, помутнениями в

хрусталиках, низкой остротой зрения с оптимальной коррекцией. У этих больных постепенно развивалось сходящееся косоглазие, оно принимало черты несодружественного (с ограничением или отсутствием подвижности глаз). Эзотропия сопровождалась гипотропией — отклонением глазного яблока вниз на нефиксирующем глазу. Ограничение подвижности глаз было двусторонним, более выраженным также на нефиксирующем глазу вплоть до полного отсутствия его подвижности (рис. 1). Несмотря на прогрессирующий характер миопии, медикаментозное лечение этим больным проводилось не регулярно, склероукрепляющие операции не выполнялись.

Всем больным проведено хирургическое лечение косоглазия (в первую очередь на нефиксирующем глазу). Перед началом операции проводили тракционный тест. Он был положительным (т.е. пассивная подвижность глазного яблока кнаружи и вверх была резко ограничена или отсутствовала) у всех больных. На первом этапе исправлялась эзотропия. Если после отсечения внутренней прямой мышцы (ВПМ) от склеры пассивное движение глазного яблока кнаружи было также затруднено, то проводились миоектомия ВПМ и форсированная резекция наружной прямой мышцы (НПМ) (5 больных). Если после отсечения ВПМ от склеры это движение было свободным, то проводили рецессию ВПМ 7 мм и форсированную резекцию НПМ (3 больных). Проведение такой далекой рецессии ВПМ объяснялось очень большими размерами поперечного и продольного диаметров глазного яблока, поэтому для получения достаточного рычага действия мышцы (к тому же находящейся в состоянии контрактуры и фиброзно измененной) необходима большая рецессия. На втором этапе исправлялась гипотропия: рецессия нижней и резекция верхней прямых мышц (4 больных), только рецессия нижней прямой (1 больной) или резекция верхней прямой (3 больных). Пластическая операция не проводилась из-за недостаточности вертикальных прямых мышц. Во всех случаях выявлена выраженная атрофия наружной прямой и грубая контрактура внутренней прямой мышц. Поэтому отсечение ВПМ от склеры (особенно с учетом истончения

последней и очень больших размеров глазного яблока) требовало большой осторожности.

У 4 больных имела место грыжа ретробульбарной клетчатки (выпадение ее во время операции), обусловленная резким сдавливанием тканей орбиты увеличенным глазным яблоком. Во всех случаях проводилось гистологическое исследование ЭОМ.

У 4 больных хирургическое вмешательство проводилось также на парном глазу: рецессия внутренней и форсированная резекция наружной прямых мышц (3 больных), миоектомия внутренней и форсированная резекция наружной прямых мышц (1 больная).

Через неделю после хирургического лечения назначались упражнения по развитию подвижности глаз и расширению поля одиночного видения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных выявлена близорукость обоих глаз очень высокой степени — $24,9 \pm 4,8$ дптр. Острота зрения с коррекцией на нефиксирующем глазу была равна правильной проекции света у 3 больных, у остальных $0,19 \pm 0,06$; на фиксирующем глазу — $0,46 \pm 0,16$. Величина эзотропии составила $46,2 \pm 3,4$ град, гипотропии — $15,0 \pm 2,4$ град. Отсутствие бинокулярной диплопии (за исключением 1 больной), по-видимому, было связано с очень большим углом косоглазия и низкой остротой зрения. Однако все больные отмечали ее наличие на ранней стадии развития заболевания. Глазные щели у всех больных были несколько сужены или обычной ширины, показатели экзофтальмометрии не превышали 11 мм (при норме 17–19 мм). Создавалась впечатление, что увеличенное в размерах глазное яблоко как бы «вколочено» в орбиту, что и ограничивает его движения.

КТ выявила дугообразный изгиб внутренних стенок орбит за счет давления на них увеличенными глазными яблоками, значительный изгиб зрительных нервов, дислокацию ЭОМ во фронтальной плоскости (в правой орбите — по часовой стрелке, в левой — против нее), увеличение вертикального размера ВПМ и его уменьшение НПМ. Все изменения были выражены в большей степени на нефиксирующем



Рис. 1. Больная С. с синдромом «тяжелого» глаза до операции. А — сходящееся косоглазие с очень большим углом (прямое положение взора); Б — отсутствие подвижности правого глаза кнаружи (положение взора вправо); В — резкое ограничение подвижности левого глаза кнаружи (положение взора влево).

глазу (рис. 2). Длина ПЗО составила $31,6 \pm 1,6$ мм, длина ПД — $25,8 \pm 0,7$ мм.

Гистологическое исследование ЭОМ выявило картину их дистрофии с наличием жировой клетчатки, замещение мышц фиброзной тканью.

После проведения всех этапов хирургического лечения ортопозиция в первичном положении взора была достигнута у 5 больных. У 3 больных остаточный угол эзотропии не превышал 7 град, гипотропии — 2 град. Значительно улучшилась подвижность глазного яблока кнаружи и вверх вплоть до полного ее восстановления (у 4 больных) (рис. 3), что позволило в дальнейшем оперировать по поводу катаракты 3 больных, которым ранее это хирургическое вмешательство выполнить было невозможно из-за очень большого угла косоглазия и отсутствия подвижности глаза кнаружи и вверх. После проведенного лечения повысилась острота зрения с оптимальной коррекцией. На нефиксирующем ранее глазу острота зрения составила $0,37 \pm 0,16$. Общеизвестно, что при миопии, особенно высокой степени, происходит растяжение глазного яблока, которое преобладает в задненаружном отделе [1]. В.Б. Николов [3] выявил, что при прогрессировании миопии происходит удлинение глаза, прежде всего в переднезаднем направлении (продольная ось), однако он не исключает, что это удлинение может происходить вначале за счет экваториальной зоны (поперечная ось)

и только затем в процесс вовлекается задний полюс глаза. По-видимому, при рассматриваемой нами форме миопии, сопровождающейся эзотропией, имеет место второй, более редкий вариант, что подтверждают результаты наших исследований.

Следствием увеличения размеров глазного яблока является изменение его положения в орбите, которое может происходить в двух направлениях.

1. Глазное яблоко выдвигается вперед (при удлинении продольной оси). При этом показатели экзофтальмометрии могут быть увеличены по сравнению с нормой.

2. Глазное яблоко «вколачивается» в орбиту (при увеличении поперечной оси). Показатели экзофтальмометрии в пределах нормы или даже снижены. Зарубежный термин «heavy» eye syndrome — синдром «тяжелого» глаза [6–9] целесообразнее и патогенетически обоснованнее было бы заменить на синдром «вколоченного» глаза, так как его клиническая картина обусловлена в основном глубоким расположением глазного яблока в орбите, а не отклонением вниз.

В первом случае растяжение оболочек глаза вызывает в основном хориоретинальные изменения. Во втором случае к ним присоединяются еще и изменения, вызванные сдавлением глазным яблоком ЭОМ, зрительного нерва и других тканей орбиты, приводящие к затруднению движения глаза в орбите. Увеличение размера ПД глаза приводит к повышенному давлению на внутреннюю стенку орбиты, которая прогибается, являясь очень тонкой, и на наружную, более толстую стенку орбиты, которая не может прогнуться, поэтому происходят сдавление и прижатие к ней наружной прямой и нижней косой мышц, что сопровождается ухудшением их кровоснабжения, ослаблением функции и отклонением глазного яблока кнутри (эзотропия) и вниз (гипотропия). При этом задний полюс глазного яблока отклоняется кнаружи и кверху, вследствие чего зрительный нерв перегибается, также прижимается к верхненаружной стенке орбиты и оказывается растянутым и зафиксированным в данном положении из-за отсутствия подвижности глаза.

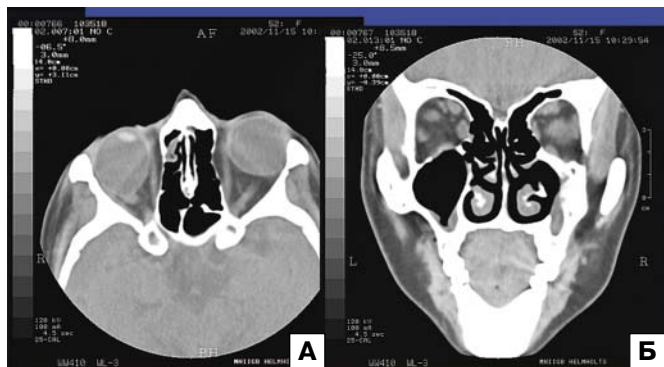


Рис. 2. Компьютерная томограмма больной с синдромом «тяжелого» глаза до операции; А — в горизонтальной проекции, Б — во фронтальной проекции.



Рис. 3. Больная С. через 7 лет после операции на обоих глазах по поводу сходящегося косоглазия при синдроме «тяжелого» глаза. А — отсутствие косоглазия (прямое положение взора); Б — полная подвижность обоих глаз при взоре вправо; В — полная подвижность обоих глаз при взоре влево.

При длительном существовании косоглазия развиваются гиперфункция ВПМ и еще большее ослабление НПМ, в результате чего угол эзо- и гипотропии увеличивается, глазное яблоко разворачивается и устанавливается своим наибольшим (переднезадним) размером поперек орбиты, что приводит к усилению сдавления наружной прямой и нижней косой мышц и увеличению угла косоглазия, т.е. развивается «порочный круг».

По-видимому, определенную роль в развитии косоглазия при высокой миопии играют и нарушения анатомических соотношений тканей орбиты (в результате их сдавления), в том числе и соединительной ткани, которая, как известно, связана с ЭОМ (фасциальные растяжки мышц, связка Локвуда, являющаяся подвешивающей связкой глаза). Кроме того, нельзя исключить патологические изменения в самой соединительной ткани орбиты, подобные тем, которые происходят в склере при миопии. Проведенное комплексное структурное, морфологическое, иммуногистохимическое и биохимическое сравнительное исследование 116 образцов склеры и теноновой капсулы пациентов с прогрессирующей миопией позволило обнаружить сходные патологические изменения этих оболочек глаз при прогрессирующей миопии [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная форма прогрессирующей миопии сопровождается серьезными осложнениями, приводящими к инвалидности. Больные нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении, при котором кроме обычных обследований, проводимых при прогрессирующей миопии, необходимо исследовать бинокулярное зрение, положение глазных яблок, их подвижность, проводить экзофтальмометрию, по показаниям — КТ, определять также не только

переднезадний, но и поперечный размер глазного яблока. С целью профилактики прогрессирования близорукости необходимо регулярно проводить курсы медикаментозного лечения, по показаниям — склероукрепляющие операции. При появлении косоглазия и диплопии рекомендуется назначать упражнения по развитию подвижности глаз и расширению поля одиночного видения. Целесообразно своевременно проводить хирургическое лечение косоглазия, не дожидаясь развития грубой атрофии и контрактуры экстраокулярных мышц.

Литература

1. Иомдина Е.Н. Биомеханические свойства склеры и возможности ее укрепления при миопии. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1984. 24 с.
2. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Игнатъева Н.Ю. и др. Фундаментальные исследования биомеханических и ультраструктурных механизмов патогенеза прогрессирующей миопии // Российский офтальм. журнал. 2008. Т. 1. № 3. С. 7–12.
3. Николов В.Б. Ультразвуковая биометрия глаз при миопии и вопросы ее патогенеза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1979. 15 с.
4. Тарутта Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная // Зрительные функции и их коррекция у детей / Под ред. Аветисова С.Э., Кащенко Т.П., Шамшиновой А.М. 2005. М.: Медицина. С. 137–163.
5. Чернышева С.Г., Самедова Д.Х. Современный подход к хирургическому лечению сложных форм несодружественного косоглазия // IV Рос. общенац. форум. Сборн. научн. трудов. 2011. Т. 2. С. 247–251.
6. Basghaw J. The “Heavy Eye” Phenomenon. A Preliminary Report // Br J. Ophthalmol. 1966. V. 23. P. 73–78.
7. Durnian J.M., Maddula S., March I.B. Treatment of “heavy eye syndrome” using simple loop myopexy // J AAPOS. 2012. V. 14, N 1. P. 39–41.
8. Krzizok T., Kaufmann H., Traupe H. New approach in strabismus surgery in high myopia // Br. J. of Ophthalmol. 1997. V. 81, N 8. P. 625–630.
9. Taylor R., Whale K., Raines M. The Heavy Eye Phenomenon: Ophthalmic and Ophthalmic Characteristics // German J Ophthalmol. 1995. V. 4. P. 252–255.

High Myopia Accompanied with Oculomotor Disorders (“Heavy Eye Syndrome”)

S.G. Chernysheva, E.P. Tarutta

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
info@igb.ru

The paper presents the results of the examination and surgical treatment of 8 female patients with complicated high myopia, accompanied by nonconcomitant convergent strabismus and hypotropia (the “heavy” eye syndrome). Computer tomography revealed a shift and changes of oculomotor muscles, the twisted optic nerve, the deformation of the inner walls of the orbit due to a pressure exerted on them by the increased eyeball. Surgical treatment of strabismus significantly decreased its angle and improved ocular motility. A contracture of the internal rectus muscle and dystrophic changes of the external rectus muscle were noted and confirmed by histological examination. The cause of this syndrome was the fact that not only the longitudinal but also the transversal size of the eyeball are increased, which results in the compression of the exterior rectus and the inferior oblique muscle, their atrophy with subsequent development of noncomitant convergent strabismus and hypotropia, as well as in the compression of the orbital tissues. Patients with high progressive myopia need regular check-ups and regular drug treatment. If indicated, a sclera strengthening operation is recommended. In case of strabismus development, the patient needs functional and surgical treatment.

Key words: heavy eye syndrome, nonconcomitant strabismus, computed tomography, high myopia, horizontal eye diameter.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:86–89

Поздние осложнения после экстракции травматической катаракты с одномоментной имплантацией ИОЛ (гистопатологическое исследование)

И.П. Хорошилова-Маслова, М.К. Набиева, Н.Л. Лепарская

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

Гистопатологическое исследование 12 энуклеированных глаз пациентов после удаления травматической катаракты с имплантацией ИОЛ выявило поздние осложнения, связанные с длительным пребыванием ИОЛ в полости глаза. Определены особенности осложнений при двух различных видах фиксации ИОЛ: переднекамерной и заднекамерной. Закономерным осложнением при длительном пребывании ИОЛ было формирование фиброзного кольца вокруг линзы, что связано с хроническим посттравматическим воспалительным процессом в тканях глаза. Выявлены осложнения, связанные с переднекамерной (риск развития гипертензионного синдрома) и заднекамерной фиксацией ИОЛ (отслойка сетчатки). Показано, что витреоретинальная хирургия с использованием силиконового масла способствует усилению процессов фибротизации линзы.

