

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Клинические исследования
Экспериментально-лабораторные исследования
В помощь практическому врачу
Обзоры литературы
Информация о конференциях, выставках, курсах,
конкурсах, книжных новинках
История офтальмологии

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, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный.*
Основные результаты мультицентрового исследования
эпидемиологических особенностей первичной
открытоугольной глаукомы в Российской Федерации4

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский,
Е.А. Блюм, А.Ю. Брежнев, Е.Н. Волков, О.В. Гапонько,
В.В. Городничий, Д.А. Дорофеев, П.Ч. Завадский,
О.Г. Зверева, У.Р. Каримов, А.В. Кулик, А.В. Куроедов,
С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов,
Е.В. Молчанова, В.Ю. Огородникова, О.Н. Онуфрийчук,
С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, Т.А. Сиденко,
Т.Дж. Тажибаев, А.В. Шепелева.*
Клинико-эпидемиологическое исследование факторов
риска развития и прогрессирования глаукомы9
- В.В. Вальский, С.В. Саакян, Ю.И. Бородин.*
Осложнения после протонной лучевой терапии
меланом сосудистой оболочки глаза, их лечение
и профилактика 17
- А.С. Выдров, Е.Н. Комаровских.* Общая и первичная
заболеваемость возрастной катарактой
населения Амурской области..... 21
- Л. Гейсек, А.К. Степанов, Ж. Бэнешова, П. Немец,
Л. Рэймонт, Я. Эрнест, П. Розсивал.* Инфекционные
осложнения при интравитреальном введении
ингибиторов VEGF при лечении влажной формы
возрастной макулярной дегенерации 25
- А.В. Гуцин.* Возможности интерпретации характеристик
функционального состояния органа зрения..... 30
- О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, О.М. Филиппова,
Е.В. Балакирева.* Сравнительная оценка традиционного
и дифференцированного микроинвазивного подхода
к хирургическому лечению первичной
открытоугольной глаукомы 34
- Л.В. Коголева, М.А. Аракелян, А.М. Шамишинова,
Л.А. Катаргина.* Роль электроретинографии в оценке
и прогнозировании зрения при ретинопатии
недоношенных..... 40
- Дж.Н. Ловпаче, О.М. Калинина, О.М. Филиппова.*
Особенности ведения больных
с глаукомой в послеоперационном периоде 45
- В.В. Нероев, Е.П. Лантух, М.В. Зуева, И.В. Цапенко,
М.А. Фролов, М.В. Рябина, П.А. Гончар.*
Электроретинография у больных с неэкссудативной
возрастной макулярной дегенерацией 48
- В.В. Нероев, Н.Б. Мансурина, М.В. Зуева, В.С. Лысенко.*
Электроретинография в диагностике разных форм
диабетического макулярного отека 54

- В.В. Нероев, О.С. Слепова, М.В. Рябина,
Л.В. Карапетян.* Изменение содержания VEGF
в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с
влажной формой возрастной макулярной
дегенерации на фоне лечения препаратом
Луцентис 62
- В.В. Нероев, В.Э. Танковский, А.В. Григорьев,
О.Е. Серебрякова, Н.А. Уракова.* Влияние однократного
интравитреального введения бевацизумаба на остроту
зрения и агрегацию тромбоцитов у больных
с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита 67
- О.Г. Поздеева, О.Р. Дулыба.* Особенности кровотока
в сосудах глаза у пациентов с риск-формами
периферических хориоретинальных дистрофий..... 71
- В.В. Страхов, В.В. Алексеев, Н.В. Корчагин,
С.Ю. Казанова, Н.А. Воронин, Б.Х. Вали.* Влияние
комбинации «дорзопт и глаупрост» на гидродинамику
и гемодинамику глаза у пациентов с первичной
открытоугольной глаукомой..... 76
- Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова.* Исследование прямой
и содружественной аккомодации парных глаз
при различной клинической рефракции 81

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.А. Жданкина, Г.А. Кон, М.Б. Плотников, С.В. Логвинов.*
Нарушения синаптоархитектоники сетчатки
при развитии ретинопатии у крыс OXYS
и их коррекция антиоксидантами группы
экранированных фенолов 85

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Г.И. Дрожжина, Т.Б. Гайдамака, Е.В. Вансович.*
Случай комбинированного лечения осложненного
рецидивирующего герпетического кератита
с использованием кератоамнионтрансплантации..... 91
- Ю.П. Сотникова, А.М. Елусова, А.К. Дракон.*
Комбинированное местное применение гемазы
и гомеопатических препаратов при тромбозе
центральной вены сетчатки у пациента с острым
лейкозом (случай из практики)..... 94

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- И.В. Зольникова, А.В. Чудин, И.В. Егорова.*
Мультифокальные зрительные вызванные
потенциалы в диагностической практике 99
- Е.С. Сорожкина, О.С. Сирмайс.*
Роль иммунологических факторов в патогенезе
эндокринной офтальмопатии 106

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- V.V. Neroev, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny.*
The Main Results of a Multicenter Study of Epidemiological Features of Primary Open-Angle Glaucoma in the Russian Federation 4

CLINICAL STUDIES

- R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, A.S. Basinsky, E.A. Blum, A.Yu. Brezhnev, E.N. Volkov, O.V. Gaponko, V.V. Gorodnichy, D.A. Dorofeev, P.Ch. Zavadsky, O.G. Zvereva, U.R. Karimov, A.V. Kulik, A.V. Kuroedov, S.N. Lanin, D.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, V.Yu. Ogorodnikova, O.N. Onofrejchuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Rozhko, T.A. Sidenko, T.D. Tazhibaev, A.V. Shepeleva.* **A Clinical and Epidemiological Study of Risk Factors of Glaucoma Development and Progression**.... 9
- V.V. Valsky, S.V. Saakyan, Yu.I. Borodin.*
Complications after Proton Beam Irradiation Therapy of Uveal Melanoma: Treatment and Prophylaxis 17
- A.S. Vydrov, E.N. Komarovskikh.* **Overall and Primary Incidence of Age-Related Cataract in the Population of Amur Region** 21
- L. Hejsek, A. Stepanov, Zh. Benešova, P. Nemec, L. Rejmont, J. Ernest, P. Rozsival.* **Infectious Complications of Intravitreal AntiVEGF Therapy of the Wet Form of Age-Related Macular Degeneration** 25
- A.V. Gushchin.* **Possibilities of Interpretation of Functional Characteristics of the Eye** 30
- O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny, O.M. Filippova, E.V. Balakireva.* **A Comparative Assessment of the Traditional and the Differentiated Microinvasive Approach to Surgical Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma** 34
- L.V. Kogoleva, M.A. Arakelyan, A.M. Shamshinova, L.A. Katargina.* **The Role of Electroretinography in the Assessment and Prognosis of Vision Quality in Retinopathy of Prematurity**..... 40
- D.N. Lovpache, O.M. Kalinina, O.M. Filippova.* **Aspects of Management of Glaucoma Patients in the Postsurgical Period**..... 45
- V.V. Neroev, E.P. Lantukh, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, M.A. Frolov, M.V. Rjabina, P.A. Gonchar.* **Electroretinography in patients with nonexudative age-related macular degeneration** 48
- V.V. Neroev, N.B. Mansurina, M.V. Zueva, V.S. Lysenko.* **Electroretinography in the Diagnosis of Different Forms of Diabetic Macular Edema**..... 54

- V.V. Neroev, O.S. Slepova, M.V. Rjabina, L.V. Karapetyan.* **The Change of VEGF Content in the Tear Fluid and Blood Serum of Patients with the Wet Form of Age Macular Degeneration Treated by Lucentis** 62
- V.V. Neroev, V.E. Tankovsky, A.V. Grigoriev, O.E. Serebryakova, N.A. Urakova.* **The Changes of Visual Acuity and Platelet Aggregation in Patients with Retinal Vein Occlusion Accompanied by Angiitis after a Single Intravitreal Injection of Bevacizumab**..... 67
- O.G. Pozdeeva, O.R. Dulyba.* **Eye Hemodynamic Features in Patients with Risk Forms of Peripheral Chorioretinal Dystrophies** 71
- V.V. Strakhov, V.V. Alekseev, N.V. Korchagin, S.Y. Kazanova, N.A. Voronin, B.H. Vali.* **The Effect of Dorzopt and Glauprost Combination on Eye Hydrodynamics and Hemodynamics in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma**..... 76
- E.P. Tarutta, N.A. Tarasova.* **The study of direct and consensual accommodation of fellow eyes in various clinical refractions**..... 81

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- A.A. Zhdankina, G.A. Kon, M.B. Plotnikov, S.V. Logvinov.* **Disorders of the retinal synaptic structure during the development of retinopathy in OXYS rats and their correction by antioxidants belonging to the group of shielded phenols** 85

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- G.I. Drozhzhina, T.B. Gaydamaka, E.V. Vansovich.* **A Case of Combined Treatment of Complicated Recurrent Herpetic Keratitis Using Keratoamniotic Transplantation** 91
- Yu.P. Sotnikova, A.M. Elusova, A.K. Drakon.* **A combination of local injections of GEMASE® and homeopathic medicines for the therapy of retinal vein occlusion: a case of a patient with acute leucosis**..... 94

REVIEWS

- I.V. Zolnikova, A.V. Chudin, I.V. Egorova.* **Multifocal visual evoked potentials in clinical diagnostics** 99
- E.S. Sorozhkina, O.S. Sirmais.* **The role of Immunological Factors in Endocrine Ophthalmopathy** 106

Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации

В.В. Нероев, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный

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

Изучены основные параметры 11 408 больных первичной открытоугольной глаукомой, состоящих на диспансерном учете в 37 регионах России. Представлен профиль пациента с глаукомой, влияние гендерных различий на течение заболевания, особенности стартовой гипотензивной терапии, структура хирургических вмешательств.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, эпидемиология, диспансеризация, гипотензивная терапия глаукомы, хирургия глаукомы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:4–7

Несмотря на достижения последних лет в медикаментозном и хирургическом лечении глаукомы, слепота вследствие этого заболевания остается одной из основных причин инвалидности по зрению. Об остроте проблемы свидетельствуют следующие цифры: в России свыше 1 млн больных глаукомой, более 150 тыс. являются инвалидами по зрению, в стране насчитывается около 70 тыс. слепых от глаукомы, почти во всех регионах РФ первичная инвалидность вследствие глаукомы занимает первое место среди всех офтальмопатологий и составляет в среднем 28% [7, 8, 10, 13].

Все вышесказанное определяет необходимость проведения эпидемиологических исследований глаукомы, которые позволяют выявлять распространенность заболевания среди разных возрастных групп, факторы риска прогрессирования, влияние проводимой терапии на течение болезни и оптимизировать мероприятия по диспансеризации и лечению.

В последнее десятилетие на постсоветском пространстве был проведен ряд эпидемиологических исследований [1–6, 9, 12], однако только два из них охватывали значительную территорию: Таджикистан [1]; 9 стран СНГ и Грузию [3]. Анализ данных охватывал

не более, чем 150 больных в каждой стране. Поэтому представляется актуальным проведение масштабных эпидемиологических исследований с охватом больших территорий и групп населения.

ЦЕЛЬ работы — изучение эпидемиологических особенностей и показателей динамического наблюдения больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проведенном в 2011 г. открытом ретроспективном мультицентровом исследовании проанализированы данные 11 408 амбулаторных карт пациентов из 37 регионов России. Работа выполнена на территории всех федеральных округов, однако география регионов представлена неравномерно (рис. 1). В целом по площади исследуемые регионы составили 62,5% территории России, при этом было охвачено 55,7% населения страны. Координаторами исследования в регионах являлись главные внештатные офтальмологи. Они определяли поликлиники, в которых проводился отбор больных, контролировали выдачу и сбор исследовательских карт в бумажном варианте, а затем внесение данных в итоговую электронную



Рис. 1. География исследования. Красным цветом обозначены регионы, принявшие участие в исследовании.

форму в формате Excel. Фиксировали следующие параметры: возраст пациента, пол, длительность глаукомного процесса, стадию глаукомы, уровень внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову, состояние полей зрения (кинетическая периметрия по 8 меридианам), проводимое медикаментозное и хирургическое лечение. Стадию заболевания при постановке на учет учитывали по худшему глазу.

В исследовательские карты данные заносили по годам (точкам). Максимальное число точек было пять. Таким образом, если больной наблюдался в течение 5 лет и менее, то заполнялись данные на каждый год. Если больной наблюдался 6 лет и более, то контрольные точки фиксировали через примерно равные временные промежутки.

В каждом из регионов изучали 400 амбулаторных карт (300 карт городских жителей и 100 карт сельских жителей). Выбор соотношения городских/сельских жителей 3:1 был обусловлен данными последней переписи населения, показавшей, что такое соотношение встречается в целом по РФ [11].

Необходимым критерием включения амбулаторных карт в исследование являлось то, что к моменту проведения поперечного среза пациент находился на диспансерном наблюдении с диагнозом ПОУГ не менее одного года. Для обеспечения случайности отбора изучали карты больных, чьи фамилии начинались на определенные буквы алфавита. В исследование не включали карты пациентов с диагнозом: глаукома с низким давлением, пигментная, юношеская, смешанная, глаукома при иридокорнеальном синдроме, афакии, артификации. Не включали также больных после травм органа зрения, воспалительных заболеваний, имеющих выраженные аномалии рефракции (более 6 дптр в сферическом эквиваленте или астигматизм более 3 дптр), перенесших сосудистую катастрофу (тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, непроходимость центральной артерии сетчатки).

Для обработки результатов использовали следующие статистические методы: анализ средних, дисперсионный анализ для проверки значимости различий, ковариационный анализ и ряд других способов обработки данных, которые выполняли с помощью программы SPSS 11-й версии. Поскольку целью исследования было выявление тенденций течения глаукомного процесса, в итоговых таблицах указаны округленные до целых значения статистических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования можно объединить в две группы: 1-я — создание профиля пациента с глаукомой; 2-я — систематизация подходов к медикаментозному и хирургическому лечению ПОУГ.

Профиль пациента с глаукомой. В среднем больные находились на учете по глаукоме $6,2 \pm 4,6$ года. Более половины пациентов (56,3%) наблюдались от 1 года до 5 лет, 6–10 лет — 28,8%, 11–20 лет — 13,6%, 21–39 лет — 1,5%.

В итоговой выборке женщины составили большинство — 7073 (62%) против 4335 (38%) мужчин, что примерно соответствует данным последней переписи населения о гендерном соотношении в возрастной категории старше 60 лет, поскольку средняя продолжительность жизни мужчин меньше, чем женщин (59,5 против 73,2 лет) [11].

Средний возраст при постановке на учет составил $63,9 \pm 9,2$ года ($63,4 \pm 9,1$ — у мужчин, $64,3 \pm 9,3$ — у женщин). В возрасте до 40 лет на учет был взят 91 (0,8%) человек, 41–50 лет — 897 (7,9%) человек, 51–60 лет — 2916 (25,5%) человек, 61–70 лет — 4685 (41,1%) человек, 71–80 лет — 2588 (22,7%) человек, старше 81 года — 231 (2%) человек. Средний возраст на момент исследования — $69,8 \pm 9,1$ года ($69,2 \pm 9,1$ года — у мужчин, $70,2 \pm 9,2$ года — у женщин).

При постановке диагноза на худшем глазу I стадию глаукомы регистрировали у 43% пациентов, IV — у 7% (табл. 1). За период наблюдения доля I стадии заболевания уменьшилась до 24%, а IV — возросла до 15%, т. е. глаукомный процесс имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию, завершающемуся необратимой утратой зрительных функций.

Прогрессирование глаукомного процесса отмечали у 46% больных. Скорость перехода из стадии в стадию у этих пациентов в среднем составила $4,0 \pm 3,2$ года. Отсутствие прогрессирования глаукомы

Таблица 1. Динамика прогрессирования глаукомы по стадиям

Период наблюдения		Стадия глаукомы, %			
		I	II	III	IV
При постановке на учет	В целом	43	38	12	7
	Мужчины	36	36	18	10
	Женщины	47	39	9	5
В последний год наблюдения	В целом	24	39	22	15
	Мужчины	18	36	25	22
	Женщины	27	42	20	11

Примечание. Стадию заболевания учитывали по худшему глазу.

у 54% пациентов не свидетельствует о стабилизации процесса, а скорее всего о небольшом сроке нахождения на учете (56,3% больных наблюдались 5 лет и менее).

Интересно отметить тот факт, что женщины являются более сознательными по отношению к своему здоровью и обращаются за помощью на ранних стадиях болезни чаще, чем мужчины. Доля женщин, вставших на учет с I стадией значимо выше — 47% против 36% у мужчин. Одностороннюю слепоту при постановке на учет имело вдвое больше мужчин (10%), чем женщин (5%). По-видимому, пониженная комплаентность мужчин является причиной того, что прогрессирование процесса у них происходит быстрее. Так, при одинаковом среднем периоде наблюдения на один глаз ослепли 12% мужчин (22% на финише минус 10% на старте) и 6% женщин (11% на финише минус 5% на старте).

Систематизация подходов к медикаментозному и хирургическому лечению ПОУГ. Как правило, при постановке на учет лечение начинается с медикаментозной терапии. Монотерапия была назначена в 81% случаев, комбинированная (два препарата или фиксированная комбинация) в 19% (табл. 2). При анализе терапии, которую получают пациенты, состоящие на учете свыше двух лет, отмечен закономерный рост количества инстиллируемых капель. Комбинированную терапию в последний год наблюдения получал 31% больных против 19% на старте. Как известно, применение фиксированных комбинаций повышает качество жизни пациентов и их приверженность лечению, однако их использовали менее чем в трети случаев при назначении комбинированной терапии.

Поскольку около половины пациентов (56,3%) исследуемой когорты состояли на диспансерном наблюдении в течение 5 лет, мы провели сравнение стартовой терапии у больных, вставших на учет до 2006 г. и в 2006–2010 гг. (табл. 3).

Препаратами первого выбора в РФ остаются бета-блокаторы. Их доля в инициальном лечении составила более 60%. В последние годы отмечается двукратный рост использования бетоптика за счет снижения доли тимолола.

Применение аналогов простагландинов выросло практически в 4 раза — с 5 до 19%.

Несмотря на заметное снижение доли пилокарпина и пилокарпинсодержащих препаратов

(с 25 до 13%), в первую очередь из-за дешевизны они продолжают еще довольно широко применяться.

Ингибиторы карбоангидразы не являются препаратами первого выбора, поэтому их доля в стартовой терапии, хотя и увеличилась с 2 до 5%, остается оправданно низкой.