Ключевые слова: травматическая катаракта, имплантация ИОЛ, фибротизация.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:90–93

Травматическая катаракта является частым осложнением травматических поражений глаз и возникает в 95% случаев всех травм глаза [2]. В современных условиях травматическая катаракта является показанием к удалению мутного хрусталика с одномоментной или отсроченной имплантацией ИОЛ. Вместе с тем, учитывая сочетанный характер повреждений переднего отрезка глаза, удаление катарактально измененного хрусталика с одновременной имплантацией ИОЛ сопровождается целым рядом осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Как показали исследования С.Н. Федорова и Э.В. Егоровой [7, 8] осложнения при имплантации ИОЛ в раннем послеоперационном периоде связаны с процессами адаптации тканей глаза к искусственному хрусталику, причем длительность и тяжесть адаптации зависит от физико-химических свойств имплантата и протяженности его соприкосновения с тканями глаза. Наиболее значимым осложнением является развитие воспалительной реакции, которая зависит как от материала ИОЛ (токсичное действие мономера), так и от биомеханических особенностей различных способов

фиксации (переднекамерная, зрачковая, заднекамерная). Другие осложнения: роговичные, помутнение задней капсулы хрусталика — связаны с особенностями техники вмешательства, способом фиксации и высокой регенеративной способностью капсульного эпителия. Наиболее тяжелым осложнением является отек сетчатки макулярной области. Появились работы, направленные на усовершенствование методов имплантации ИОЛ, в том числе направленные на применение фактоэмulsionификационного метода удаления травматической катаракты в сочетании с имплантацией ИОЛ, как менее травматичного и позволяющего использовать малый разрез [4]. Большое внимание уделялось методу обеспечения безопасного и фиксированного положения линзы путем имплантации в капсульный мешок. Однако нередко происходит повреждение капсульного мешка как во время операции, так и при травме, что дало основание для поисков альтернативных методов, гарантирующих надежную фиксацию линзы при обширных дефектах задней капсулы хрусталика [2, 3, 5, 10, 12].

Выраженные посттравматические изменения тканей глаза могут существенно затруднять удаление

травмированного хрусталика, что еще более повышает риск появления осложнений как во время операции, так и после нее. Поэтому возникла необходимость проводить первичную хирургическую обработку одновременно с удалением травматической катаракты и имплантацией ИОЛ [9, 11]. Помимо усовершенствования методов безопасной имплантации линзы, создавались новые технологии получения линз. Разработана новая эластическая ИОЛ из сополимера коллагена, которую также можно использовать при повреждении задней капсулы [6]. Однако, несмотря на большое число исследований, посвященных осложнениям при имплантации ИОЛ, изучение поздних осложнений после удаления травматической катаракты с имплантацией ИОЛ проводилось недостаточно полно. Поэтому в настоящее время нет четких данных о морфопатогенезе осложнений, возникших в отдаленные сроки после экстракции травматической катаракты с одномоментной имплантацией ИОЛ.

ЦЕЛЬ данного исследования — ретроспективное изучение архивного материала, основанное на гистопатологическом анализе поздних осложнений после экстракции травматической катаракты с имплантацией ИОЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили 12 энуклеированных глаз пациентов с травмой глаза различной локализации, осложненной травматической катарактой, по поводу которой проводилось ее удаление с имплантацией ИОЛ. Сроки энуклеации после хирургического вмешательства были следующими: до 2 лет — 4 глаза, 5 лет — 3 глаза, свыше 5 лет (до 26 лет) — 5 глаз. У 9 пациентов травматическая катаракта возникла после проникающего ранения, у 3 — после контузионной травмы.

В 11 случаях имплантация проводилась одновременно с удалением травматической катаракты. У одного больного ИОЛ была имплантирована через 2 года после экстракции катаракты.

В послеоперационном периоде у пациентов развивались осложнения, которые сопровождалась

развитием хронического рецидивирующего увеита с последующей субатрофией глазного яблока (5 пациентов), вторичной закрытоугольной глаукомой (6 пациентов). У 2 пациентов определялись рецидивирующая гифема и гемофтальм. У 6 пациентов после удаления катаракты и имплантации ИОЛ возникла отслойка сетчатки, по поводу которой были проведены многочисленные оперативные вмешательства, включая тампонаду силиконовым маслом.

Все эти осложнения, развившиеся на глазах с отсутствием зрительных функций, явились причиной энуклеации.

Энуклеированные глаза после фиксации в 10% формалине подвергались обычной гистологической обработке с последующей световой микроскопией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения световой микроскопии все глаза были разделены на 2 группы в зависимости от характера фиксации ИОЛ: 1-я группа — с переднекамерной фиксацией ИОЛ (4 глаза), 2-я группа — с заднекамерной ИОЛ (8 глаз).

В 1-й группе закономерной реакцией на ИОЛ было формирование в передней камере мощного фиброзного кольца вокруг линзы. Толщина стенок фиброзного кольца была различной. У одних больных отмечались резкое утолщение передней стенки и спаяние ее с роговицей, что определяло значительные оптические нарушения последней (рис. 1). У других больных в формировании фиброзного кольца принимала участие радужка, задняя стенка была более утолщенной (рис. 2). Наличие фиброзного конгломерата в передней камере сопровождалось образованием передних синехий с облитерацией угла. Подобная ситуация сопровождалась появлением гипертензионного синдрома.

Другим осложнением в этой группе, связанным, возможно, с повреждением радужки, было развитие неоваскулярных процессов вокруг ИОЛ (рис. 3). Новообразованные сосуды, разрастающиеся из поврежденной радужки, формируя мембрану, являлись источником рецидивирующих кровоизлияний в переднюю камеру. Подобная неоваскулярная мембрана разрасталась вдоль внутренней поверхности цилиарного тела, распространялась на периферию сетчатки, способствуя развитию передней пролиферативной витреоретинопатии (ППВР) с тракционной отслойкой сетчатки, а также появлению рецидивирующих кровоизлияний в полость глаза.

Таким образом, переднекамерная фиксация ИОЛ представляла риск для появления осложнений, связанных с нарушением процессов гидродинамики и развития вторичной глаукомы.

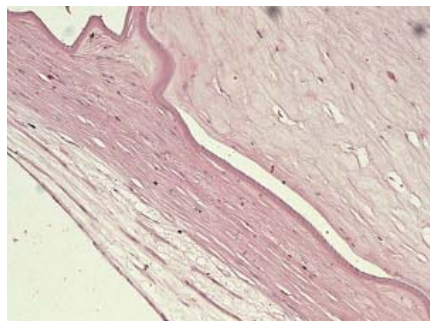


Рис. 1. Переднекамерная фиксация ИОЛ. Фибротизация ИОЛ с утолщенной передней стенкой, спаянной с роговицей. Отек, васкуляризация стромы роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

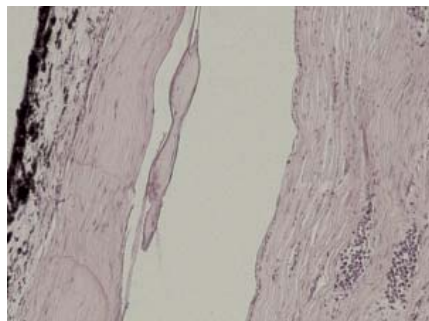


Рис. 2. Переднекамерная фиксация ИОЛ. Фибротизация линзы с утолщенной задней стенкой. Обрывки капсульного мешка в просвете ложа линзы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

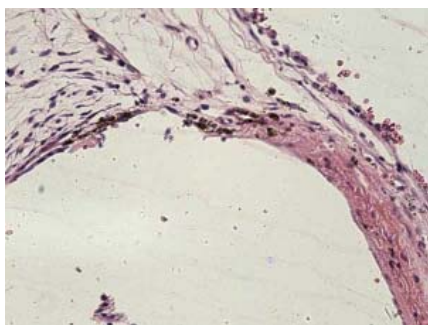


Рис. 3. Неоваскулярная мембрана на поверхности переднекамерной ИОЛ. Сосуды вырастают из радужки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.



Рис. 4. Заднекамерная фиксация ИОЛ. Фибротизация линзы с утолщением задней стенки, спаянной с сетчаткой. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

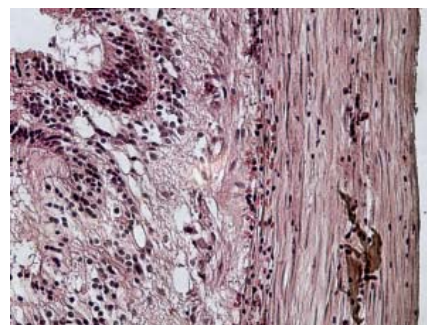


Рис. 5. Заднекамерная фиксация ИОЛ. ЭРМ на внутренней поверхности тракционно отслоенной сетчатки (ППВР). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

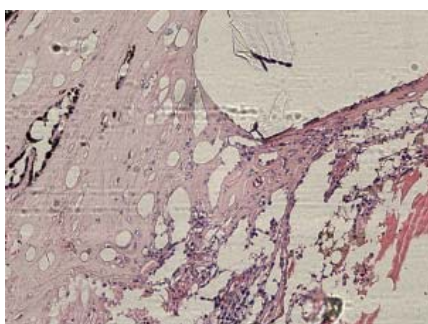


Рис. 6. Заднекамерная фиксация ИОЛ. Фибротизация линзы с импрегнацией каплями силиконового масла и очагами воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

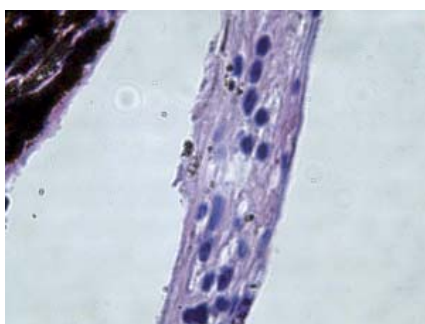


Рис. 7. Заднекамерная фиксация ИОЛ. Атрофия прилежащей сетчатки после многочисленных витреоретинальных вмешательств с тампонадой силиконовым маслом. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

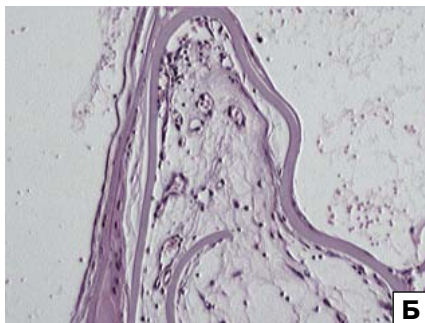
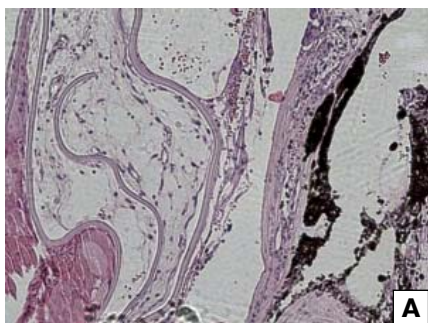


Рис. 8. Заднекамерная фиксация ИОЛ. Неоваскулярная мембрана, окружающая линзу, формирующая заднюю стенку фиброзного кольца. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$ (А), $\times 200$ (Б).

Во 2-й группе во всех случаях травматическая катаракта возникала после проникающего ранения. У 7 пациентов клинически после экстракции травматической катаракты с имплантацией заднекамерной ИОЛ в разные сроки после удаления хрусталика возникала отслойка сетчатки, по поводу чего проводилась серия хирургических вмешательств: циркуляр с последующей витрэктомией и тампонадой различными жидкостями, включая силиконовое масло. У одного пациента отслойка после травмы предшествовала развитию катаракты.

Морфологически заднекамерная фиксация ИОЛ сопровождалась формированием мощной фиброзной

ткани вокруг линзы, образованием своеобразного фиброзного кольца (рис. 4). Отмечалась различная толщина передней и задней стенки фиброзного кольца. Задняя стенка была, как правило, более толстой.

В 6 глазах с заднекамерной ИОЛ отмечалась отслойка сетчатки. Закономерным было ее спяние с задней стенкой фиброзного кольца. Отслойка сетчатки во всех случаях носила тракционный характер и сопровождалась ППВР с формированием эпиретинальной мембраны (ЭРМ) (рис. 5). В глазах с силиконом в ЭРМ и в фиброзной ткани вокруг линзы выявлялись скопления капелек силикона, окруженных воспалительной инфильтрацией и очагами фиброза (рис. 6).

Подобная морфологическая картина позволяет предполагать, что интравитреальное вмешательство с тампонадой силиконовым маслом по поводу отслойки сетчатки на глазу с артификацией может способствовать прогрессированию процессов фибротизации вокруг ИОЛ.

Значительные изменения наблюдались в ткани отслоенной сетчатки. Структурная особенность сетчатки была утрачена в связи с гибелью нейрональных элементов и полным замещением глиальной тканью. Подобные изменения наблюдались также в сетчатке у больного после многочисленных оперативных вмешательств, включая тампонаду силиконовым маслом. Сетчатка прилегла, однако морфологически отмечались перерождение ее структурных элементов и потеря зрительных функций (рис. 7).

В группе глаз с заднекамерной фиксацией ИОЛ в полости фиброзного кольца выявлялись остатки капсульного мешка и фрагменты катарактально

измененных хрусталиковых масс. Помимо формирования фиброзного кольца вокруг ИОЛ, встречались случаи, как и в 1-й группе, с формированием неоваскулярной мембраны, в структуре которой выявлялись многочисленные тонкостенные сосуды, окруженные рыхлой стромой (рис. 8, А, Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное гистопатологическое исследование показало, что характерным морфологическим осложнением при длительном пребывании ИОЛ, имплантированной после удаления травматической катаракты, было формирование плотного фиброзного кольца вокруг линзы — фибротизации линзы. В основе фибротизации линзы лежит длительный хронический воспалительный процесс, связанный с остатками хрусталиковых масс и другими травматическими изменениями тканей глаза. Нельзя исключить также влияние на воспалительный процесс химического состава ИОЛ. Помимо фибротизации, серьезным осложнением было развитие неоваскулярной мембраны вокруг ИОЛ, которое являлось причиной рецидивирующих гифемы и гемофтальма в отдаленные сроки после имплантации ИОЛ. Формирование мембран вокруг линзы сопровождалось комплексом клинических синдромов: риском развития вторичной глаукомы *при переднекамерной локализации* и тракционной отслойкой сетчатки вследствие спаяния фиброзной капсулы вокруг ИОЛ с сетчаткой *при заднекамерной локализации*. С учетом выявленных морфологических осложнений, связанных с экстракцией травматической катаракты и длительным нахождением ИОЛ, целесообразно совершенствование хирургических методик и поиск новых биосовместимых материалов ИОЛ.

Литература

1. Гизатуллина М.А. Клинико-экспериментальное обоснование имплантации переднекамерных ИОЛ при обширных дефектах задней капсулы и связочного аппарата хрусталика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2006.
2. Гусейнов Э.С. Факоэмульсификация травматических катаракт с имплантацией интраокулярных линз (ИОЛ) // X Междунар. научно-практ. конф. «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии». Тез. докл. М., 2009. С. 69–71.
3. Душин Н.В., Кумар В.К. Имплантация интраокулярной линзы Iris-claw IOL при осложненных формах афакии // Рус. мед. журн. 2002. № 4. С. 158–162.
4. Егорова В.С. Факоэмульсификация травматических катаракт при сопутствующей раневой патологии роговицы. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2003.
5. Иошин И.Э., Егорова Э.В., Соболев Н.П. Внекапсулярная интраокулярная коррекция афакии травматических повреждений хрусталика на основе иридовитреальной фиксации ИОЛ // Офтальмохирургия. 1999. № 2. С. 45–50.
6. Кузнецов С.Л. Превентивная имплантация эластичных интраокулярных линз из сополимера коллагена в хирургическом лечении травматических катаракт. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2000.
7. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Хирургическое лечение травматических катаракт с интраокулярной коррекцией. М., 1985.
8. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М., 1992.
9. Шургая А.Т. Имплантация ИОЛ при первичной хирургической обработке проникающего ранения глазного яблока. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2006.
10. Caca I., Sahin A., Ari S., Alakus F. Posterior chamber lens implantation with scleral fixation in children with traumatic cataract // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2011. V. 48, N 4. P. 226–231.
11. Mahapatra S., Rao N. Visual outcome of pars plana vitrectomy with intraocular foreign body removal through sclerocorneal tunnel and sulcus-fixed intraocular lens implantation as a single procedure, in cases of metallic intraocular foreign body with traumatic cataract // Indian J Ophthalmol. 2010. V. 58, N 2. P. 115–118.
12. Verma N., Ram J., Sukhija J. Outcome of in-the-bag implanted square-edge polymethyl methacrylate intraocular lenses with and without primary posterior capsulotomy in pediatric traumatic cataract // Indian J Ophthalmol. 2011. V. 59, N 5. P. 347–351.

Late Complications of Traumatic Cataract Extraction with Simultaneous IOL Implantation (a Histopathological Study)

I.P. Khoroshilova-Maslova, M.K. Nabieva, N.L. Leparskaya

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
NII19@mail.ru

A histopathological study of 12 enucleated eyes of patients who underwent traumatic cataract removal with IOL implantation showed late complications associated with the long presence of the IOL in the eye cavity. Complications were found for two different IOL locations: in the anterior and in the posterior chamber. A regular complication of the long presence of IOL was the formation of a fibrous ring around the lens, which is associated with a chronic post-traumatic inflammation process in eye tissues. The risk of the development of the hypertensive syndrome was found to be a complication of anterior chamber IOL location, whereas retinal detachment could develop if IOL was located in the posterior chamber. Vitreoretinal surgery with silicone oil was shown to enhance the processes of lens fibrillation.

Key words: traumatic cataract, IOL implantation, fibrillation.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:90–93

Сравнительное экспериментальное исследование влияния глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (Мексидола и Эмоксипина) на локальные метаболические процессы и заживление ожоговой раны глаза кролика различной локализации.

Сообщение 2. Послеожоговая ишемия КОНЬЮНКТИВЫ

Н.Б. Чеснокова¹, О.В. Безнос¹, Т.А. Павленко¹, О.Е. Серебрякова¹, А.В. Григорьев¹, А.А. Забозлаев², М.В. Павлова²

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

² ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт»», Москва

Оценена возможность применения глазных капель 58 мМ Эмоксипина и 78 мМ Мексидола при послеожоговой ишемии конъюнктивы и их воздействие на некоторые звенья патогенеза ожоговой болезни глаз путем определения в слезе антиокислительной активности, концентрации плазминогена и продуктов обмена монооксида азота. У кроликов моделировали дозированный по глубине и площади щелочной ожог части роговицы и конъюнктивы. Препараты инстиллировали 3 раза в день в течение 28 дней, контрольная группа получала инстилляцию буферного раствора. В слезе определяли антиокислительную активность (АОА), содержание плазминогена и метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов). Установлено, что инстилляцией глазных капель Мексидола способствуют более быстрому восстановлению микроциркуляции в конъюнктиве после ее ожога, чем инстилляцией Эмоксипина. Мексидол значительно увеличивает АОА слезы, содержание в ней плазминогена и метаболитов монооксида азота. Эмоксипин подобных свойств не имеет. Таким образом, Мексидол обладает выраженным противоишемическим и антигипоксическим действием, благоприятно влияет на заживление ожоговой раны конъюнктивы благодаря способности повышать локальный антиоксидантный потенциал и усиливать протеолиз и продукцию монооксида азота в ранние сроки после травмы.

Ключевые слова: Мексидол, Эмоксипин, слеза, антиокислительная активность, плазминоген, метаболиты оксида азота, ожоги глаз.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:94–99

Результаты предыдущей работы [29] показали, что при ожогах центральной области роговицы у кроликов инстилляцией Мексидола снижают интенсивность изъязвления роговицы.

Благоприятное влияние Мексидола на заживление ожоговой раны роговицы связано с его способностью повышать локальный антиоксидантный потенциал и усиливать протеолиз в ранние сроки

после травмы, способствуя своевременному очищению раны.

В заживлении ран глаза большую роль играет восстановление микроциркуляции в зоне повреждения [9]. В частности, ишемия конъюнктивы, развивающаяся после ожога, значительно ухудшает течение репаративного процесса и нередко приводит к необходимости хирургического иссечения участка некроза.

Исходя из этого, моделью для данного исследования мы избрали сочетанный ожог конъюнктивы и роговицы у кроликов, при котором образуется обширная область ишемии конъюнктивы.

Вследствие ожога конъюнктивы образуется порочный круг из взаимно усиливающих друг друга окислительного стресса и ишемии, поэтому для лечения раневого процесса целесообразно местное применение антиоксидантов и антигипоксантов. Тем не менее имеется недостаточное количество препаратов антиоксидантного и антигипоксантного действия для местного применения при ожогах глаза.

Особый интерес для лечения травм и ожогов глаз должны представлять препараты, сочетающие антиоксидантное и антигипоксантное действие. Именно таким препаратом является Мексидол. Как и Эмоксипин, он относится к группе производных 3-оксипиридина. Это группа азотсодержащих гетероциклических фенолов, являющихся синтетическими аналогами витамина B₆, что во многом определяет их свойства и биологические эффекты.

Эмоксипин (3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид) в виде глазных капель широко применяется в офтальмологии. Показаниями к применению Эмоксипина в виде глазных капель являются: воспалительные процессы в роговице, в том числе вызванные ожоговой травмой; кровоизлияния в переднюю камеру глаза; лечение осложнений близорукости; защита роговицы при ношении контактных линз [25]. В то же время в некоторых исследованиях доказана недостаточная эффективность Эмоксипина при лечении ожогов глаз [27]. Имеются данные о слабой антиоксидантной активности Эмоксипина [2].

Мексидол принципиально отличается от Эмоксипина тем, что в состав его молекулы включен остаток янтарной кислоты — сукцинат. Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие вещества относятся к антигипоксантам, так как янтарная кислота входит в число субстратов цикла Кребса, который обеспечивает основные энергетические потребности организма. Переход на преимущественное окисление сукцината представляет собой один из механизмов повышения устойчивости клетки к гипоксии. Поэтому содержание сукцината усиливает антигипоксантные свойства Мексидола по сравнению с Эмоксипином. С другой стороны, сукцинат самостоятельно плохо проходит через тканевые барьеры, но присоединение его к молекуле 3-окси-6-метил-2-этилпиридина облегчает его проникновение внутрь клетки [16]. Более того, в

присутствии производных 3-оксипиридина происходит активация сукцинатаоксидазного пути окисления, т. е. можно говорить о синергическом действии двух компонентов молекулы.

Антиоксидантные свойства Мексидола обусловлены несколькими его особенностями: он может взаимодействовать с ионами Fe²⁺, с водорастворимыми радикалами, в том числе с супероксид-анионом, способен повышать эффективность эндогенной антиоксидантной системы [17]. Установлено, что окисление сукцината вызывает антиацидозное действие, особенно в постгипоксический период [18].

Мембранопротекторный эффект Мексидола обусловлен не только ингибированием перекисного окисления липидов, но и непосредственным модифицирующим действием на физико-химические характеристики липидного компонента мембран [1]. Сукцинат обладает способностью обеспечивать ресинтез фосфолипидов [26].

Мексидол выпускается в виде раствора (5%) для внутривенных и внутримышечных инъекций и в таблетированной форме. Он нашел широкое применение в медицине в качестве ноотропного, нейропротекторного средства, антигипоксанта и антиоксиданта, оказывающего энерготропное воздействие при ишемических состояниях и метаболических нарушениях. Выраженное терапевтическое действие Мексидола при сердечно-сосудистой, неврологической патологии [3, 6], согласно исследованиям Т.А. Ворониной, определяется тем, что препарат является веществом «коктейльного» типа, сочетающего разные эффекты [4].

Мексидол улучшает течение репаративного процесса при повреждениях тканевых структур организма различной этиологии [5, 24]. В хирургии используются перевязочные материалы с иммобилизованным Мексидолом [14]. В качестве противовоспалительного и ускоряющего заживление средства Мексидол успешно используется в стоматологии, гинекологии и гастроэнтерологии.

Имеются данные об эффективности Мексидола при системном применении в офтальмологии, например в комплексном лечении глаукомы [10, 12], острого посттравматического увеита [22], заболеваний глаз дегенеративно-дистрофического происхождения [11, 13, 19, 21]. Запатентовано средство для профилактики и лечения офтальмологических заболеваний, которое представляет собой гель, содержащий Мексидол [7]. Однако в доступных источниках мы не обнаружили сведений об эффективности его применения в клинике, в том числе при ожогах глаза. Глазной лекарственной формы Мексидола в настоящее время нет.

Наши собственные исследования показали, что инстилляцией глазных капель 2% Мексидола ускоряют репарацию эпителиальной раны роговицы у кроликов, усиливая пролиферацию эпителия, и что Мексидол проявляет высокую антиоксидантную

активность в отношении супероксид-анион-радикала и гидроксильного радикала как в модельной системе, так и в слезной жидкости [28].

ЦЕЛЬ работы — оценить возможность применения глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (Эмоксипина и Мексидола) при послеожоговой ишемии конъюнктивы и их воздействие на некоторые звенья патогенеза ожоговой болезни глаз путем определения в слезе антиокислительной активности, концентрации плазминогена и продуктов обмена монооксида азота.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали 18 кроликов (36 глаз) породы шиншилла весом 2,5–3,0 кг. Контрольная и две опытных группы включали по 5 кроликов (10 глаз). Для контроля влияния внешних факторов на биохимические показатели использовали группу интактных животных (3 кролика; 6 глаз). Все показатели рассчитывали в % от таковых у животных этой группы.

Дозированный по площади и глубине щечной ожог 3-й степени моделировали на обоих глазах кролика под общей и местной анестезией. Диски из хлопчатобумажной ткани диаметром 10 мм, пропитанные 10% раствором NaOH, наносили на переднюю поверхность глаза в верхненаружном квадранте так, чтобы половина диска располагалась на роговице, а другая — на конъюнктиве. Через 40 с ткань удаляли и промывали глаз 20 мл физиологического раствора.

Инстилляции 2% раствора Мексидола (78 mM) и 1% Эмоксипина (58 mM) проводили с 1-го по 28-й день после нанесения ожога 3 раза в день по 1 капле в оба глаза. Контрольная группа получала инстилляции плацебо (буферный раствор).

Клиническую картину ожоговой болезни глаз оценивали на 1, 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки после ожога путем биомикроскопии с окрашиванием 0,5% раствором флюоресцеина. Оценивали площадь зоны ишемии конъюнктивы, длину и густоту сосудов в роговице и конъюнктиве, восстановление кровотока в зоне лимба, площадь и глубину дефекта роговицы, выраженность инъекции конъюнктивы, отека и гиперемии век, отека роговицы. Показатели выражали в условных баллах по принятой схеме.

Слезную жидкость у животных забирали до ожога и на 1, 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки после травмы с помощью кружков фильтровальной бумаги, которые помещали в нижний свод конъюнктивального мешка на 5 мин. Компоненты слезы элюировали физиологическим раствором, элюат центрифугировали и надосадочную жидкость использовали для исследования в тот же день. Антиокислительную активность слезы определяли по параметрам кинетики хемилюминесценции в модельной системе гемоглобин- H_2O_2 -люминол [8]. Для построения калибровочной кривой использовали синтетичес-

кий водорастворимый антиоксидант Тролокс (все реактивы Sigma-Aldrich, Германия). Длительность латентного периода хемилюминесценции характеризует активность антиоксиданта в основном в отношении гидроксильного радикала ($\text{AOA-OH}^\cdot$), а максимальная интенсивность хемилюминесценции — супероксид-анион-радикала ($\text{AOA-O}_2^\cdot$) [15]. Динамику хемилюминесценции регистрировали на хемилюминометре «Биотокс-7» (НПО «Энергия»).

Измерение уровня плазминогена проводили путем определения способности образца расщеплять специфический хромогенный субстрат For-Ala-Phe-Lys-pNA • Hbг после добавления стрептокиназы, образующей активный комплекс с плазминогеном [23]. Скорость гидролиза нитроанилиновой связи зависит от концентрации плазминогена. В исследовании использовался набор реактивов «ХромоТех™-Плазминоген» (Россия). Величину оптической плотности образцов измеряли на микропланшетном фотометре Synergy MX (Bio-Tek, США).