Фиксированные комбинации также редко использовали при начале лечения. Из числа всех пациентов, которым лечение глаукомы начато до 2006 г., комбинированная терапия назначена в 12% случаев, при этом фиксированные комбинации применялись только у 4% пациентов. У больных, вставших на учет в 2006–2010 гг. терапию фиксированными комбинациями проводили у 6%, а нефиксированными — у 16%.

Изучена структура хирургических вмешательств у 6423 больных, поставленных на учет с 2006 по 2010 г. (за эти годы есть полные сведения о проведенных операциях). Всего произведено 711 операций 567 пациентам (из них 102 больным вмешательства выполнены на двух глазах, 32 глаза оперировано повторно, 5 глаз — 3 раза). В структуре хирургических вмешательств преобладали традиционные фистулизирующие операции (в основном — синустрабекулэктомия и глубокая склерэктомия): их доля составила 60% (427 операций).

Таблица 2. Медикаментозная терапия на старте лечения и в последний год наблюдения

Медикаментозная терапия	Старт лечения, %	Последний год наблюдения, %
Монотерапия	81	69
Комбинированная терапия (из них фиксированные/ нефиксированные комбинации)	19 5/14	31 9/22

Таблица 3. Стартовая терапия пациентов, вставших на учет до 2006 г. и в 2006–2010 гг.

Фармакологическая группа	Препарат	До 2006 г., %	2006–2010 гг., %
Бета-блокаторы		68	62
	Тимолола малеат (0,25%, 0,5%)	52	33
	Бетоптик (0,25%, 0,5%)	14	28
	Проксололол	2	1
Аналоги простагландинов		5	19
	Ксалатан	2	8
	Траватан	3	11
М-холиномиметики		21	8
	Пилокарпин	21	8
Ингибиторы карбоангидразы		2	5
	Азопт	1	4
	Дорзоламид	1	1
Фиксированные комбинации		4	6
	Фотил/фотил-форте	4	5
	Дуотрав, косопт, ксалаком, проксифелин	0	1

Примечание. Если по состоянию на 2010 г. на российском рынке был широко представлен препарат только одного производителя, то приводится его патентованное название, если нескольких производителей — то непатентованное. При назначении нефиксированных комбинаций каждый из препаратов учитывался по отдельности.

Неперфорирующие операции (в подавляющем большинстве — непроникающая глубокая склерэктомия) были выполнены в 32% случаев (227 операций). У 7% больных произведены циклодеструктивные вмешательства (50 операций). Доля высокотехнологичных операций с применением дренажных устройств составила только 1% (7 операций).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным ВОЗ, глаукома является одной из основных причин нарушения зрения. По расчетным данным, к 2020 г. в мире будет насчитываться 79,6 млн больных глаукомой, среди которых слепыми на оба глаза будут 11,2 млн [14]. В США прогнозируется увеличение количества пациентов с ПОУГ с 2,71 млн в 2011 г. до 7,32 млн к 2050 г. [15]. Таким образом, во всем мире глаукома является социально значимым заболеванием.

Подводя итоги проведенного исследования, можно сделать следующие выводы:

1) у 46% больных, состоящих на учете, наблюдается неуклонное прогрессирование глаукомного процесса (одна стадия в 4 года);

2) в стартовой терапии остается низкой доля аналогов простагландинов (19%);

3) при назначении комбинированной гипотензивной терапии недостаточно широко используются фиксированные комбинации;

4) в структуре хирургических вмешательств преобладают традиционные фистулизирующие операции и непроникающая глубокая склерэктомия, ограниченное применение в практике имеют высокотехнологичные операции с использованием дренажных устройств.

Все перечисленное выше диктует необходимость проведения на государственном уровне мероприятий, направленных на раннее выявление глаукомы, диспансеризацию, обеспечение больных современной лекарственной и хирургической помощью.

Литература

1. Ахророва З.Д. Первичная глаукома в Таджикистане // Клинический офтальмолог. 2002. № 2. С. 51–55.
2. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. и др. Анализ распространенности, заболеваемости и инвалидности вследствие глаукомы в Республике Башкортостан // Вестник ОГУ. 2011. № 14. С. 45–48.
3. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // Клинический офтальмолог. 2011. № 3. С. 97–100.
4. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // Клинический офтальмолог. 2012. № 1. С. 19–22.
5. Жуйков С.А., Жуйкова Л.Д., Фетисов А.А., Запскалов И.В. Эпидемиология глаукомы в Томской области. Пути совершенствования ранней диагностики и мониторинга больных // Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб России—2012: Сб. научн. ст. М. 2012. С. 123–130.
6. Захарова Е.К., Поскачина Т.Р., Малышева Л.Б. Распространенность глаукомы в Якутии // Якут. мед. журнал. 2010. № 2. С. 69–72.
7. Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы // Глаукома. 2009. № 1 (приложение). С. 2–3.
8. Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э. Эпидемиологические характеристики глаукомы // НРТ Клуб России: Сб. научн. ст. М. 2006. С. 75–78.
9. Михайлова С.Н., Павлова Н.А., Горбунова Н.Ю. Анализ заболеваемости глаукомой в Чувашской Республике // Здравоохранение Чувашии. 2011. № 2. С. 9–12.
10. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей (2-е изд.) / Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Шуко А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 280 с.
11. Окончательные итоги Всероссийской переписи населения 2010 года // http://www.perepis-2010.ru/results_of_the_census/results-inform.php
12. Панова И.Е., Удалова Л.А., Резницкая О.В. Эпидемиологические характеристики и особенности диспансерного ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в г. Челябинске // V Рос. общенациональный офтальмологический форум. Сб. научн. тр. 2012. Т. 1. С. 95–98.
13. ФГУ «ЦНИИОИЗ Росздрава». Заболеваемость населения России в 2009 г. Статистические материалы. М. 2010. Часть II.
14. 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.
15. Vajaranant T.S., Wu S., Torres M., Varma R. The changing face of primary open-angle glaucoma in the United States: demographic and geographic changes from 2011 to 2050 // Am. J. Ophthalmol. 2012. V. 154, N 2. P. 303–314.

The Main Results of a Multicenter Study of Epidemiological Features of Primary Open-Angle Glaucoma in the Russian Federation

V.V. Neroev, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
glaucoma@igb.ru

We studied the basic parameters of 11 408 patients with primary open-angle glaucoma included into supervision programs in 37 regions of Russia. The paper presents a general profile of patients with glaucoma, the impact of gender differences on the course of the disease, details of initial hypotensive therapy, the categorization of surgeries administered.

Key words: open-angle glaucoma, epidemiology, prophylactic medical examination, hypotensive therapy of glaucoma, glaucoma surgery.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:4–7

СИЛА ВАШЕГО УСПЕХА



- Снижение ВГД до 38% или до 12 мм рт. ст. от исходного¹
- 83% пациентов достигают целевого ВГД ($P_o \leq 18$ мм рт. ст.)²
- Дополнительное снижение ВГД на 5,7 мм рт. ст. при переводе с монотерапии тимололом³
- Хороший профиль безопасности и переносимости^{1,3}

ДУОТРАВ®
травопрост 0,04 мг/мл + тимолол 5 мг/мл, капли глазные

1. Barnebey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE, Samples J, Mallick S, Landry TA, Bergamini M/VW. The safety and efficacy of travoprost 0.004 %/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. Am J Ophthalmol 2005;140:1-7 (Барнебей Х. и авторы. Безопасность и эффективность фиксированной комбинации офтальмологического раствора: травопрост 0,004% тимолол 0,5%. Американский офтальмологический журнал. 2005. 140: 1-7). 2. Hughes BA, Bacharach J, Craven ER, Kaback MB, Mallick S, Landry TA, Bergamini M/VW. A three-month, fluidcenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004 %/timolol 0.5 % ophthalmic solution compared to travoprost 0.004 % ophthalmic solution and timolol 0.5 % dosed concomitantly in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma. 2005;14:392-399 (Хьюз В. и авторы. Трёхмесячное, многоцентровое, двойное слепое исследование безопасности и эффективности однократного применения раствора Травопрост 0,004% Тимолол 0,5%, по сравнению с одновременным использованием офтальмологического раствора Травопрост 0,004% и Тимолол 0,5% у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией. Журнал Глаукома. 2005;14:392-399). 3. Pfeiffer N, Scherzer ML, Maier H, Schoelzel S, Jasek M, Stewart J, Stewart W. Safety and efficacy of changing to the travoprost/timolol maleate fixed combination (DuoTrav®) from prior mono- or additive therapy. Clinical Ophthalmology 2010;4:459-466 (Пайффер Н. и авторы. Безопасность и эффективность перехода на фиксированную комбинацию травопрост/тимолола малеат (Дуотрав®) с предшествующей моно- или комбинированной терапией. Клиническая офтальмология 2010; 4: 459-466).

БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ Дуотрав®

Регистрационное удостоверение: номер ЛСР-007704/09 от 01.10.2009

Фармакологическое действие. Травопрост – синтетический аналог простагландина F2-альфа, является высокоселективным агонистом простагландиновых FP-рецепторов и снижает внутриглазное давление путем увеличения оттока водянистой влаги. Основной механизм действия препарата связан с увеличением увеосклерального оттока. Не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги. Тимолол – неселективный блокатор бета-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью. При местном применении снижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока. Внутриглазное давление снижается приблизительно через 2 часа после применения, а максимальный эффект достигается через 12 часов. Значительное снижение внутриглазного давления может сохраняться в течение 24 часов после однократного применения препарата. **Показания к применению.** Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов резистентных к монотерапии бета-адреноблокаторами или аналогами простагландина. **Способ применения и дозы.** Препарат закапывают по 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза 1 раз в сутки, вечером или утром в одно и то же время. Для уменьшения риска развития системных побочных эффектов рекомендуется после инстилляции препарата пережимать носослезный канал путем надавливания в области его проекции у внутреннего угла глаза. Если доза препарата была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы. Суточная доза препарата не должна превышать 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза 1 раз в сутки. **Побочные эффекты.** Местные. В 10% случаев наблюдаются раздражение глаз и

гиперемия конъюнктивы. В 1-10% случаев – точечный кератит, выпот в переднюю камеру глаза, боль и зуд в глазах, фотофобия, конъюнктивальные геморрагии, эрозия роговицы, ощущение дискомфорта и чувства инородного тела, снижение остроты зрения, нарушение зрения, ощущение затуманивания зрения, сухости глаз, развитие аллергического конъюнктивита, повышенное слезоотделение, раздражение век, зрительная боль, дерматит век, гиперпигментация кожи (перифорбитально), астения, потемнение, утолщение и удлинение ресниц, блефарит. В 0,1-1% случаев – болезненность, зуд и отек век, аллергические реакции, отек конъюнктивы, кератит. Системные побочные эффекты. В 1-10% случаев – общее беспокойство, головокружение, головная боль, повышение или снижение артериального давления, брадикардия, аритмия, бронхоспазм, крапивница, боль в конечностях. В 0,1-1% случаев – одышка, кашель, раздражение гортани, повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, контактный дерматит, изменение окраски мочи, чувство жажды, возникновение синдрома постназального затека. Возможными побочными эффектами (частота неизвестна) являются: поражение роговицы, тахикардия, боль в груди. **Травопрост:** макулярный отек, увеит, ирит, конъюнктивит, фолликуллез конъюнктивы, образование корок на краях век, усиление пигментации радужки, бронхиальная астма, шелушение кожи. **Тимолол:** диплопия, конъюнктивит, птоз века, гипогликемия, депрессия, цереброваскулярные нарушения, церебральная ишемия, обморок, парестезии, миастения gravis, остановка сердца, аритмии, сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, сердечные, дыхательная недостаточность, запорность носа, диарея, тошнота, сыпь, алопеция, боль в груди, астения. **Передозировка. Симптомы:** раздражение слизистой оболочки глаза, гиперемия конъюнктивы или злискеры, брадикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм и остановка сердца. **Лечение.** Рекомендуется немедленное промывание глаз водой и проведение

симптоматической терапии. Гемодиализ малоэффективен. **Взаимодействие с другими препаратами.** Исследований по взаимодействию с другими препаратами не проводилось. Существует вероятность усиления гипотензивного действия и/или развития выраженной брадикардии при одновременном применении тимолола с блокаторами кальциевых каналов для приема внутрь, гуанетидином, бета-адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами, сердечными гликозидами и парасимпатомиметиками. Развитие гипертензии после резкой отмены клоидина может усиливаться при одновременном приеме бета-адреноблокаторов. Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемическое действие противодиабетических средств. Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии. Дуотрав® может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами для снижения внутриглазного давления. В этом случае интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Не рекомендуется одновременное использование двух местных бета-адреноблокаторов или двух местных аналогов простагландинов. **Форма выпуска.** Капли глазные. По 2,5 мл во флакон-капельницу «Droptainer™» из полипропилена с полипропиленовой крышкой. По 1 флакону в пакетики из фольги с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **Срок хранения.** 3 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке. Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона. **Условия хранения.** При температуре 2-25 °С, в недоступном для детей месте.

ООО «Алкон Фармацевтика»:
109004, Москва, ул. Никольская, 54.
Тел. +7 (495) 961-13-33.

Декабрь, 2012
RUS12DU0002

Alcon®

a Novartis company

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы

Р.В. Авдеев¹, А.С. Александров², А.С. Басинский³, Е.А. Блюм⁴, А.Ю. Брежнев⁵, Е.Н. Волков⁶, О.В. Гапонько⁷, В.В. Городничий², Д.А. Дорофеев⁸, П.Ч. Завадский⁹, О.Г. Зверева¹⁰, У.Р. Каримов¹¹, А.В. Кулик¹², А.В. Куроедов^{2, 13}, С.Н. Ланин¹⁴, Дж.Н. Ловпаче¹⁵, И.А. Лоскутов¹⁶, Е.В. Молчанова¹⁷, В.Ю. Огородникова^{2, 13}, О.Н. Онуфрийчук¹⁸, С.Ю. Петров¹⁹, Ю.И. Рожко²⁰, Т.А. Сиденко²¹, Т.Дж. Тажибаев²², А.В. Шепелева²³

Группа «Научный авангард»: ¹ МБУЗ ГО ГКБ № 17, Воронеж; ² ФКГУ МУНКЦ им. П.В. Мандрыка МО РФ, Москва; ³ ООО Офтальмологический центр С.Н. Басинского, Орел; ⁴ КДП Областной офтальмологической больницы, Шымкент, Казахстан; ⁵ ГОУ ВПО КГМУ, Курск; ⁶ ГОБУЗ ОКБ им. П.А. Баяндина, Мурманск; ⁷ ГОБУЗ ККБ № 2, Владивосток; ⁸ ГБУЗ ОКБ № 3, Челябинск; ⁹ УО ГГМУ, Гродно, Беларусь; ¹⁰ ГАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань; ¹¹ Сырдарьинская областная офтальмологическая больница, Гулистан, Узбекистан; ¹² ОАО Медицина, Москва; ¹³ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ¹⁴ КГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск; ¹⁵ ФГБУ «Московский НИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ; ¹⁶ НУЗ ДКБ им. Н.А. Семашко, Москва; ¹⁷ ГБОУ ВПО ГМА, Омск; ¹⁸ МБ ЛПУ ГБ, Когалым; ¹⁹ ФГБУ «НИИ ГБ РАМН», Москва; ²⁰ ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь; ²¹ МБУЗ ГКП № 5, Пермь; ²² Национальный госпиталь МЗ Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан; ²³ ММАУ ГП № 12, Тюмень

Цель работы — изучить отдельные факторы риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Проанализированы результаты многоцентрового ретроспективного, комплексного клинического обследования и лечения 95 пациентов (67 женщин, 28 мужчин; 169 глаз) в возрасте от 45 до 84 лет с различными стадиями ПОУГ. В итоговый протокол исследования включены данные анамнеза (возраст, наследственность, местные и общие сопутствующие заболевания), показатели офтальмотонуса и морфофункциональные характеристики, описаны терапевтические и хирургические подходы к лечению и зафиксирована степень соблюдения приверженности к этим подходам, а также результаты специальных методов обследования. Средний возраст пациентов составил: женщин $66,39 \pm 9,28$ года, мужчин — $64,84 \pm 8,56$ года ($p = 0,33$). Период наблюдения у пациентов с начальной стадией (I) глаукомы — $4,21 \pm 3,61$ года, $p = 0,002$, у больных с развитой (II) и далеко зашедшей (III) стадиями — $4,46 \pm 4,34$ года, $p = 0,32$ и $2,03 \pm 1,9$ года, $p = 0,39$. Наследственный характер глаукомы отмечен у 30 % пациентов. В группе с I стадией во II стадию перешли 32 %, в III стадию — 16 % больных, в группе больных со II стадией в III — 34 % пациентов, в группе пациентов с III стадией в терминальную — 4 % больных. Во всех группах отмечена достоверная разница между исходным и финальным уровнями внутриглазного давления (ВГД), $p < 0,05$. На фоне лечения на I стадии уровень офтальмотонуса был понижен в среднем на 25 % ($6,68 \pm 6,36$ мм рт. ст.), на II — на 31,4 % ($9,32 \pm 5,5$ мм рт. ст.), на III — на 34,4 % ($11,21 \pm 6,87$ мм рт. ст.). Значимые структурно-функциональные различия между стадиями глаукомы установлены по показателям отношения максимального размера экскавации к диаметру диска зрительного нерва и среднего отклонения (МД), $p = 0,0001$. Наиболее распространенным подходом на старте лечения начальной стадии глаукомы стало назначение бета-адреноблокаторов (ББ) — 66 %, аналогов простагландинов (ПГ) — 12 % и комбинированной терапии (ББ + ПГ) — 9 %. В финале исследования только 20 % пациентов получали ББ в монотерапии, 21 % лечились ПГ, 31 % использовали комбинацию ББ + ПГ и 14 % больных получали максимально возможную гипотензивную терапию. Более половины пациентов (64 %) следовали врачебным назначениям. Антиглаукомные лазерные операции выполнены 8 % пациентов, операции непроникающего типа — 1 %, а традиционные фистулизирующие — 19 % больных. Операция по поводу катаракты проведена 9 % пациентов. Среди сопутствующих соматических заболеваний на первом месте артериальная гипертензия (АГ) — 65 %. Самой распространенной группой для лечения АГ стали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (22 %). Корреляции между показателями возраста, биохимии крови и ВГД были слабыми или умеренными.