Содержание продуктов обмена монооксида азота (NO) — нитратов и нитритов определяли фотометрически по интенсивности окраски проб при 540 нм в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса (Sigma-Aldrich, Германия) [30]. Величину оптической плотности образцов измеряли на микропланшетном фотометре Synergy MX (Bio-Tek, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ Excel и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами эксперименте по изучению влияния инстилляций глазных капель Мексидола и Эмоксипина на течение сочетанного ожога роговицы и конъюнктивы установлено, что под влиянием обоих препаратов происходит более быстрое по сравнению с действием плацебо восстановление микроциркуляции в области ожога. Кровообращение в зоне лимба полностью восстанавливалось на 10-е сутки после ожога у всех животных, получавших Эмоксипин, в 50% глаз у животных, получавших Мексидол, и только в 14% глаз в группе, получавшей плацебо (различие между контрольной и опытными группами достоверно, $p \leq 0,05$). На 14-е сутки кровообращение восстановилось во всех глазах в обеих опытных группах, а в контрольной — только к 28-м суткам.

Площадь ишемии конъюнктивы сокращалась быстрее под действием обоих препаратов, но Мексидол был более эффективен (рис. 1). К 10-м суткам зона ишемии конъюнктивы в группе, получавшей Мексидол, была достоверно меньше, чем в других группах ($p \leq 0,05$), и к 14-м суткам практически исчезла. В группе, получавшей Эмоксипин, на 14-е сутки еще отмечалась небольшая область ишемии, а у животных, получавших плацебо, эта область была довольно обширна.

Инстилляцией Мексидола существенно сокращали площадь и глубину дефекта роговицы. Эмоксипин, так же, как и при ожогах центральной области роговицы [29], усиливал ее изъязвление.

Биохимическое исследование слезы показало следующее. В группе кроликов, получавших плацебо, после ожога наблюдалось типичное для воспалительного процесса [8, 20] значительное (до 30–40% от уровня нормы) снижение АОА по отношению к гидроксильному радикалу, сохранявшееся в течение 3 нед. В группах кроликов, получавших Эмоксипин и Мексидол, на 1–14-е сутки АОА-ОН⁻ также снижалась, но не более, чем до 60% от нормы. Далее под влиянием Мексидола она восстанавливалась и на 21–28-е сутки уже превышала уровень нормы (рис. 2), в то время как у животных, получавших Эмоксипин, только на 28-е сутки достигала уровня нормы. На 14–21-е сутки АОА-ОН⁻ в группе, получавшей Мексидол, была достоверно выше, чем в группе, получавшей Эмоксипин ($p \leq 0,05$).

На АОА по отношению к супероксид-анион-радикалу оба препарата влияли слабо, но следует отметить, что на 21–28-е сутки в группе, получавшей Эмоксипин, этот показатель был ниже, чем в двух других.

При сочетанном ожоге роговицы и конъюнктивы Мексидол так же, как и при ожоге центральной области роговицы, увеличивал содержание плазминогена в слезе на первые сутки ($p \leq 0,05$) (рис. 3). Плазминоген является предшественником пламина, который способен активировать коллагенолитические ферменты, способствуя очищению раны от некротических тканей, что благоприятно сказывается на дальнейшем течении репарации. Далее под влиянием Мексидола отмечался второй подъем содержания плазминогена — на 21-е сутки ($p \leq 0,05$), когда происходило восстановление микроциркуляции в конъюнктиве и закрытие дефектов эпителия роговицы. Высокий уровень плазминогена в слезе в этот период, по-видимому, является следствием усиления кровоснабжения. Содержание плазминогена в слезе при инстилляциях Эмоксипина было значительно меньше, чем при инстилляциях Мексидола, с небольшими подъемами на 1-е и 21-е сутки.

После сочетанного ожога роговицы и конъюнктивы в слезной жидкости животных, получавших плацебо, происходило снижение содержания продуктов обмена NO (рис. 4). Это может быть связано с развитием окислительного стресса и взаимодействием NO со свободными радикалами с образованием высокотоксичного пероксинитрита, что согласуется со снижением АОА в слезе. Под влиянием Мексидола содержание нитритов и нитратов в слезе значительно увеличивалось, и на 7-е сутки существенно превышало уровень нормы ($p \leq 0,05$). Известно, что универсальный биорегулятор NO является сильным вазодилататором, поэтому повышение его уровня может быть одним из механизмов противоишеми-

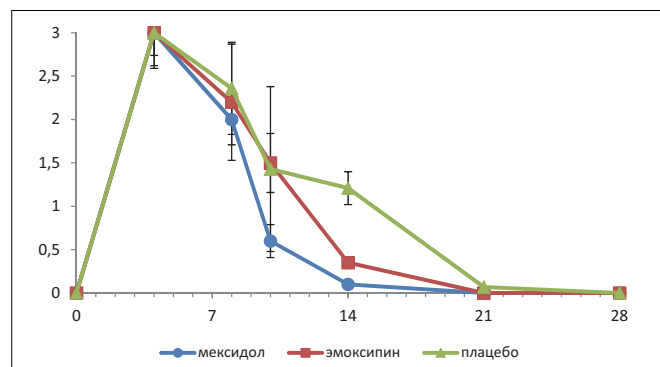


Рис. 1. Влияние инстилляций Мексидола, Эмоксипина и плацебо на площадь зоны ишемии у кроликов с ожогом роговицы и конъюнктивы. По оси абсцисс — время после ожога (сутки), по оси ординат — площадь зоны ишемии в баллах.

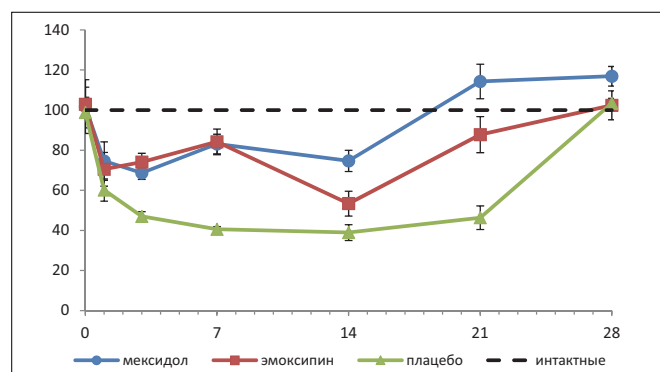


Рис. 2. Влияние инстилляций Мексидола, Эмоксипина и плацебо на АОА слезной жидкости при ожоге роговицы и конъюнктивы у кроликов. По оси абсцисс — время после ожога (сутки), по оси ординат — антиокислительная активность в % от нормы.

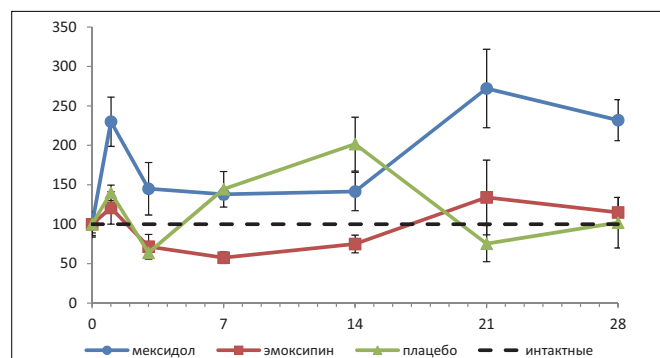


Рис. 3. Влияние инстилляций Мексидола, Эмоксипина и плацебо на концентрацию плазминогена в слезе после ожога роговицы и конъюнктивы у кроликов. По оси абсцисс — время после ожога (сутки), по оси ординат — содержание плазминогена в % от нормы.

ческого действия Мексидола. Эмоксипин не только не увеличивал содержания нитратов и нитритов в слезе, но даже несколько его снижал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инстилляцией глазных капель Мексидола способствуют более быстрому восстановлению микроциркуляции в конъюнктиве после ее ожога.

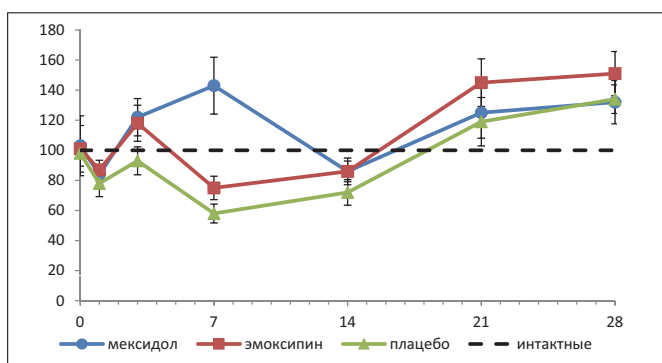


Рис. 4. Влияние инстилляций Мексидола, Эмоксипина и плацебо на содержание продуктов обмена NO в слезе после ожога роговицы и конъюнктивы у кроликов. По оси абсцисс — время после ожога (сутки), по оси ординат — содержание нитратов и нитритов в % от нормы.

По сравнению с Эмоксипином Мексидол обладает более сильным противоишемическим действием. Под влиянием инстилляций Мексидола происходит увеличение АОА (преимущественно по отношению к гидроксильным радикалам) в слезной жидкости кроликов с сочетанным ожогом роговицы и конъюнктивы по сравнению с применением плацебо. Эмоксипин в меньшей степени, чем Мексидол, способствует поддержанию местного антиоксидантного потенциала. Инстилляции Мексидола приводят к увеличению содержания плазминогена в слезной жидкости, что на ранних этапах способствует очищению от некротизированных тканей. Повышение содержания плазминогена в более поздние сроки связано с усилением под влиянием Мексидола кровоснабжения в конъюнктиве. Мексидол увеличивает локальное содержание монооксида азота при ожоговой ране роговицы и конъюнктивы, чем можно объяснить его противоишемическое действие. Таким образом, использование производных 3-оксипиридина в виде глазных капель для лечения травм глаза, в том числе сочетанных ожогов роговицы и конъюнктивы, представляется весьма перспективным. Мексидол обладает более выраженным, чем Эмоксипин, антиоксидантным, антигипоксическим, противоишемическим и стимулирующим регенерацию действием. Выявленное нами на примере воспалительного процесса в глазу, вызванного ожоговой травмой, противовоспалительное, противоишемическое и противоязвенное действие инстилляций глазных капель Мексидол 2% свидетельствует о перспективности применения их для лечения различных заболеваний глаза.

Литература

1. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения Мексидола при гипоксии (обзор) // Мед. альманах. 2009. № 4. С. 193–197.
2. Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Макашова Н.В. и др. Антиоксидантная активность гистохрома и некоторых других лекарств, используемых в офтальмологии // Вестн. офтальм. 1999. № 4. С. 22–24.

3. Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Влияние производных 3-оксипиридина на центральную нервную систему // Бюлл. эксп. биол. и мед. 1986. № 3. С. 325–327.
4. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. № 1. С. 2–12.
5. Галенко-Ярошевский В.П., Багметова Е.Н., Фильчукова И.А. и др. Антигипоксическое и антинекротическое действие Мексидола при ишемии кожи // Бюлл. эксп. биол. мед. 2005. Т. 139, № 2. С. 170–174.
6. Гацура В.В., Пичугин В.В., Сернов Л.Н. и др. Противоишемический кардиопротекторный эффект мексидола // Кардиология. 1996. № 11. С. 59–63.
7. Глуценко И.А., Глуценко А.В., Глуценко О.И. Средство для профилактики и лечения офтальмологических заболеваний: Патент РФ № 2359658.
8. Гулидова О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И. и др. Изменение антиокислительной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз // Бюлл. экспер. биол. мед. 1999. Т. 128, № 11. С. 571–574.
9. Гундорова Р.А., Алексеева И.Б., Багатурия И.Ю. и др. Принципы оказания специализированной помощи при urgentных состояниях в офтальмотравматологии // Рос. офтальмол. журн. 2012. Т. 5, № 1. С. 93–98.
10. Давыдова Н.Г., Коломойцева Е.М., Цапченко И.В. Результаты применения препарата Мексидол в составе комплексной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой // Рос. офтальмол. журн. 2012. Т. 5, № 3. С. 19–24.
11. Егоров А.Е., Касимов Э.М., Обруч Б.В. Применение Мексидола у больных с оптическими нейропатиями // Клини. офтальмол. 2002. № 2. С. 81–83.
12. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко Н.Д. и др. Мексидол в комплексном лечении глаукомы // Клини. офтальмол. 2011. Т. 2, № 3. С. 107–111.
13. Егоров Е.А., Обруч Б.В., Олейник А.И. и др. Применение препарата Мексидол у больных дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза // Клини. офтальмол. 2009. № 4. С. 145–148.
14. Жинко Ю.Н. Применение перевязочных материалов с мексидолом, иммобилизованным методом текстильной печати, для лечения гнойных ран: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1999.
15. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопр. мед. хим. 2001. № 3. С. 288–300.
16. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестн. РАМН. 1999. № 3. С. 18–25.
17. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева Г.Н. и др. Особенности антигипоксического действия Мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен // Хим. фарм. журнал. 1990. № 8. С. 9–11.
18. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. О сигнальной и субстратной роли янтарной кислоты при гипоксии // IV Рос. конф. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. 2005. С. 12–14.
19. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И. Применение антиоксиданта Мексидол в комплексной терапии язвенных и дистрофических поражений роговицы // Рефр. хир. офтальмол. 2010. Т. 10, № 4. С. 3–6.
20. Макаров П.В., Титкова С.М., Ануров М.В. и др. Изучение состояния местной антиоксидантной системы глаза при экспериментальной ожоговой травме роговицы и перспективы фармакологической коррекции ее показателей // Вестник офтальмологии. 2005. № 6. С. 40–43.
21. Мальшев В.Е., Сальникова О.И. Опыт применения препарата Мексидол в комплексном амбулаторном лечении заболеваний глаз дегенеративно-дистрофического происхождения // Бюлл. эксп. биол. мед. 2006. Приложение 1. С. 55–57.
22. Марачева Н.М., Панова И.Е., Графова Т.В. Клиническая эффективность препарата Мексидол в комплексном лечении

- острого посттравматического увеита и его влияние на показатели локальной гемодинамики у пациентов с проникающим ранением глазного яблока // Рос. офтальмол. журн. 2012. Т. 5, № 1. С. 51–56.
23. Момот А.П., Мамаев А.Н., Баркаган З.С. и др. Метод определения плазминогена и его диагностическое значение // Пробл. гематол. 1999. № 1. С. 17–20.
24. Новиков В.Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О. и др. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина // Вестн. Смоленской гос. мед. акад. 2004. № 1. С. 15–26.
25. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Егорова Е.А. М.: Литтерра. 2006. 954 С.
26. Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. Кондрашовой М.Н. Пущино: Наука. 1996. 236 С.
27. Травкин А.Г., Шульгина Н.А. Сравнительная оценка оксидантной и антиоксидантной системы крови у кроликов с щелочными ожогами глаз при лечении антиоксидантами // Вестн. офтальм. 2004. № 5. С. 26–28.
28. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Павленко Т.А. и др. Антиоксидантные свойства глазных капель Мексидола и влияние их местного применения на заживление эпителиальной раны роговицы в эксперименте // Рос. офтальмол. журн. 2012. Т. 5, № 1. С. 88–91.
29. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Павленко Т.А. и др. Сравнительное экспериментальное исследование влияния глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (Мексидола и Эмоксипина) на локальные метаболические процессы и заживление ожоговой раны глаза кролика различной локализации. Сообщение 1. Рана центральной области роговицы // Рос. офтальмол. журн. 2013. Т. 6, № 1. С. 81–85.
30. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluid // Annal. Biochem. 1982. V. 126. P. 131–138.

A Comparative Experimental Study of the Effect of 3-Oxypyridine Derivatives (Mexidol and Emoxipin) in Eyedrops on Local Metabolism and Healing of Alkali Burn Wounds of Various Localizations in Rabbit Eyes. Report 2: Afterburn Conjunctival Ischemia

N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, T.A. Pavlenko, O.E. Serebryakova, A.V. Grigoryev, A.A. Zabozaev, M.V. Pavlova

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
nchesnokova2012@yandex.ru

The paper's objective was to estimate the possible effect of Emoxipin and Mexidol in eyedrops on the healing of conjunctival ischemia after the alkali burn and on certain pathogenetic chains of burn wound healing process. We determined antioxidant activity, plasminogen and NO metabolite levels in the tear. Severe alkali burns of cornea and conjunctiva (with a dozed area of $\varnothing 10$ mm) were inflicted on both eyes of rabbits. Mexidol and Emoxipin eyedrops were instilled 3 times per day for 28 days after the burn. Controls received phosphate buffer instillations. Clinical manifestations of the eye burn, antioxidant activity in the tear, plasminogen and nitrate/nitrite levels of the tear were estimated on days 1, 3, 7, 14, 21 and 28 after the burn. Topical Mexidol was shown to affect the restoration of microcirculation in the ischemic area in conjunctiva after the burn more favorably than Emoxipin. Mexidol administration significantly increased antioxidant activity, plasminogen and NO metabolite levels in tear fluid. Emoxipin had no such effects. So, Mexidol ensures a pronounced antiischemic and antihypoxic effect and favours the conjunctival wound healing after the alkali burn due to its capacity to increase local antioxidant activity and to strengthen local proteolysis and NO production on the first days after the trauma.

Key words: Mexidol, Emoxipin, tear, antioxidants, antioxidant activity, plasminogen, NO metabolites, eye burn.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:94–99

МЕКСИДОЛ®

Возрождая
**ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ**

**Антиоксидант и антигипоксанта
прямого энергизирующего действия
с широким спектром
фармакологических эффектов**

Области применения Мексидола®:

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

•открытоугольная глаукома

НЕВРОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

КАРДИОЛОГИЯ

ПСИХИАТРИЯ

НАРКОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ



В клинической практике с 1996 года

www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru



Применение препарата Офтоципро в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза

А.Э. Абдулаева, А.Н. Амиров, Ф.Р. Сайфуллина

ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань

Эффективность, переносимость и безопасность 0,3% глазной мази Офтоципро в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отдела глаза прослежена у 60 пациентов (76 глаз). Обследование включало сбор жалоб и анамнеза, визометрию, биомикроскопию, бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы. Клиническими наблюдениями установлено, что положительный терапевтический эффект достигнут у 96,05% (73 глаза) пациентов, из них выздоровление отмечено в 68,4% (52 глаза), улучшение — в 27,6% (21 глаз), отсутствие эффекта зафиксировано в 3,9% (3 глаза) случаев. Таким образом, 0,3% глазная мазь Офтоципро является эффективным и безопасным препаратом для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отдела глаза.

Ключевые слова: Офтоципро, блефароконъюнктивит, травматический кератит.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:101–103

Поверхность глаза, находясь в постоянном контакте с внешней средой, часто вовлекается в различные патологические состояния, треть из которых связана с инфекциями. Заболеваемость конъюнктивитами, кератитами и блефаритами постоянно растет, что связано с ухудшением экологии, увеличением количества лиц, пользующихся контактными линзами, широким распространением компьютерной техники. В общей структуре инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отдела глаза лидирующую позицию занимают конъюнктивиты (66,7%), на втором месте — блефариты (22,3%). Кератиты встречаются не более чем в 5% случаев.

По данным Ю.Ф. Майчука, на воспалительную патологию глаз приходится 40–60% амбулаторного приема, до 50% стационарных больных, 80% временной нетрудоспособности по глазным заболеваниям. До 10–30% случаев слепоты являются исходом воспалительных заболеваний глаз [4]. Тяжелые язвенные заболевания роговицы в 20% случаев заканчиваются энуклеацией или эквисцерацией глазного яблока [2].

Наиболее частыми возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний переднего

отдела глаза являются пневмококк (23,6%) и стафилококк (22,6%). Достаточно часто выделяется синегнойная палочка (17,6%), несколько реже — гонококк (6%). В 15,7% имеет место микстинфекция. Нередко инфекционно-воспалительные заболевания переднего отдела глаза вызываются атипичными микроорганизмами, в частности, хламидиями (по данным разных авторов, 10–30% всех случаев конъюнктивитов). Причиной могут быть также вирусы (аденовирус, вирус герпеса и др.) и грибы [3].

Следует отметить, что с каждым годом растет распространенность штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам, в том числе полирезистентных. Поэтому продолжается поиск новых лекарственных средств, обладающих широким антимикробным действием.

Фторхинолоны — антибактериальные препараты, известные в офтальмологии с начала 1990-х годов, доказавшие свою эффективность в лечении и профилактике глазных инфекций, постоянно совершенствуются. Фторхинолоны не только убивают микробы, но и ингибируют их рост в течение 2–6 часов после воздействия. Этот эффект называют постантибиотическим. Препараты применяют для

лечения инфекционных заболеваний конъюнктивы, век и слезных органов, а также трахомы и паратрахомы [1].

К производным фторхинолона относится отечественный препарат Офтоципро. Препарат Офтоципро (ципрофлоксацин) — 0,3% глазная мазь, являющаяся противомикробным средством широкого спектра действия, оказывает бактерицидное влияние на грамотрицательные организмы в период покоя и деления, на грамположительные микроорганизмы в период деления.

В связи с вышеизложенным, **ЦЕЛЬЮ** исследования являлась оценка эффективности, переносимости и безопасности препарата Офтоципро в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отдела глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 пациентов (76 глаз) в возрасте от 18 до 56 лет, которых разделили на 3 группы. В 1-ю группу включены 16 пациентов (32 глаза) с блефароконъюнктивитом, во 2-ю группу — 34 пациента (34 глаза) с поверхностным травматическим кератитом, в 3-ю группу — 10 пациентов (10 глаз) с глубоким травматическим кератитом.

Критерии включения в исследование были следующими:

1) пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с инфекционно-воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза;

2) пациенты, не принимавшие ранее препараты фторхинолонового ряда;

3) пациенты, способные соблюдать режим терапии и выполнять все рекомендации лечащего врача.

Критерии исключения из исследования были следующими:

1) лица, включенные в другие исследования;

2) беременные, кормящие грудью, несовершеннолетние дети.

Обследование больных включало сбор жалоб и анамнеза, визометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, а также бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы и посев отделяемого на определение чувствительности к антибиотикам. Оценивалась также динамика жалоб пациента на дискомфорт, чувство инородного тела, слезотечение, покраснение глаза.

Офтоципро принимали по схеме: полоску мази длиной 1–1,5 см закладывали за нижнее веко пораженного глаза 3 раза в день 2 дня, затем 2 раза в день 5 дней. Эффективность лечения определяли по проценту выздоровевших больных, по срокам исчезновения воспалительных явлений и средней продолжительности лечения.

Длительность наблюдения составила 30 дней. Обследование пациентов проводили до лечения, а также через 3, 7, 14, 30 дней после его окончания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании мазков с конъюнктивы (60 глаз) у наблюдаемых пациентов в 61,66% (37 глаз) случаев обнаружена патогенная микрофлора, а в 38,3% случаев — отсутствие роста на микрофлору. Отсутствие роста на микрофлору объясняется антибактериальной терапией, которую пациенты получили до обращения в стационар.

Применение препарата Офтоципро показало, что он обладает хорошей переносимостью, у большинства больных не отмечено его побочного действия.

В 1-й группе, у пациентов с блефароконъюнктивитом, на 3-й день лечения отмечено уменьшение воспалительных явлений, а также ослабление чувства инородного тела, гиперемии конъюнктивы век. На 7-й день лечения выявлено незначительное количество отделяемого из конъюнктивы. Полный регресс признаков воспаления у обследованных пациентов отмечался на 14-й день наблюдения. Средние сроки купирования активного воспалительного процесса составили $13,9 \pm 0,3$ суток. Одному пациенту (2 глаза) в связи с отсутствием клинического эффекта и по результатам бактериологического анализа откорректировано лечение, назначена другая группа препаратов.

Во 2-й группе, у пациентов с поверхностным травматическим кератитом, регресс признаков воспаления начинался со 2-го дня и проявлялся уменьшением светобоязни, слезотечения. На 3-и сутки у 24 пациентов (24 глаза) отмечалась резорбция поверхностных инфильтратов и эпителизация, а у 10 пациентов (10 глаз) — на 7-е сутки. В среднем процессы эпителизации и резорбции инфильтратов составили 4,2 дня.

В 3-й группе, у пациентов с глубоким травматическим кератитом, на 4-е сутки наблюдалось уменьшение светобоязни, слезотечения и инфильтрации роговицы. Полная резорбция инфильтрата роговицы у 9 пациентов (9 глаз) наступала в среднем на $10,1 \pm 0,3$ суток. Одному пациенту (один глаз) в связи с отсутствием клинического эффекта и по результатам бактериологического анализа откорректировано лечение, назначена другая группа препаратов.

В целом клиническими наблюдениями установлено, что при назначении препарата Офтоципро отмечен положительный терапевтический эффект у 96,05% (73 глаза) пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза, из них выздоровление наступило у 68,4% (52 глаза) пациентов, улучшение — у 27,6% (21 глаз), отсутствие эффекта отмечено лишь у 3,9% (3 глаза) пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глазная мазь Офтоципро 0,3% является эффективным и безопасным препаратом для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, который позволяет снизить частоту

осложнений и госпитализаций при инфекционных заболеваниях глаза. Препарат может быть рекомендован к широкому применению при инфекционно-воспалительных заболеваниях переднего отдела глаза.

Литература

1. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций // Клиническая офтальмология. 2008. Т. 9, № 1. С. 28–30.
2. Бобкова Т.Г., Маурер Н.В. Структура язвенных поражений роговицы, их диагностика и лечение по данным 3 ВХО ГУЗ КОКОБ за 3 года // Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. научн. трудов. М. 2008. С. 279–282.
3. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1, № 3. С. 18–25.
4. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз // Русский офтальмологический журнал. 2000. № 1. С. 13–17.

Using Oftocipro in the Treatment of Infectious and Inflammatory Diseases of the Anterior Segment of the Eye

A.E. Abdulaeva, A.N. Amiriov, F.R. Sajfullina

Kazan State Medical Academy, Russia
abd@inbox.ru

Efficacy, tolerability and safety of 0.3% ophthalmic ointment Oftocipro in treatment of infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye was followed on 60 patients (76 eyes). The survey included the collection of complaints and medical history, visometry, biomicroscopy of the anterior segment of the eye, and bacteriological examination of the smear taken from conjunctiva. Clinical observations revealed that Oftocipro was therapeutically effective in 96.05% (73 eyes) of patients with infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. Full recovery was observed in 68.4% of the patients (52 eyes); 27.6% (21 eyes) noted an improvement and no effect was observed in only 3.9% (3 eyes) patients. So, 0.3% ophthalmic ointment Oftocipro can be recommended as an effective and safe drug for the treatment of infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye.

Key words: oftotsipro, Blepharoconjunctivitis, traumatic keratitis.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:101–103

Счастье в глазах человека должно сиять каждый день

Эффективное лечение инфекционных заболеваний глаз.

Офтоципро

мазь глазная



- Двойной механизм действия глазной мази Офтоципро: нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий;
- Высокая биодоступность действующего вещества за счет микроструктуры (размер частиц действующего вещества 8 микрон) обеспечивает высокий уровень комфорта для глаз;
- Хорошие адгезивные свойства обеспечивают длительный защитный лечебный слой на пораженной области слизистой оболочки и надежный противомикробный эффект;
- Мазевая основа наряду с отсутствием раздражающего действия предусматривает хорошую распределяющую способность и достаточную гидрофильность.



Биомеханические и биохимические особенности корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме

Л.А. Светикова, Е.Н. Иомдина, О.А. Киселева

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

Анализ современной литературы показывает, что корнеосклеральная капсула пациентов с ПОУГ является более жесткой и плотной, менее проницаемой, что связано с избыточным накоплением экстрацеллюлярного матрикса, в первую очередь, с накоплением коллагена, деградация которого затруднена из-за нарушенного метаболизма фиброзной оболочки глаза и формирования избыточных поперечных связей в коллагеновых структурах. Выявление неизвестных ранее биомеханических и биохимических особенностей соединительнотканых структур глаза при глаукоме создает основу для разработки новых перспективных подходов к лечению этого заболевания.

Ключевые слова: глаукома, биомеханика, роговица, склера, коллаген.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2:105–112

В настоящее время глаукома занимает второе место в мире среди причин слепоты [39]. По прогнозам специалистов к 2020 г. число пациентов с глаукомой, слепых на оба глаза, возрастет и достигнет 11,1 млн [37, 85, 86]. Несмотря на высокую медико-социальную значимость этого грозного заболевания и постоянные усилия ученых и клиницистов всего мира, направленные на поиск его причин, этиология и патогенез глаукомного поражения по-прежнему до конца не изучены, что тормозит создание новых эффективных методов его профилактики и лечения.