Ключевые слова: глаукома, факторы риска, хирургия глаукомы, комплаенс.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:9–16

Первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) относят к мультифакторным заболеваниям с пороговым эффектом. До настоящего времени существуют значительные противоречия между различными научными и клиническими школами в используемой терминологии, классификации глаукомы, представлениями о факторах риска, антириска, патогенных факторах, критериях диагностики глаукомы, в оценке эффективности различных методов лечения [4, 5, 12]. К системным факторам риска относят наследственность, возраст, органические (атеросклероз) и функциональные (периферические сосудистые спазмы, мигрень, болезнь Рейно, ночная гипотония, «немая» ишемия) нарушения кровообращения в сосудах головного мозга и в глазничной артерии, изменение вязкости и свертываемости крови; пониженное перфузионное давление, артериальную гипертензию и сахарный диабет. Местными факторами риска принято считать миопию средней и высокой степени; раннее развитие пресбиопии и ослабление цилиарной мышцы; толщину роговицы в центральной зоне менее 520 мкм; выраженную пигментацию трабекулярного аппарата; псевдоэксфолиативный синдром; перипапиллярную хориоретинальную атрофию; кровоизлияния на диске зрительного нерва (ДЗН) и/или в слое нервных волокон сетчатки (СНВС), что также связывают с нарушением ауторегуляции гемодинамики; воспалительные заболевания глаз; длительное применение стероидных инстилляционных препаратов и возникновение асимметрии в показателях между парными глазами [9].

Являются ли системные изменения первичными или вторичными и имеют ли они какую-либо причинную связь с глаукомой? Некоторые из них подтверждены многочисленными независимыми исследованиями, и, следовательно, эта связь с высокой вероятностью является реальной. Другие отклонения от системных показателей требуют дальнейшего подтверждения. До настоящего времени причинность часто остается гипотетической, тем не менее важно выявить изменения, чтобы проверить гипотезу. Ранее мы опубликовали предварительные результаты проведенного нами исследования, однако с целью их детализации работа была продолжена [1].

ЦЕЛЮ исследования стало детальное изучение факторов риска развития и прогрессирования глаукомы и выявление связей между структурными и функциональными изменениями зрительного анализатора, биохимическими и клинико-демографическими показателями у пациентов с различными стадиями заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. В работе анализируются результаты многоцентрового проспективного комплексного клинического обследования и лечения пациентов с ПОУГ, проводившегося в период с января по май 2012 года группой «Научный аван-

гард», объединяющей молодых глаукоматологов из 19 регионов России и стран СНГ.

Критерии включения: верифицированный диагноз ПОУГ, установленный в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержденный специальными методами, наличие письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: псевдоэксфолиативный синдром и псевдоэксфолиативная глаукома, терминальная стадия глаукомы, незрелая катаракта, диабетическая ретинопатия, оптиконейропатии неглаукомного генеза.

В финальный анализ результатов исследования были включены анкеты 95 пациентов (169 глаз): 67 женщин (125 глаз) и 28 мужчин (44 глаза) с различными стадиями ПОУГ. Средний возраст пациентов составил $65,9 \pm 9,1$ года (от 45 до 84 лет; женщины — $66,39 \pm 9,28$ года, мужчины — $64,84 \pm 8,56$ года, $p = 0,33$). Большинство обследованных пациентов (67 %) относились к европеоидной расе, 30 % — к монголоидной и 3 % — к смешанной. Правых и левых глаз было одинаковое количество: 85 и 84 соответственно. В случае если у одного пациента на парных глазах были диагностированы разные стадии ПОУГ, их относили в соответствующие группы. Более половины обследованных глаз приходилось на группу с начальной стадией — 96 (56,8 % от общего числа, I группа), развитая стадия диагностирована в 47 глазах (27,8 %, II группа), далеко зашедшая — в 26 (13,7 %, III группа).

Разработанный протокол включал информацию о жалобах и анамнезе, данные рутинных офтальмологических обследований (рефрактометрия, определение остроты зрения с оптимальной коррекцией аметропии, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову грузом 10 г, гониоскопия, офтальмоскопия) и результаты дополнительных методов исследования (стандартная автоматическая периметрия, САП, ретинотомография, лазерная поляриметрия, оптическая когерентная томография, фундус-контроль, пахиметрия). При сборе анамнеза уточняли гипотензивный режим, предшествовавшее оперативное лечение, вопросы комплаенса. Общесоматический статус и его коррекцию оценивали по данным оригинального анкетирования и сопутствующей медицинской документации. Кровь для биохимического анализа получали из локтевой вены по стандартной методике в утренние часы. В сыворотке определяли содержание глюкозы, калия, кальция, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также время свертываемости крови (ВСК). Применялась европейская классификация уровня липидов [6].

Статистический анализ проводился с использованием лицензионных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., Австралия — США) и Excel Microsoft

Office (Microsoft, США). Для проверки нормальности распределения количественных параметров использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для оценки межгрупповых различий средних величин применялся непараметрический метод сравнения двух независимых выборок с использованием U-теста Манна — Уитни. Для сравнения долей признаков и частот встречаемости параметров применялся критерий с χ^2 в таблицах сопряженности. Взаимосвязь между показателями определялась методом непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции τ (тау) Кендалла. Критический уровень значимости различия между группами и взаимосвязь между параметрами при проверке статистических гипотез принимался равным $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении данных анамнеза установлено, что 30 % обследованных имели наследственный фактор риска развития глаукомы. Среди пациентов с начальной стадией глаукомы таких было 31 %, с развитой — 28 %, с далеко зашедшей — 27 % ($p > 0,05$). Мать и отец болели глаукомой у 67 % обследованных пациентов с отягощенным анамнезом. Также отмечалось большее число кровных родственников женского пола с верифицированным диагнозом глаукомы в анамнезе (64 %). Миопическая рефракция выявлена у 32,5 % пациентов (средняя степень $-3,1 \pm 2,8$ дптр), гиперметропия — у 34,3 % больных (средняя степень $+1,4 \pm 0,7$ дптр). Разброс показателей рефракции составил от $-13,0$ до $+5,0$ дптр. Пациентам с продвинутыми стадиями глаукомы присущи большие степени миопии ($p < 0,05$) (табл. 1).

Средний возраст пациентов (рис. 1) с начальной стадией глаукомы за время наблюдения увеличился на $4,21 \pm 3,61$ года, больных с развитой стадией — на $4,64 \pm 4,34$ года, с далеко зашедшей — на $2,03 \pm 1,9$ года. При этом разница в возрасте между пациентами каждой конкретной стадии на старте и финише исследования во всех случаях статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Исследование базового уровня внутриглазного давления (ВГД) показало большой разброс данных внутри каждой стадии. Так, для больных с I стадией показатели находились в пределах от 18 до 46 мм рт. ст., для пациентов с развитой стадией — от 18 до 41 мм рт. ст., а для больных с далеко зашедшей глаукомой — от 20 до 47 мм рт. ст. (табл. 2).

Базовый уровень ВГД пациентов с начальной стадией глаукомы был достоверно ниже, чем у пациентов с продвинутыми стадиями ($< 0,005$), а уровень ВГД больных с далеко зашедшей глаукомой был статистически достоверно выше, чем у пациентов с I и II стадиями ($< 0,005$). Раздельное исследование тонометрических данных на момент постановки диагноза и в настоящее время выявило значимо более низкие уровни ВГД на момент обследования ($< 0,002$ для всех стадий в целом). У пациентов с начальной глаукомой уровень ВГД понижен в среднем на 25 % от исходного, у больных с развитой и далеко зашедшей стадиями на 31,4 и 34,4 % соответственно. При этом не всегда тонометрические показатели соответствовали рекомендованным для сохранения зрительных функций [7]. Проведенная гониоскопия показала, что степень открытия угла передней камеры (УПК), равная 45° , была у 30 % пациентов, $20-45^\circ$ — у 40 %, 20° — у 17 %, $5-10^\circ$ — у 12 %, а закрытый УПК выявлен в 1 % наблюдений.

Средние, минимальные и максимальные значения отдельных морфофункциональных показателей на момент финального обследования, таких как: отношение максимального размера экскавации к диаметру ДЗН (Э/Д), стандартное (среднее) отклонение (МД), паттерн стандартного отклонения (ПСД) и толщина роговицы в ее оптической зоне (ЦТР), приведены в таблице 3.

Средние значения Э/Д по всем стадиям составили $0,63 \pm 0,18$ (от 0,11 до 0,91). Показатели периметрии распределились следующим образом: среднее значение индекса МД составило $9,52 \pm 8,96$ дБ (от 0,08 до 38,83 дБ), ПСД — $8,02 \pm 8,07$ дБ

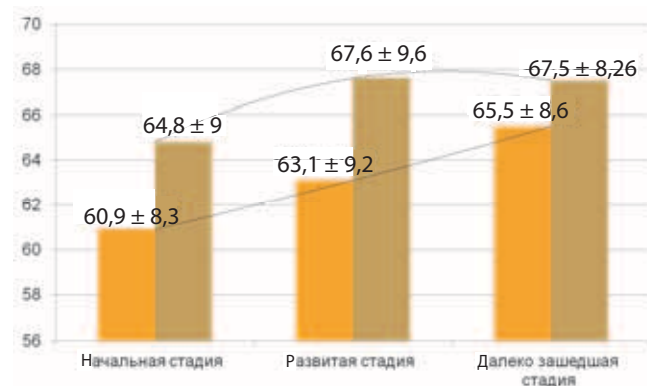


Рис. 1. Возраст пациентов на момент постановки диагноза (столбики желтого цвета) и во время проведения финального исследования (столбики коричневого цвета).