Глаукома и биомеханика корнеосклеральной капсулы глаза. Согласно общепринятой точке зрения, первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к мультифакторным заболеваниям с пороговым эффектом и возникает в тех случаях, когда совокупность неблагоприятных факторов превысит некоторый порог, за которым включаются патофизиологические механизмы болезни [42]. Понятие «первичная открытоугольная глаукома» объединяет большую группу заболеваний глаз с различной этиологией, характерным признаком которых является повышение внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного для зрительного нерва уровня. Толерантным считается уровень ВГД, который пред-

положительно обеспечит больному наименьшие темпы прогрессирования глаукомы на срок ожидаемой продолжительности его жизни [12, 16].

Известно, что в определение толерантного ВГД существенные коррективы вносят биомеханические свойства корнеосклеральной капсулы, которые, как предполагают, помимо основных диагностических критериев прогрессирования глаукомы — отрицательной динамики зрительных функций и состояния диска зрительного нерва (ДЗН), могут быть дополнительным показателем, характеризующим течение ПОУГ [8, 9, 29]. Более того, согласно современным представлениям, нарушение структурных и биомеханических свойств склеры в области ДЗН и корнеосклеральной оболочки глаза в целом может играть существенную роль в патогенезе ПОУГ [3, 6, 9, 10, 13, 28, 29, 33, 34, 36, 44, 50, 60, 77, 91].

Предполагают, что развитие ПОУГ сопровождается патологическим ускорением естественных геронтологических процессов изменения эластичности и упругости оболочек глаза. В свою очередь повышение ригидности склеры, при отсутствии устойчивой нормализации ВГД, может predispose к прогрессированию глаукомного процесса [35, 36, 41, 45, 47].

Действительно, эксперименты показывают, что изменение биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы взаимосвязано с изменением ВГД. Так, на основании данных, полученных с помощью спектральной интерферометрии при обследовании обезьян с индуцированной ПОУГ, создана 3D модель склеры [66], которая позволила выявить увеличение жесткости склеральной ткани при длительном подъеме ВГД. Эксперимент, проведенный на глазах свиней, также показал увеличение жесткости перепапиллярной склеры и решетчатой пластины (РП) при повышении ВГД [95].

I. Sigal и соавт. [91], изучая биомеханические свойства ДЗН путем моделирования, определили, что деформация РП зависит больше от прочности и толщины склеры, а также диаметра склерального канала, чем от прочности РП и формы экскавации. В дальнейших работах, анализируя характер изменений ДЗН в ответ на повышение ВГД, авторы оценили около 20 биомеханических параметров, из которых выделили 5 наиболее важных: упругость склеры, радиус глазного яблока, упругость решетчатой мембраны, ВГД, толщина склеры. При вводе этих параметров в созданную ими биомеханическую модель удалось показать, что воздействие ВГД на ДЗН опосредовано изменением биомеханических свойств склеры.

M. Girard и J. Downs также полагают, что биомеханические свойства склеры в области заднего полюса играют определенную роль в патогенезе глаукомы. При продолжительном подъеме ВГД происходит увеличение жесткости склеры, при этом, как считают авторы, повышается устойчивость ДЗН к губительному действию давления [66]. В эксперименте, проведенном I. Thornton и соавт., также выявлено увеличение жесткости склеры, в частности, ее перепапиллярной зоны и РП, при длительном воздействии повышенного ВГД. При этом кросслинкинг этой зоны уменьшает деформацию РП, что в дальнейшем, по мнению авторов данного исследования, может стать новым направлением нейропротекторной терапии [95]. Однако необходимо отметить, что геометрия и структура корнеосклеральной оболочки могут влиять на колебания ВГД. Эксперименты, проведенные на выделенных свиных глазах, заполненных одинаковым объемом жидкости, показали, что искусственное повышение жесткости роговицы путем кросслинкинга соответствует большим цифрам ВГД [77].

C. Johnson на основе исследований с использованием выделенной роговицы кадаверных глаз показал, что более эластичная роговица способна предотвратить колебания ВГД, вызываемые резкими изменениями объема [69]. В то же время повышенная жесткость корнеосклеральной капсулы снижает ее демпфирующую способность (особенно в области РП и ДЗН) при скачках ВГД, свойственных течению данного заболевания [77, 92, 93].

Таким образом, с одной стороны, эксперименты демонстрируют увеличение жесткости склераль-

ной ткани при повышении ВГД, с другой стороны, искусственное повышение жесткости корнеосклеральной оболочки с помощью кросслинкинга способствует уменьшению эластичности и прогиба РП и снижению демпфирующих свойств корнеосклеральной оболочки в целом.

Как известно, существуют две основные теории патогенеза глаукомной оптической нейропатии, т.е. нейродегенерации ганглиозных нейронов сетчатки, — механическая и ишемическая [41]. Исходя из этого, увеличение ригидности фиброзной капсулы, снижающее демпфирующие свойства оболочки, способствует повреждающему воздействию колебаний ВГД на волокна зрительного нерва и никак не может, на наш взгляд, быть компонентом нейропротекторной терапии.

С помощью метода атомно-силовой микроскопии был измерен модуль упругости юстаканаликулярной ткани глаз пациентов с ПОУГ и здоровых лиц. Обнаружено, что в глаукоматозных глазах модуль упругости этой ткани выше, чем в норме. С помощью математического моделирования, где юстаканаликулярная ткань представлена как гибкая мембрана с порами, выявлена прямая зависимость между увеличением модуля упругости и ухудшением проницаемости этой структуры [75]. Таким образом, у пациентов с глаукомой нарушенный отток внутриглазной жидкости может быть вызван повышенной жесткостью юстаканаликулярной ткани [71].

Теоретические умозаключения, результаты математического моделирования, данные, полученные на энуклеированных глазах и на экспериментальных моделях глаукомы (в том числе, на обезьянах), свидетельствуют о наличии тесной связи между структурно-биомеханическими свойствами трабекулярной ткани, решетчатой пластины и собственно склеры, а также об изменении свойств этих структур в процессе развития глаукомного процесса [10, 45, 58, 75, 91, 92, 99].

Описанные выше факты изменения состояния корнеосклеральной оболочки при повышении ВГД, кроссликинге, прогрессировании ПОУГ получены в ходе моделирования, либо в экспериментальных исследованиях. В то же время возможности прямой оценки ее биомеханических свойств *in vivo* в настоящее время весьма ограничены.

Одним из исследований такого рода является проведение лазерной интерферометрии и пневмотонометрии у пациентов с ПОУГ, которое позволило установить снижение амплитуды ВГД и пульсации глазного дна, связанных с сердечным циклом, что косвенно подтверждает увеличение жесткости корнеосклеральной капсулы при развитии заболевания и в то же время свидетельствует о возможном неблагоприятном воздействии данного фактора на гемодинамику глаукомных глаз [68]. Это совпадает с мнением В.В. Страхова, который полагает,

что развитие глаукомного процесса начинается с нарушения обмена соединительной ткани глаза, затем изменяется гидродинамика, растет ВГД, и только потом ухудшаются показатели гемодинамики, при этом изменениям подвержены не только магистральные сосуды, но микроциркуляторное русло [50].

Для характеристики механических свойств корнеосклеральной оболочки давно используют коэффициент, связывающий изменение ВГД с соответствующим ему изменением объема глазного яблока, который принято называть коэффициентом ригидности (КР) глаза. КР вычисляется по уравнениям J. Friedenwald [62]. Именно этот показатель лег в основу метода тонографии. По расчетам J. Friedenwald, величина КР примерно постоянна в популяции, составляя для людей среднего возраста при любом ВГД выше 5 мм рт. ст. 0,021 мм рт.ст./мкл. Эти данные совпадают с полученными В.В. Страховым и В.В. Алексеевым значениями $KP=0,0214\pm0,0005$ для здоровых глаз [49]. По другим данным КР в диапазоне физиологических значений ВГД в среднем составляет для нормального глаза 0,0126 мм рт.ст./мкл, достоверно увеличиваясь с возрастом [84]. Однако многие авторы считают, что КР не остается постоянной величиной и существенно зависит от уровня ВГД [43].

В клинической практике КР рассчитывается с помощью дифференциальной тонометрии и эластотонометрии, в первую очередь для того, чтобы определить величину истинного ВГД. В России также применяется методика эластотонометрии по Филатову — Кальфа, позволяющая определить КР, но из-за сложности ее выполнения и неоднозначности интерпретации результатов она используется достаточно редко.

В.В. Страхов и В.В. Алексеев [49] предложили метод динамической ригидометрии, использующий коэффициент E_0 , величина которого не зависит от уровня ВГД и позволяет получить прижизненное представление о совокупности свойств склеры: упругости, растяжимости, остаточной деформации, объединенных понятием ригидности. Зарегистрированное повышение уровня ригидности и снижение эластичности склеральной ткани при ПОУГ, значительно превосходящее инволюционные изменения уже в самом начале заболевания, авторы связывают со склеротическими и дегенеративными процессами в склеральной соединительной ткани, что, по их мнению, может иметь патогенетическое значение. По расчетам И.Н. Кошица, О.В. Светловой и соавт., КР здоровых и глаукомных глаз может отличаться в 3 раза [36, 44].

Еще в 70-е годы А.П. Нестеров определил, что интерпретация результатов исследования механических свойств корнеосклеральной оболочки глаза осложнена присущей ей упруго-вязкой реакцией на деформацию, т.е. изменением деформации в зависимости от времени воздействия [43]. Это обосновывает

необходимость динамического измерения ВГД и вязкоэластических свойств оболочек глаза.

Такую возможность предоставляет аппарат для оценки биомеханических свойств глаза *Ocular Response Analyzer* (ORA, Reichert, США), который в последние годы приобрел особую популярность. Исследования, проведенные с помощью ORA, показали значимость не только толщины роговицы, но и ее биомеханических показателей: корнеального гистерезиса (КГ) и фактора резистентности роговицы (ФРР) [1, 2, 32, 78, 79, 81, 82].

По сравнению с показателями здоровых людей, в группе пациентов с глаукомой среднее значение КГ оказалось значительно ниже, а разброс показателей — шире [9, 29, 59, 81, 89]. По данным А. Kotecha, ФРР описывает ВГД-независимую биомеханическую особенность роговицы, которая в норме увеличивается с ее толщиной и уменьшается с возрастом пациента [72].

На основании исследований, проведенных с использованием ORA, некоторые авторы высказали предположение, что низкое значение КГ является независимым фактором возникновения и прогрессирования глаукомного процесса [9, 29, 53, 83, 99]. По их мнению, низкое значение КГ является результатом «корнеального ремоделирования» при глаукомном процессе, а повышение ФРР наблюдается в результате снижения эластичности роговицы под воздействием повышенного ВГД. ФРР и КГ являются показателями кумулятивного эффекта эластичного и вязкого сопротивления, оказываемого деформируемой поверхностью роговицы под воздействием воздушной струи и отражают общую резистентность корнеосклеральной оболочки глаза [30, 40]. В частности, низкие показатели ФРР свидетельствуют о снижении, по сравнению с нормой, резистентности роговицы [40].

Результаты обследования пациентов с ПОУГ с помощью ORA убедительно показали, что биомеханические параметры корнеосклеральной оболочки глаза при ПОУГ отличаются от параметров, полученных при обследовании здоровых лиц аналогичных возрастных групп. Снижение КГ при ПОУГ (сравнение показателей проводилось при компенсированном ВГД) происходит параллельно с развитием патологических структурных изменений ДЗН, ухудшением полей зрения, что свидетельствует о специфичности и чувствительности этого показателя [9, 29].

При асимметрии глаукомного процесса КГ оказывается ниже на худшем глазу [9, 52]. Данный показатель, по-видимому, отражает биомеханические свойства не только роговицы, но и корнеосклеральной капсулы глаза в целом [30, 44]. Прямые измерения податливости переднеэкваatorialного отдела склеры глаукомных глаз с помощью тонометра Шиотца показали повышение жесткости склеры по мере развития ПОУГ [93].

Увеличение жесткости склеральной оболочки при прогрессировании ПОУГ также подтверждается исследованием акустической плотности склеры (АПС), проведенным по методике, разработанной Ф.Е. Фидманом и соавт. [51]. Оказалось, что АПС в области экватора и заднего полюса глаза (наряду с КР Фриденвальда и КГ) выше в эметропических глазах с глаукомой. Повышенную ригидность корнеосклеральной оболочки, обусловленную изменением свойств склеральной ткани, предлагается рассматривать как фактор риска развития глаукомы [3].

Таким образом, фактические данные, полученные при обследовании роговицы и склеры глаукомных больных, подтверждают патогенетический вклад нарушенной биомеханики корнеосклеральной оболочки глаза в развитие ПОУГ. Повышение жесткости и плотности соединительно-тканых структур глаза вызывает, в том числе, ухудшение оттока водянистой влаги через естественные дренажные пути, снижает проницаемость трабекулярной зоны, препятствует транссклеральному движению внутриглазной жидкости [71].

В целом обобщение результатов биомеханических исследований последних лет позволяет сделать вывод, что в процессе развития глаукомного поражения происходит изменение биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки, обуславливающее нарушение проницаемости трабекулярной ткани и снижение демпфирующих свойств наружной оболочки глаза, что способствует прогрессированию этого заболевания.

Биохимические особенности корнеосклеральной оболочки глаза при ПОУГ. Выявленные биомеханические изменения фиброзной капсулы глаза у пациентов с ПОУГ не укладываются, по-видимому, в рамки естественных геронтологических процессов, в их основе, очевидно, лежит нарушение метаболизма соединительнотканной оболочки. Выполненный Н.И. Затулиной и соавт. многофакторный клинический эксперимент с продолжительностью наблюдений в 15 лет [19–24] позволил разработать новую концепцию патогенеза ПОУГ. Результаты этих исследований свидетельствуют о нарастающей дезорганизации соединительнотканых элементов дренажной системы глаукомного глаза, что является причиной нарушения циркуляции внутриглазной жидкости. Сопротивление движению внутриглазной жидкости, а также другие биомеханические эффекты, вызванные нарушением соединительной ткани, связаны, главным образом, с экстраклеточным матриксом [144], основным структурным белком которого является коллаген.

Изучение микроциркуляторного русла хориоидеи, сетчатки, зрительного нерва показало, что изменения сосудов вторичны по отношению к патологии соединительной ткани [14, 23]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что начальным звеном в патогенезе ПОУГ является нарастающая дезорганизация, деструкция соединительной ткани,

как переднего, так и заднего отрезков глаза, что в последующем было подтверждено результатами изучения интегрального показателя начальной стадии глаукомы по клиническим признакам.