Таблица 1. Распространенность и сила аметропий обследованных пациентов, $n = 169$, % и дптр, $M \pm \sigma$

Стадия/аметропия	Начальная стадия	Развитая стадия	Далеко зашедшая стадия
Миопия	30; $2,34 \pm 1,99$	46,8; $3,88 \pm 3,54$	15; $4,25 \pm 1,19$
Гиперметропия	46,1; $1,4 \pm 0,8$	25,5; $1,4 \pm 0,53$	26,9; $1,5 \pm 0,54$

Таблица 2. Основные характеристики офтальмотонуса пациентов, принимавших участие в исследовании, n = 169, мм рт. ст., M ± σ

Показатели	Начальная стадия	Развитая стадия	Далеко зашедшая стадия
Базовый уровень ВГД	26,82 ± 5,56 (мин 18, макс 46)	29,93 ± 4,51 (мин 18, макс 41)	32,92 ± 7,71 (мин 20, макс 47)
Финальный уровень ВГД	20,14 ± 3,84 (мин 7, макс 31)	20,53 ± 2,32 (мин 15, макс 27)	21,56 ± 3,79 (мин 16, макс 34)
Степень понижения ВГД	6,68 ± 6,36	9,32 ± 5,5	11,21 ± 6,87
Достоверность, p	< 0,0004	< 0,00001	< 0,0005

Таблица 3. Отдельные морфофункциональные характеристики, n = 169, M ± σ

Показатели	Начальная стадия	Развитая стадия	Далеко зашедшая стадия
Э/Д	0,56 ± 0,17 (мин 0,12, макс 0,9)	0,68 ± 0,15 (мин 0,33, макс 0,9)	0,8 ± 0,12 (мин 0,34, макс 0,91)
МД, дБ	-5,74 ± 6,8 (-0,08; -28,81)	-11,04 ± 7,96 (-1,07; -38,83)	-20,77 ± 7,5 (-7,11; -32,5)
ПСД, дБ	7,26 ± 7,17 (1,21; 48,1)	8,56 ± 8,47 (2,4; 51,8)	9,9 ± 10,17 (1,59; 49,81)
ЦТР, мкм	531,29 ± 32,47 (457; 608)	534,68 ± 32,59 (489; 621)	532,62 ± 39,46 (475; 604)

(от 1,21 до 51,80 дБ). Средний показатель ЦТР был 532,48 ± 33,48 мкм (от 457 до 621 мкм). Наиболее часто (в 27 % случаев) отмечались роговицы с ЦТР от 520 до 540 мкм. Наибольший интерес представляли данные о самых «тонких» и наиболее «толстых» роговицах. Установлено, что в группе риска (ЦТР < 500 мкм) находятся пациенты всех стадий. Размер Э/Д статистически достоверно выше у больных с далеко зашедшей стадией, чем у пациентов с начальной и развитой стадиями заболевания (p < 0,0001; p < 0,0005). Подобная статистическая достоверность установлена и при сравнении показателя периметрии МД. В то же время значимых различий между показателями периметрии (ПСД) и данными ЦТР не было обнаружено (p > 0,05).

Результаты динамического наблюдения показали, что наибольшие изменения присущи пациентам из группы с начальной глаукомой: во II стадию перешли 32 % больных, в III стадию — 16 %, при этом стабилизация достигнута в 52 % случаев. В группе больных со II стадией стабилизация глаукомной оптической нейропатии достигнута в 60 %, далеко зашедшей глаукомой стали болеть 34 % пациентов, а у 6 % больных была вновь диагностирована начальная стадия. Такие особенности отмечаются и другими авторами, но мы связываем их с возможными ошибками верификации клинического диагноза на момент его постановки либо возможностью обратимости структурно-функциональных изменений у пациентов с развитой стадией заболевания [2, 10]. В группе пациентов с III стадией перешли в терминальную 4 % больных. К моменту исследования наблюдалось достоверное снижение количества глаз в группе с I стадией и увеличение количества — со II и III стадиями (p < 0,05).

Не менее важным нам кажется анализ системной сопутствующей патологии. Системная артериальная гипертензия диагностирована у 65 % больных, гипотония — у 12 %. Для коррекции уровня артериального давления пациенты получали препараты разных фармакологических групп (рис. 2). Как видно из представленных данных, 47 % пациентов не получали регулярного лечения. 22 % пациентов отметили, что регулярно принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (ББ) — 8 % и комбинацию вышеуказанных препаратов — 7 %. В целом комбинации препаратов получали 14 %. Диуретики получали 5 % больных. На наличие мигрени указали 11 %, апноэ — 14 %, сахарного диабета — 13 %. Сахарный диабет II типа диагностирован в 95 % случаев, из них 1/3 пациентов болела им более 10 лет. Рассеянным склерозом страдали 2 %, болезнью Паркинсона — 3 %, болезнью Альцгеймера — 1 % пациентов.

Определение биохимического фона липидного обмена глюкозы, реологии крови и ее электролитного состава при ПОУГ может вносить дополнительную лепту в оценку развития глаукомного процесса, а его отклонения — требовать дополнительной коррекции. Биохимические показатели крови пациентов представлены в таблице 4.

У пациентов с ПОУГ уровень глюкозы колебался от 2,7 до 15,3 ммоль/л (медиана и среднеквадратичное отклонение — 5,18 ± 1,56). Максимальные значения отмечены у больных с начальной стадией заболевания (среднее значение — 5,3 ± 1,65, максимальное — 15,3 ммоль/л). Минимальные значения глюкозы крови выявлены у больных с далеко зашедшей стадией — 5,0 ± 1,1 ммоль/л, а абсолютный минимум (2,7 ммоль/л) — у пациентов с начальной

Таблица 4. Основные биохимические показатели крови обследованных пациентов, n = 169

Показатели	Среднее значение по всем стадиям	Начальная стадия	Развитая стадия	Далеко зашедшая стадия
Глюкоза, ммоль/л	5,18 ± 1,56 (2,7–15,3)	5,3 ± 1,65 (2,7–15,3)	5,03 ± 1,6 (2,7–8,89)	5,0 ± 1,1 (3,2–8,6)
Холестерин, ммоль/л	5,43 ± 1,17 (3,02–8,4)	5,48 ± 1,1 (3,4–8,11)	5,39 ± 1,32 (3,02–8,4)	5,35 ± 1,22 (3,6–8,1)
ЛПНП, ммоль/л	3,01 ± 1,14 (1,01–6,1)	3,09 ± 1,12 (1,01–6,01)	2,86 ± 1,17 (1,18–6,1)	2,99 ± 1,2 (1,01–5,97)
ЛПВП, ммоль/л	1,59 ± 0,77 (0,27–4,9)	1,64 ± 0,77 (0,27–4,9)	1,53 ± 0,74 (0,27–4,39)	1,51 ± 0,81 (0,69–4,39)
Триглицериды, ммоль/л	1,49 ± 0,82 (0,48–5,4)	1,58 ± 0,85 (0,6–5,4)	1,25 ± 0,47 (0,6–2,2)	1,6 ± 1,09 (0,48–5,4)
Протромбиновый индекс, %	96,03 ± 10,54 (70–139)	97,28 ± 9,25 (70–135)	92,55 ± 10,46 (76–139)	97,72 ± 13,73 (77–139)
ВСК, мин, с	3,98 ± 0,9 (2,15–6,3)	4,08 ± 0,9 (2,25–6,3)	3,88 ± 0,97 (2,25–6,1)	3,85 ± 0,71 (2,15–5,02)
Кальций (Ca ²⁺), ммоль/л	1,94 ± 0,58 (1,02–3,01)	1,83 ± 0,6 (1,02–3,01)	2,01 ± 0,58 (1,02–3,01)	2,25 ± 0,41 (1,1–2,64)
Калий (K ⁺), ммоль/л	4,4 ± 0,77 (2,8–6,02)	4,51 ± 0,78 (2,8–6,02)	4,14 ± 0,73 (2,9–5,65)	4,46 ± 0,73 (3–5,92)

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ВСК — время свертываемости крови.

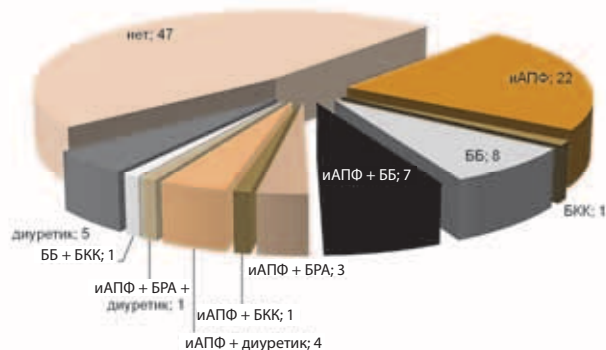


Рис. 2. Диаграмма распределения препаратов (%) для коррекции артериальной гипертензии, назначенных пациентам: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ББК — блокаторы кальциевых каналов.