Как известно, соединительная ткань состоит из клеток, волокнистых (фибриллярных) образований и основного вещества. Экстраклеточный матрикс (ЭЦМ) представлен коллагеновыми структурами, гликопротеидами, протеогликанами, гликозаминогликанами (ГАГ), а также неколлаженовыми структурными белками — фибронектином, ламинином и др. Состояние ЭЦМ и в первую очередь коллагеновых структур склеры при глаукоме пока изучено недостаточно и отражено лишь в единичных публикациях. Так, Л.Д. Андреева обнаружила, что при далекозашедшей стадии глаукомы в склере выявляются признаки мукоидного набухания, т.е. увеличение количества свободных (несвязанных с белком) ГАГ [5, 6]. Л.Г. Сеннова определила, что в начальной стадии глаукомы изменения ЭЦМ склеры носят очаговый характер, они аналогичны физиологическому старению, но являются более глубокими: зоны отека, распада волокон чередуются с зонами склероза. По мере прогрессирования процесса усиливается дезорганизация коллагена: разволокнение, истончение отдельных пучков, отек и диссоциация; накапливаются ГАГ, увеличивается количество дегенеративно измененных клеток [46]. В то же время при естественном старении отмечается утолщение трабекулы (в 2–3 раза) главным образом в результате накопления спиралевидного коллагена, увеличивается количество базального материала, уменьшается количество протеогликанов [11].

Особое внимание при изучении глаукомной склеры следует уделять коллагеновым волокнам, поскольку именно они играют ведущую роль в осуществлении биомеханической функции этой ткани [25, 48, 61]. Известно, что многообразие соединительных тканей определяется тонкими различиями в аминокислотном составе разных типов коллагена, его ко- и посттрансляционной модификацией, способах укладки макромолекул в фибриллы и организацией фибрилл, взаимодействием фибрилл с другими химическими компонентами тканевого матрикса [25, 26].

В норме в склере выявляются коллагены I, VI и VIII типов с подавляющим преобладанием изоформы I типа [11, 70]. По данным иммуногистохимического исследования, у пациентов с ПОУГ в склере происходит накопление фибронектина, коллагена I и III типа [6, 17, 18]. Однако количественный аминокислотный анализ образцов склеры глаукомных глаз показал существенное повышение уровня коллагена I типа при отсутствии детектируемых количеств коллагена III типа [9, 31].

Для образования коллагеновых волокон достаточной прочности необходимо связывание включенных в состав агрегатов макромолекул

тропоколлагена с помощью системы внутри- и межмолекулярных поперечных связей. Лишь после завершения формирования этих ковалентных связей достигается стабилизация коллагеновых структур. Образование поперечных связей осуществляется двумя путями — ферментативным и неферментативным (гликация) [27]. Ферментативный путь характеризуется тем, что с участием медьсодержащего фермента лизилоксидазы происходит окисление α -аминогрупп N- и C-терминальных остатков лизина и гидроксизина с образованием основания Шиффа (группировка $-C=N-$). Эти незрелые сшивки встречаются в молодой соединительной ткани. В дальнейшем эта группировка реагирует с остатком гистидина с образованием производного гистидино-гидроксизинонорлейцина — так формируются зрелые сшивки. После образования зрелых сшивок коллаген становится нерастворимым в воде и кислотах. Неферментативный путь (гликация) играет ключевую роль в процессе старения организма. Полное описание всех химических реакций, приводящих к конечным продуктам гликации (advanced glycation end-products — AGEs) в настоящее время отсутствует. В коллагеносодержащих тканях увеличение сшивок, образованных путем гликации, наблюдается с возрастом и проявляется уменьшением проницаемости, увеличением жесткости и потерей эластичности ткани [55, 56].

Механические свойства соединительной ткани сильно зависят от концентрации поперечных сшивок, стабилизирующих ее структуру: в их отсутствии коллагеновая ткань была бы неспособна выдерживать физиологические нагрузки [48, 56, 57, 61].

Аналогичные изменения должны происходить и в корнеосклеральной оболочке. Так, ригидность глазного яблока, определенная в эксперименте на интактных глазах свиней, составляла $0,0047 \pm 0,0005$ мм рт. ст./мкл. В то же время в глазах, обработанных 1% раствором глицеральдегида (химическим агентом, увеличивающим количество поперечных сшивок), этот показатель возрос до $0,0063 \pm 0,0006$ мм рт. ст./мкл, а при обработке 4% раствором глицеральдегида — до $0,0071 \pm 0,0005$ мм рт. ст./мкл [77].

Самые последние исследования свидетельствуют о том, что прогрессирование ПОУГ приводит к формированию избыточных поперечных химических связей в коллагеновых структурах склеры, повышающих ее жесткость [8, 14, 15, 28, 31].

Эти данные получены с помощью термического анализа, который широко используется в настоящее время для оценки структурной стабильности коллагена в различных видах соединительной ткани. Термомеханическая стабильность коллагена, характеризующаяся температурой денатурации (эндотермическим температурным пиком T_m), существенно зависит от пост-трансляционной модификации макромолекул коллагена. Повышение T_m соответствует увеличению стабильности коллагенового волокна, вызванному образованием внутри- и межмолекулярных ковалентных

связей, а уменьшение энтальпии денатурации коллагена объясняется возрастанием более термостабильной фракции коллагена, сохраняющей конформацию тройной спирали при нагревании [26].

Рост поперечных сшивок в склере может быть вызван накоплением конечных продуктов гликации (КПГ), связанным с активацией процессов патологического старения тканей глаза при глаукоме. Резкое повышение содержания КПГ в ЭЦМ диска зрительного нерва, решетчатой мембране и сетчатке глаукомных глаз в последние годы описывалось в литературе [94]. Однако метод, позволяющий определить уровень КПГ, — флуоресцентный анализ — демонстрирует одинаковый уровень флуоресценции образцов склеральной ткани здоровых пожилых людей и пациентов той же возрастной группы с разными стадиями ПОУГ, следовательно, одинаковый уровень КПГ [14]. Данных об увеличении активности лизилоксидазы и образовании поперечных сшивок ферментативным путем (не флуоресцируют) в литературе не приведено. Выявлено, что при глаукомном процессе в трабекулярной сети возрастает уровень трансглутаминазы и индукторов ее синтеза [64, 98]. Н.А. Данилов и соавт. [15] предполагают, что трансглутаминаза способствует образованию поперечных сшивок амидной природы между аминокислотными остатками глутамин и (гидрокси)лизина (не флуоресцируют). Подобные сшивки весьма устойчивы к нагреванию и должны оказывать влияние на рост T_m , однако вследствие своей аналогичности белковым пептидным связям полностью разлагаются при кислотном гидролизе, не позволяя выявить изменения при аминокислотном анализе.

Итак, в склере глаукомных глаз, как и в здоровых глазах, в основном присутствует коллаген I типа. По мере прогрессирования ПОУГ происходят увеличение его содержания и рост поперечной связанности коллагеновых структур, что лежит в основе увеличения жесткости и снижения проницаемости склеры. Увеличение концентрации коллагена и общего числа поперечных сшивок в сочетании с тем, что уровень возрастного сшивания коллагена в склере при глаукоме совпадает с характеристиками естественного старения, свидетельствует о специфическом патологическом изменении состояния основного компонента ЭЦМ склеры, что может являться существенным фактором патогенеза ПОУГ.

Известно, что синтез коллагена в тканях и его деградация матриксными металлопротеиназами (ММП) протекают одновременно, поддерживая динамическое равновесие матрикса. По-видимому, в ткани склеры при глаукоме происходят патологические изменения, связанные со сдвигом этого тонкого равновесия, в результате скорость деградации уменьшается по сравнению со скоростью синтеза, количество коллагена увеличивается, растет и T_m , повышается жесткость склеральной ткани. Существенное накопление склерального коллагена, возможно, обуслови-

вается повышением протеолитической устойчивости «сшитой» склеры к действию тканевых ММР.

ММР — это семейство кальций-, магний- и цинк-зависимых внеклеточных эндопротеиназ, разрушающих белки ЭЦМ [96]. J. Bradley в экспериментах на выделенных глазах человека установил, что при добавлении ММР-2, ММР-3, ММР-9 происходит увеличение проницаемости трабекулярной ткани на 160%, а при воздействии интерлейкином-1, повышающим активность всех типов ММР, проницаемость увеличивается на 140%, напротив, при обработке ТИМР-2 она снижается до 40% от исходного уровня [57]. М. Kowalski и соавт. утверждают, что ММР, являясь протеолитическими ферментами, участвуют в патогенезе глаукомы и имеют решающее значение в ее диагностике [73]. В литературе есть данные об изменении содержания ММР и их ингибиторов в тканях глаза пациентов с ПОУГ. Так, J. Seo и соавт. выявили, что в теноновой капсуле глаукомных глаз увеличивается содержание ММР 1 и 2, при этом, однако, ничего не говорится об уровне их ингибиторов [90]. S. Rönkkö и соавт. отметили повышение уровня ММР 1, разрушающей коллагены I, II, III, VII, VIII, X типа и желатин, а также ММР 3, разрушающей коллагены II, III, IV, V, IX, X, XI типа, желатин, фибронектин, ламинин в углу передней камеры больных ПОУГ. Однако уровень их основных ингибиторов, ТИМР-1 и ТИМР-3 тоже повышен [87]. Экспериментально доказано увеличение содержания ингибиторов ММР и индукторов их синтеза в водянистой влаге глаз с ПОУГ: образцы водянистой влаги таких больных снижали способность к деградации коллагена I *in vitro* [63, 80]. Поэтому причиной нарушения оттока у пациентов с ПОУГ может быть дисбаланс между активностью ММР и их ингибиторов [87]. В свою очередь G. Avila и соавт. отмечают, что у пациентов с ПОУГ снижена активность коллагеназ и их ингибиторов, что может стать причиной ухудшения оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть [54]. S. Xu и соавт. сообщают об увеличении ММР-2, ММР-9, ТИМР-1 и ТИМР-2 в решетчатой пластинке крыс с хронически повышенным ВГД [100].

Однозначного мнения о том, что же все-таки происходит с ММР и их тканевыми ингибиторами во влаге передней камеры и тканях глаз пациентов с ПОУГ, до настоящего времени нет. Ясно лишь одно: нарушен их баланс, в результате чего происходят накопление коллагеновых белков и уплотнение ЭЦМ соединительной ткани глазных структур.

В этой связи особый интерес представляет механизм действия аналогов простагландина, широко применяемых в клинике для лечения пациентов с ПОУГ. Препараты данной группы снижают ВГД, улучшая увеосклеральный отток водянистой влаги путем воздействия на различные подклассы простагландиновых рецепторов [39]. Латанопрол, травапрост и другие подобные препараты являются

аналогами простагландина F_{2α}, механизм их действия окончательно не определен, однако ряд исследований демонстрируют их роль в регуляции активности ММР [71]. Эксперименты, проведенные на клетках цилиарной мышцы человека, показывают, что их длительная обработка аналогами простагландина повышает активность про-ММР-1 на 254%, про-ММР-3 на 128% [76]. В других исследованиях выявлено повышение уровня ММР 1, 2, 3 и 9 классов в ткани цилиарной мышцы [97]. На глазах обезьян проведен интересный эксперимент: в один глаз закапывали аналоги простагландинов, второй служил контролем. Выявлено, что в опытных глазах уровень коллагена снизился на 45% по сравнению с контролем [88]. Конечно же, описанные эксперименты не доказывают прямую причинно-следственную связь между повышением уровня ММР и снижением ВГД, но они демонстрируют возможности местной терапии аналогами простагландинов в деградации ЭЦМ уплотненных дренажных путей для улучшения увеосклерального оттока [74].

Можно заключить, что корнеосклеральная капсула пациентов с ПОУГ является более жесткой и плотной, менее проницаемой. Это связано с избыточным накоплением ЭЦМ, в первую очередь с накоплением коллагена, деградация которого затруднена из-за нарушенного метаболизма и формирования избыточных поперечных связей в коллагеновых структурах. Выявление неизвестных ранее биомеханических и биохимических особенностей соединительнотканых структур глаза при глаукоме дает основание для поиска новых перспективных подходов к лечению этого заболевания.

Литература

1. Аветисов С. Э., Бубнова И. А., Антонов А. А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. 2008. № 5. С. 14–16.
2. Аветисов С. Э., Новиков И. А., Бубнова И. А. и др. Исследование биомеханических свойств роговицы с помощью двунаправленной апланации: новые подходы к трактовке результатов // Вестник офтальмологии. 2008. № 5. С. 22–24.
3. Аюбян А. И. Дифференциально-диагностические критерии диска зрительного нерва при глаукоме и миопии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
4. Аюбян А. И., Еричев В. П., Иомдина Е. Н. Ценность биомеханических параметров глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии // Глаукома. 2008. № 1. С. 9–14.
5. Андреева Л. Д., Бару Е. Ф. Ультраструктурные и гистохимические особенности склеры при глаукоме, сочетающейся с близорукостью // Вестник офтальмологии. 1988. № 3. С. 17–20.
6. Андреева Л. Д., Журавлева А. Н. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз // Российский офтальмол. журн. 2009. Т. 2. № 1. С. 4–9.
7. Андреева Л. Д., Розенфельд Е. Ф. Ультраструктурные и гистохимические особенности склеры при глаукоме // VI Всесоюзный съезд офтальмологов. М., 1985. Т. 2. С. 15–17.
8. Арутюнян Л. Л. Роль вязкоэластических свойств глаза в определении давления цели и оценке развития глаукоматозного процесса. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
9. Арутюнян Л. Л., Еричев В. П., Филиппова О. М., Аюбян А. И. Вязкоэластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2007. № 2. С. 14–20.
10. Бауэр С. М., Воронкова Е. Б. Механические аспекты развития глаукоматозной атрофии зрительного нерва // Биомеханика глаза. М., 2001. С. 59–61.
11. Вит В. В. Строение зрительной системы человека. Одесса, 2003.
12. Волков В. В. Глаукома открытоугольная. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. 352 с.

13. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе) // Глаукома. 2004. № 1. С. 57–68.
14. Данилов Н.А. Состояние коллагена в тканях глаза и его целенаправленная модификация. Дис. ... канд. хим. наук. М., 2011.
15. Данилов Н.А., Игнатова Н.Ю., Иомдина Е.Н. и др. Исследование склеры глаукомных глаз с помощью физико-химического анализа // Биофизика. 2011. Т. 56, № 3. С. 520–526.
16. Еричев В.П. Ранняя диагностика глаукомы: не существует простых и надежных решений // «Глаукома: проблемы и решения». Всерос. научно-практ. конф. М., 2004. С. 43–46.
17. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
18. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Андреева Л.Д. Метаболизм соединительной ткани в глаукомном процессе // IV Российский общенациональный офтальмол. форум. М., 2011. С. 285–290.
19. Затулина Н.И. Количественный анализ возрастных особенностей склеры человека // Офтальмол. журн. 1988. № 5. С. 300–303.
20. Затулина Н.И. Соединительная ткань в патогенезе ПОУГ // VI Все-союзный съезд офтальмологов. М., 1985. Т. 2. С. 26–28.
21. Затулина Н.И. Сравнительное морфологическое изучение дренажной системы глаза при физиологическом старении и первичной глаукоме // Морфологические основы клинич. и эксперим. офтальмологии. М., 1978. С. 17–18.
22. Затулина Н.И., Панормова Н.В., Сеннова Л.Г. Концепция патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // VII Съезд офтальмологов России. М., 2000. Ч. 1. С. 131.
23. Затулина Н.И., Панормова Н.В., Сеннова Л.Г., Мальцев В.В. Количественные биомеханические сдвиги в соединительной ткани заднего отрезка глазного яблока при глаукоме и атеросклерозе // Вестник офтальмологии. 1989. № 2. С. 37–41.
24. Затулина Н.И., Сеннова Л.Г. Об эластических волокнах дренажной системы глаза человека // Офтальмол. журн. 1983. № 8. С. 461–463.
25. Игнатова Н.Ю. Коллаген — основной белок соединительной ткани (обзор) // Эстетическая медицина. 2005. Т. VI, № 3. С. 247–256.
26. Игнатова Н.Ю. Термическая стабильность коллагена в соединительных тканях // Автореф. дис. ... докт. хим. наук. М., 2011.
27. Игнатова Н.Ю., Данилов Н.А., Лукин В.В. и др. Изменение термодинамических характеристик денатурации коллагена тканей глаз в результате неферментативной гликации // Вестник Московского Университета. Сер. 2. Химия. 2007. Т. 48, № 2. С. 75–79.
28. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатова Н.Ю. и др. Структурно-биомеханические особенности склеры у больных с разными стадиями ПОУГ // Российский общенациональный офтальмол. форум. М., 2008. С. 540–544.
29. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А. и др. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы // Рос. офтальмол. журн. 2009. № 3. С. 17–23.
30. Иомдина Е.Н., Игнатова Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биомеханика корнеосклеральной оболочки глаза при миопии и глаукоме: сходство и различия // Биомеханика глаза — 2009. М., 2009. С. 110–114.
31. Иомдина Е.Н., Игнатова Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. 2011. № 6. С. 10–14.
32. Катаргина Л.А., Гвоздюк Н.А., Еремина М.В. Биомеханические свойства роговицы при постувеальной глаукоме и увеитах // Российский общенациональный офтальмол. форум. М., 2008. С. 548–551.
33. Киселева О.А., Журавлева А.Н., Кантаржи Е.П., Халилов Ш.А. Роль наследственного фактора в развитии патологии соединительной ткани глаза при первичной открытоугольной глаукоме // V Российский общенациональный офтальмол. форум. М., 2012. С. 60–63.
34. Киселева О.А., Зуева М.В., Иомдина Е.Н. и др. Глаукома: некоторые фундаментальные аспекты // III Российский общенациональный офтальмол. форум. М., 2010. С. 326–330.
35. Козлов В.И., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. Анализ глазного пульса при изучении гемодинамики глаза у больных с открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. 1983. № 6. С. 5–8.
36. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Котляр К.Е. и др. Биомеханический анализ традиционных и современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома. 2005. № 1. С. 41–62.
37. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России // V Российский общенациональный офтальмол. форум. М., 2012. С. 797–798.
38. Национальное руководство по глаукоме / Под ред. Е.А.Егорова, Ю.С.Астахова, А.Г.Шуко. М., 2008. 134 С.
39. Национальное руководство по офтальмологии / Под ред. С.Э.Аветисова, Е.А.Егорова, Л.К.Мошовой, В.В.Нероева, Х.П.Тахиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 944 с.
40. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В. Новые возможности в оценке биомеханических свойств роговицы и измерении внутриглазного давления // Глаукома. 2006. № 1. С. 51–58.
41. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина. 1995, 255 с.
42. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. 83 с.
43. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Вопросы физиологии и патологии. М., 1974.
44. Светлова О.В., Балашиевич Л.И., Засеева М.В. и др. Физиологическая роль ригидности склеры в формировании уровня внутриглазного давления в норме и при глаукоме // Глаукома. 2010. № 1. С. 26–40.
45. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Старение оболочек глаза — возможное ключевое звено в патогенезе открытоугольной глаукомы // VII съезд офтальмол. России. М., 2000. Ч. 1. С. 193.
46. Сеннова Л.Г. Роль структурно-обменных изменений коллагеновых образований дренажной зоны глаза в патогенезе глаукомы // V Все-союзный съезд офтальмологов. М., 1979. Т. 2. С. 66–68.
47. Симановский А.И. Сравнительный анализ изменения биомеханических свойств склеры в процессе естественного старения и при развитии глаукоматозной патологии // Глаукома. 2005. № 4. С. 13–19.
48. Степанов В.М. Молекулярная биология. М., 1996.
49. Страхов В.В., Алексеев В.В. Динамическая ригидометрия // Вестник офтальмологии. 1995. Т. 111, № 1. С. 18–20.
50. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — все или ничего // Глаукома. 2009. № 2. С. 40–52.
51. Фридман Ф.Е., Кружкова Г.В., Тарумта Е.П. Способ прогнозирования периферической витреоретиальной дистрофии у детей. Патент РФ № 2055522. Бюл. изобр. 1996. № 7.
52. Anand A., De Moraes C., Teng C. et al. Hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. V. 51, N 12. P. 6514–6518.
53. Ang G.S., Bochmann F., Townend J., Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma // J. Glaucoma. 2008. V. 17, N 4. P. 259–262.
54. Avila G.G., Ginebra M., Hayakawa T. et al. Collagen metabolism in human aqueous humor from primary open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 1995. V. 113. P. 1319–1323.
55. Bailey A.J. Intermediate labile intermolecular cross-links in collagen fibrils // Biochim. Biophys. Acta. 1968. V. 160. P. 447–453.
56. Bailey A.J., Paul R.G., Knott L. Mechanism of maturation and ageing of collagen // Mech. Ag. Dev. 1998. V. 106. P. 1–56.
57. Bradley J.M.B., Vranka J., Colvis C.M. et al. Effect of matrix metalloproteinase activity on outflow in perfused human organ culture // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998. V. 39. P. 2649–2658.
58. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage // Prog. Retin. Eye Res. 2005. V. 24. P. 39–73.
59. Dupps W.J. Hysteresis: new mechanospeak for the ophthalmologist // J. Cataract. Refract. Surg. 2007. V. 33, N 9. P. 1499–1501.
60. Ethier C.R. Scleral biomechanics and glaucoma — a connection? // Can. J. Ophthalmol. 2006. V. 41. P. 9–12.
61. Fratzl P. Collagen. Structure and Mechanics. Potsdam. Springer. 2008. 506 p.
62. Friedenwald J.S. Contribution to the theory and practice of tonometry // Am. J. Ophthalmol. 1937. N 20. P. 985–1024.
63. Fuchshofer R., Welge-Luben U., Lufjen-Drecoll E. The effect of TGF-beta2 on human trabecular meshwork extracellular proteolytic system // Exp. Eye Res. 2003. V. 77, N 6. P. 757–765.
64. Gabell B.T., Kaufman P.L. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma // Progress in retinal and eye research. 2005. V. 24, N 5. P. 612–637.
65. Girard M.J.A., Downs J.C., Burgoyne C.F. et al. Scleral Biomechanics in Glaucoma // XIX Biennial ISER Meeting. Montreal. 2010. P. 155.
66. Girard M.J.A., Suh J.-K.F., Botlang M. et al. Biomechanical Changes in the Sclera of Monkey Eyes Exposed to Chronic IOP // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. V. 52, N 8. P. 5656–5669.
67. Gong H., Ruberti J., Overby D., Johnson M. A new view of the human trabecular meshwork using quick-freeze, deep-etch electron microscopy // Exp. Eye Res. 2002. V. 75. P. 347–358.
68. Hommer A., Fuchsjaeger-Mayrl G., Resch H. et al. Estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotonometer and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49. P. 4046–4050.
69. Johnson C.S., Mian S.I., Moroi S. et al. Role of corneal elasticity in damping of intraocular pressure // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. V. 48. P. 2540–2544.
70. Keeley F.W., Morin J. D., Vesely S. Characterization of Collagen from Normal Human Sclera // Exp. Eye Res. 1984. V. 39. P. 533–542.
71. Kim J.-W., Lindsey J.D., Wang N., Weinreb R.N. Increased Human Scleral Permeability with Prostaglandin Exposure // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42, N 7. P. 1514–1521.
72. Kotecha A., Elsheikh A., Roberts C. R. et al. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47, N 12. P. 5337–5347.
73. Kowalski M., Walczak A., Majsterek I. Matrix metalloproteinases (MMPs): modern molecular markers of open-angle glaucoma diagnosis and therapy // Postepy Hig. Med. Dosw. (online). 2008. V. 62. P. 582–592.

74. La Rosa F.A., Lee D.A. Collagen degradation in glaucoma: will it gain a therapeutic value? // *Current Opinion in Ophthalmology*. 2000. V. 11. P. 90–93.
75. Last J., Pan T., Ding Y. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2011. V. 52. P. 3051–3059.
76. Lindsey J.D., Kashiwagi K., Boyle D. et al. Prostaglandins increase proMMP-1 and proMMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells // *Curr. Eye Res.* 1996. V. 15. P. 869–875.
77. Liu J., He X. Corneal stiffness affects IOP elevation during rapid volume change in the eye // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2009. V. 50, N. 5. P. 2224–2229.
78. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer // *J. Cataract. Refract. Surg.* 2005. V. 31, N. 1. P. 156–162.
79. Luce D., Taylor D. Reichert ocular response analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP provides new indicators for corneal specialties and glaucoma management // *Reichert Ocular Response Analyzer*. White Paper. 2005.
80. Maata M., Tervahartiala T., Harju M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma // *J. Glaucoma*. 2005. V. 14. P. 64–69.
81. Mangouritsas G., Morphis G., Mourtzoukos S., Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes // *Acta Ophthalmol.* 2009. V. 87, N. 8. P. 901–905.
82. Martinez-de-la-Casa J.M., Garcia-Feijoo J., Fernandez-Vidal A. et al. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2006. V. 47, N. 10. P. 4410–4414.
83. Medeiros F.A., Weinreb R.N. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer // *J. Glaucoma*. 2006. V. 15, N. 5. P. 364–370.
84. Pallikaris I.G., Kymionis G.D., Ginis H.S. et al. Ocular rigidity in living human eyes // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2005. V. 46, N. 2. P. 409–414.
85. Prokofyeva E., Zrenner E. Epidemiology of Major Eye Diseases Leading to Blindness in Europe: A Literature Review // *Ophthalmic Res.* 2012. V. 47. P. 171–188.
86. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // *Br. J. Ophthalmol.* 2006. V. 90, N. 3. P. 262–267.
87. Rönkkö S., Rekonen P., Kaarniranta K. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007. V. 245. P. 697–704.
88. Sagara T., Gatton D.D., Lindsey J.D. et al. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway // *Arch. Ophthalmol.* 1999. V. 117. P. 794–801.
89. Schroeder B., Hager A., Kutschan A., Wiegand W. Measurement of viscoelastic corneal parameters (corneal hysteresis) in patients with primary open angle glaucoma // *Ophthalmologie*. 2008. V. 105, N. 10. P. 916–920.
90. Seo J.H., Park K.H., Kim Y.J. et al. Differences in the histopathology and matrix metalloproteinase expression in Tenon's tissue of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma // *Korean J. Ophthalmol.* 2008. V. 22, N. 1. P. 37–42.
91. Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R. Factors influencing optic nerve head biomechanics // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2005. V. 46, N. 11. P. 4189–4199.
92. Sullivan-Mee M. The role of ocular biomechanics in glaucoma management // *Rev. Optometry*. 2008. V. 15. P. 49–54.
93. Sullivan-Mee M., Pensyl D., Halverson K. et al. Anterior Scleral Rigidity in primary open-angle glaucoma // *ARVO*. 2010. Suppl. E. Poster 5548.
94. Tezel G., Luo C., Yang X. Accelerated Aging in Glaucoma: Immunohistochemical Assessment of Advanced Glycation End Products in the Human Retina and Optic Nerve Head // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2007. V. 48, N. 3. P. 1201–1211.
95. Thornton I.L., Dupps W.J., Roy A.S., Krueger R.R. Biomechanical Effects of Intraocular Pressure Elevation on Optic Nerve/Lamina Cribrosa before and after Peripapillary Scleral Collagen Cross-Linking // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2009. V. 50, N. 3. P. 1227–1233.
96. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.* 2003. V. 92, N. 8. P. 827–839.
97. Weinreb R.N., Kashiwagi K., Kashiwagi F. et al. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. V. 38. P. 2772–2780.
98. Welge-Lüssen U., May C.A. Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2 // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2000. V. 41, N. 8. P. 2229–2238.
99. Wells A.P., Garway-Heath D.F., Poostchi A. et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2008. V. 49, N. 8. P. 3262–3268.
100. Xu S.L., Gao Z.Z., Wang Y., Chen J. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitors on the scleral tissue of lamina cribrosa in rat with experimental chronic ocular hypertension // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009. V. 45, N. 3. P. 260–265.

Biomechanical and Biochemical Parameters of the Corneoscleral Capsule of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

L.A. Svetikova, E.N. Iomdina, O.A. Kiseleva

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

As shown by the analysis of modern literature, the corneoscleral capsule of patients with POAG is more rigid, dense and less permeable than the norm, which is due to excessive accumulation of extracellular matrix, primarily to the accumulation of collagen, whose degradation is difficult because of impaired metabolism of the fibrous eye shell and excessive cross linkage in collagen structures. The discovery of previously unknown biomechanical and biochemical properties of connective tissue eye structures in glaucoma provides a basis for the development of promising new approaches to the treatment of this disease.

Key words: glaucoma, biomechanics, cornea, sclera, collagen.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2:105–112