и развитой стадиями глаукомы. Средние значения этого биохимического показателя сопоставимы во всех группах ($p > 0,05$). При анализе электролитного состава крови определено, что уровень кальция колебался от 1,02 до 3,01 ммоль/л (среднее значение — $1,94 \pm 0,58$). Минимальные значения (1,02 ммоль/л) обнаружены у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы. Уровень калия колебался от 2,8 до 6,02 ммоль/л ($4,4 \pm 0,77$ ммоль/л). Минимальные значения (2,8 ммоль/л) выявлены у пациентов с начальной стадией глаукомы. Уровень общего холестерина колебался от 3,02 до 8,4 ммоль/л ($5,43 \pm 1,17$ ммоль/л). Содержание холестерина выше 6,5 ммоль/л определено при I стадии в 10,8 % случаев, при II стадии — в 24,4 %, при III стадии — в 16,2 %. Средние значения этого показателя уменьшались от

начальной к далеко зашедшей стадии заболевания, но статистически значимой разницы при сравнении как по количественной, так и по качественной характеристикам не установлено. Уровень ЛПНП колебался от 1,01 до 6,1 ммоль/л ($3,01 \pm 1,14$ ммоль/л). При этом минимальные значения этого показателя (1,01 ммоль/л) отмечены как у пациентов с начальной глаукомой, так и у больных с далеко зашедшей стадией болезни ($p > 0,05$). Уровень ЛПВП определен в интервале от 0,27 до 4,9 ммоль/л ($1,59 \pm 0,77$ ммоль/л). Минимальный средний уровень присутствовал у пациентов с III стадией глаукомы ($1,51 \pm 0,81$ ммоль/л), но был недостоверно ниже, чем у больных других групп ($p > 0,05$). Ранее, при биохимических исследованиях липидного состава крови, были выделены значимые метаболические критерии — высокие индексы атерогенной и прооксидантной активности крови, инициирующие у больных нестабилизированной ПОУГ нарушения эритроцитарного и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [3]. Уровень триглицеридов колебался от 0,48 до 5,4 ммоль/л ($1,49 \pm 0,82$). Минимальные значения определены у больных с развитой стадией заболевания ($1,25 \pm 0,47$ ммоль/л). Результаты исследования протромбинового индекса были в интервале от 70 до 139 %. Минимальные значения установлены у больных с развитой стадией глаукомы ($92,55 \pm 10,46$ %). Колебания значения ВСК составили от 2,15 до 6,3 (мин, с), при этом минимальные значения установлены в биохимических анализах пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы ($3,85 \pm 0,71$ мин, с). Среди всех биохимических показателей выделяются значения Ca²⁺, которые характерно изменялись от стадии к стадии: начальная —

$1,83 \pm 0,6$; развитая — $2,01 \pm 0,58$; далеко зашедшая — $2,25 \pm 0,41$ (ммоль/л), $p < 0,0001$ между I и III стадиями. Ранее было установлено, что медиаторами патологического процесса, выделяющимися при гибели нейрона, являются такие биохимические агенты, как глутамат, свободные радикалы и повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} [11]. Помимо этого, статистически значимые межгрупповые различия были установлены между показателями триглицеридов, протромбинового индекса и K^+ у больных с начальной и развитой стадиями ($p < 0,02$; $p < 0,007$ и $p < 0,007$ соответственно).

Следствием постановки диагноза ПОУГ должно быть принятие решения о назначении лечения, адекватного структурно-функциональным изменениям глазного анализатора. Значительное расширение спектра гипотензивных средств лекарствами нового поколения различных фармакологических групп и фиксированных комбинаций препаратов обусловили удлинение периода медикаментозной терапии у большого процента больных с ПОУГ. Анализ гипотензивного лечения на старте и на момент обследования показал, что в 66 % случаев впервые выявленную глаукому предпочитали лечить бета-адреноблокаторами (ББ), в 12 % — аналогами простагландинов (ПГ), в 1 % — ингибиторами карбоангидразы (ИКА), в 2 % — М-холиномиметиками. На момент финального обследования предпочтение в монотерапии отдавалось ПГ (21 %), ББ (20 %), а также многочисленным комбинациям: ББ + ПГ (31 %), ББ + ПГ + ИКА (14 %), прочие варианты комбинаций составили 11 %. Таким образом, выявлены изменения гипотензивного режима, выраженные в значительном увеличении числа пациентов, получающих комбинированную терапию, и массовом отказе от монотерапии с использованием ББ. Изучение режима приверженности к лечению привело к неожиданным результатам. Оказалось, что 92 % больных инстиллируют препараты самостоятельно и только 18 % признались, что они забывают вовремя закапывать антиглаукомные лекарственные средства. При этом 83 % сообщили, что они посещают врача по рекомендованному графику.

Установлено количество антиглаукомных (гипотензивных) лазерных и традиционных операций, выполненных на одном глазу. Всего оперировано 30 % от общего числа обследованных. При этом 22 % оперировано один раз, 7 % — 2 раза, а 1 % — 3 раза. Антиглаукомные лазерные операции произведены у 8 % пациентов, операции непроникающего типа — у 1 %, а традиционные фистулизирующие — у 19 % больных. Операция по поводу катаракты была проведена 9 % пациентов. Помимо этого, у 22 % пациентов диагностировано конкурирующее заболевание — возрастная макулодистрофия (ВМД). В подавляющем большинстве случаев — сухая форма (98 %).

В свете описанных выше данных существенный интерес представляет связь между выявленными

структурными и функциональными изменениями зрительного анализатора, биохимическими и клинко-демографическими показателями. Следует отметить, что научные публикации по данной проблеме обычно посвящены мононаправленному изучению отдельных патологических изменений без исследования корреляционных связей между различными клиническими проявлениями ПОУГ. Такие односторонние исследования заболевания с мультифакторным характером этиопатогенеза суживают ценность получаемых выводов. В общей группе установлена гендерная связь со стадией глаукомы, у лиц мужского пола выявлялись первично и на момент обследования более высокие стадии заболевания ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно), тогда как женщины обращались за медпомощью раньше. Также установлена прямая умеренной силы корреляция возраста пациентов со стадией глаукомы ($p < 0,001$). У лиц монголоидной расы значимо чаще диагностированы более продвинутые стадии заболевания ($p < 0,001$). Нами установлена обратная корреляционная связь расовой принадлежности больных глаукомой со степенью миопической рефракции. У европеоидов значимо чаще диагностирована высокая миопия ($p = 0,003$), связь расовой принадлежности со степенью гиперметропии не значима ($p = 0,37$). Следует отметить выявленные корреляции (на уровне тенденции статистической значимости) стадии заболевания со степенью миопии ($p = 0,091$) и гиперметропии ($p = 0,059$). У пациентов, имеющих родственников, больных глаукомой, заболевание манифестировало в более молодом возрасте. Также установлено, что у больных с семейным анамнезом глаукомы был значимо более высокий офтальмотонус ($p = 0,039$). Вместе с тем связь уровня ВГД со стадией глаукомы слабая ($p = 0,033$). Установлена прямая корреляционная связь размера Э/Д со стадией ПОУГ ($r = 0,36$, $p < 0,001$). Помимо этого, при повышении ВГД соотношение экскавация/диск пропорционально увеличивалось, достигая наибольшего показателя при максимальных значениях ВГД и стадий глаукомы. Корреляция между шириной УПК и стадией глаукомы находилась на уровне тенденции статистической значимости ($p = 0,082$). В глазах с более широким УПК отмечены более низкие показатели уровня ВГД ($p = 0,038$). Установлено, что у лиц монголоидной расы УПК более узкий.

В профессиональной печати замечен повышенный интерес к изучению взаимосвязи между толщиной роговицы, данными измерения ВГД и глаукомой. В нашем исследовании связь ЦТР с уровнем ВГД не проявилась ($p = 0,97$). Также ЦТР не коррелировала с показателями САП и рефракцией. Установлена значимая обратная связь ЦТР с Э/Д ($p = 0,004$). Полученные данные позволяют предположить: тонкая роговица может быть ассоциирована с тонкой решетчатой пластинкой, что увеличивает подверженность глаукомному повреждению. Показатели САП с увеличением

стадии глаукомы значимо и ожидаемо менялись. Корреляция стадии заболевания с МД была обратной умеренной силы ($r = -0,44$, $p < 0,001$), тогда как связь с ПСД носила прямой характер ($r = 0,35$, $p < 0,001$). Наличие артериальной гипертензии, мигрени, апноэ и рассеянного склероза не влияло на прогрессирование заболевания. Отмечено, что наличие системной гипотонии связано с более продвинутыми стадиями ($p = 0,008$), а значит, и с большими морфофункциональными потерями. Связь стадии ПОУГ с наличием у больных сахарного диабета не достигла значимого уровня ($p = 0,063$). Обращала на себя внимание значимая корреляция стадии глаукомы с наличием болезни Паркинсона, при которой выявлялись более продвинутые стадии заболевания ($p = 0,004$), однако небольшое количество пациентов не позволяет сделать убедительные выводы по этому вопросу.

В то же время мы не нашли статистически значимых различий в данных комплаенса со стадией глаукомного процесса в общей группе. Однако установлено, что больные с далеко зашедшей и терминальной стадиями инстиллировали капли чаще сами ($p = 0,002$) и чаще нарушали режим инстилляций ($p = 0,003$). Пациентам с болезнью Паркинсона закапывание проводили помощники ($p = 0,024$). Не прослеживалась какая-либо тенденция в назначении местного гипотензивного режима в зависимости от стадии, больные получали лечение препаратами из разных групп.

В таблице 5 приведены другие корреляции между морфофункциональными, клинко-эпидемиологическими и биохимическими показателями и степень их достоверности.

Детальное изучение корреляций между вышеуказанными показателями выявило следующее. Установленные достоверные взаимоотношения между возрастом, показателями биохимии крови и

офтальмотонусом были слабыми и/или умеренными. Так, обнаружено, что более высокому уровню ВГД соответствует более низкий уровень глюкозы крови ($r = -0,16$; $p = 0,045$). То же самое можно сказать и о взаимоотношении уровня глюкозы и индекса МД ($r = -0,2$; $p = 0,01$). С другой стороны, более высокий уровень глюкозы соответствовал более «толстой» роговице и большим значениям индекса ПСД ($r = 0,2$; $p = 0,01$ и $r = 0,21$; $p = 0,006$). Сопоставимая слабая отрицательная корреляция отмечена при базовом и финальном исследованиях между возрастом пациентов и уровнем холестерина ($r = -0,18$; $p = 0,019$ и $r = -0,18$; $p = 0,019$). Уровень ЛПНП положительно коррелировал с ВГД и данными ПСД ($r = 0,2$; $p = 0,009$ и $r = 0,22$; $p = 0,005$), а уровень ЛПВП отрицательно — с данными ВГД ($r = -0,22$; $p = 0,004$ и $r = -0,17$; $p = 0,029$) и стадией глаукомы на момент окончания исследования ($r = -0,17$; $p = 0,029$). Отдельно следует отметить установленные корреляции уровня Ca^{2+} с показателями стадии заболевания ($r = 0,26$; $p = 0,001$ и $0,045$), уровнем ВГД в конце обследования ($r = -0,17$; $p = 0,03$), Э/Д ($r = 0,33$; $p = 0,001$) и периметрическими индексами ($r = 0,46$ и $r = -0,39$; $p = 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность проведения исследований с привлечением нескольких лечебно-диагностических учреждений в рамках одной работы позволяет по-новому взглянуть на проблему достоверности получаемой информации. Многоцентровые исследования проводятся по единой методике и программе одновременно в нескольких лечебных учреждениях, что позволяет сократить сроки сбора информации. Вместе с тем статистический анализ данных многоцентровых исследований требует особого внимания [7, 8]. Ограничением проведенного исследования явилось небольшое число

Таблица 5. Характер и достоверность корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями, $n = 169$

Показатели	Возраст		Стадия		Уровень ВГД		Э/Д	ЦТР	МД	ПСД
	1	2	1	2	1	2				
Глюкоза	0,15	0,18 $p = 0,018$	-0,08	-0,09	-0,16 $p = 0,043$	0,08	-0,09	0,2 $p = 0,01$	-0,2 $p = 0,01$	0,21 $p = 0,006$
Холестерин	-0,18 $p = 0,019$	-0,18 $p = 0,018$	-0,04	-0,13	-0,02	0,15 $p = 0,05$	0,1	0,1	-0,08	0,05
ЛПНП	-0,09	-0,07	-0,06	-0,11	0,02	0,2 $p = 0,009$	-0,11	-0,04	-0,05	0,22 $p = 0,005$
ЛПВП	0,11	0,08	-0,07	-0,17 $p = 0,029$	-0,22 $p = 0,004$	-0,17 $p = 0,029$	0,07	0,1	-0,12	-0,14
ТГД	-0,12	-0,11	-0,06	-0,11	-0,08	0,14	-0,008	-0,07	-0,05	0,05
ПТИ	0,03	0,08	-0,06	-0,21 $p = 0,005$	-0,11	0,09	-0,002	0,01	-0,13	-0,04
ВСК	0,13	0,14	-0,11	-0,09	-0,09	0,02	-0,1	-0,09	-0,07	0,07
Кальций	-0,05	-0,02	0,26 $p = 0,001$	0,26 $p = 0,045$	0,18	-0,17 $p = 0,032$	0,33 $p < 0,001$	-0,004	0,46 $p < 0,001$	-0,39 $p < 0,001$
Калий	-0,0006	-0,04	-0,09	-0,09	-0,05	0,11	-0,09	-0,15 $p = 0,05$	0,16	0,15 $p = 0,05$

Примечание. 1 — базовое исследование; 2 — финальное исследование; ТГД — триглицериды; ПТИ — протромбиновый индекс.

включенных в него пациентов, которое составило всего 25,8 % от числа всех обследованных больных. Такой низкий процент обусловлен исключительно техническими трудностями — недостатком оборудования, которое было применено исследователями на местах. В подвергнутых обработке результатах преобладали пациенты женского пола (70,5 %), а пациенты-мужчины составили всего 29,5 %, $p < 0,05$, что также могло отразиться на результатах анализа. Работа содержит данные исследования анамнеза, демографического и соматического статуса и его коррекции, морфофункционального состояния зрительного анализатора, гипотензивного режима, комплаенса, биохимических показателей у пациентов с различными стадиями глаукомы. Результаты исследования подтверждают мультифакториальный характер развития и прогрессирования заболевания. Установлены корреляционные взаимоотношения различной степени выраженности между морфофункциональными характеристиками, клинико-демографическими и биохимическими показателями у больных с ПОУГ, а также определены факторы риска, патогенные факторы, критерии диагностики и оценена эффективность различных методов лечения заболевания. Вместе с тем остается невыясненной роль сопутствующих заболеваний в природе развития и прогрессирования глаукомы, а также значение отдельных биохимических показателей, что требует продолжения работы.

Литература

1. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. / группа Научный авангард / Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2012. № 2(8). С. 57–69.
2. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме // Клин. офтальмол. 2003. № 3. С. 119–122.
3. Бачалдин И.Л. Роль реологических нарушений крови в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным внутриглазным давлением. Автореф. дис... канд. мед. наук. Красноярск. 2004. 24 с.
4. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении // М.: Медицина. 2001. 350 с.
5. Волков В.В., Сухинина Л.Б., Устинова Е.И. Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия. Л.: Медицина. 1985. 216 с.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации: Секция атеросклероза ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. № 6 (Приложение 3). 58 с.
7. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // Клин. офтальмол. 2011. № 3. С. 97–100.
8. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // Клин. офтальмол. 2012. № 1. С. 19–22.
9. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей (изд. 2-е) / Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Шуко А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 280 с.
10. Кунин В.Д., Черкунов Б.Ф. Компьютерный анализ динамики глаукомного процесса по данным десятилетней диспансеризации // Глаукома: Сб. научн. тр. 1994. С. 37–43.
11. Курьешева Н.И. Механизмы повреждения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2001. № 1. С. 38–41.
12. Нестеров А.П. Глаукома. М.: ООО Медицинское информационное агентство. 2008. 360 с.

A Clinical and Epidemiological Study of Risk Factors of Glaucoma Development and Progression

R.V. Avdeev¹, A.S. Alexandrov², A.S. Basinsky³, E.A. Blum⁴, A.Yu. Brezhnev⁵, E.N. Volkov⁶, O.V. Gaponko⁷, V.V. Gorodnichy², D.A. Dorofeev⁸, P.Ch. Zavadsky⁹, O.G. Zvereva¹⁰, U.R. Karimov¹¹, A.V. Kulik¹², A.V. Kuroedov^{2, 13}, S.N. Lanin¹⁴, D.N. Lovpache¹⁵, I.A. Loskutov¹⁶, E.V. Molchanova¹⁷, V.Yu. Ogorodnikova^{2, 13}, O.N. Onofrejchuk¹⁸, S.Yu. Petrov¹⁹, Yu.I. Rozhko²⁰, T.A. Sidenko²¹, T.D. Tazhibayev²², A.V. Shepeleva²³

¹ Clinical Hospital No. 17, Voronezh, Russia; ² P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; ³ S.N. Basinsky Ophthalmological Center, Oryol, Russia; ⁴ Regional Ophthalmological Hospital, Shymkent, Kazakhstan; ⁵ Kursk State Medical University, Kursk, Russia; ⁶ P.A. Bayandin Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russia; ⁷ Territorial Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; ⁸ Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia; ⁹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus; ¹⁰ Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Kazan, Russia; ¹¹ Syr-Darya Regional Ophthalmological Hospital, Gulistan, Uzbekistan; ¹² Meditsina JSC, Moscow, Russia; ¹³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ¹⁴ P.G. Makarov Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁵ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia; ¹⁶ N.A. Semashko Railway Clinical Hospital, Moscow, Russia; ¹⁷ State Medical Academy, Omsk, Russia; ¹⁸ City Hospital, Kogalym, Russia; ¹⁹ Research Institute of Eye Diseases, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ²⁰ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus; ²¹ City Clinical Polyclinic No 5, Perm, Russia; ²² National Hospital, Bishkek, Kyrgyzstan; ²³ City Clinical Hospital N 12, Tyumen, Russia
akuroyedov@hotmail.com

The paper presents results of a multicenter randomized clinical examination and treatment of 95 patients (169 eyes) with various stages of primary open-angle glaucoma, which was conducted in January – May 2012 by the Scientific Vanguard group, composed of eye doctors from 19 Russian and CIS regions. The material contains case histories, demographic and somatic statuses of glaucoma patients, the morphofunctional state of the eye, the data on the hypotensive regime, its compliance and biochemical parameters. Risk factors, pathogenic factors, diagnostic criteria, and efficiency of various methods of treatment are assessed. Correlations between morphofunctional status, biochemical, clinical and demographic parameters are established.

Key words: glaucoma, risk factors, glaucoma surgery, compliance.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:9–16

Осложнения после протонной лучевой терапии меланом сосудистой оболочки глаза, их лечение и профилактика

В.В. Вальский, С.В. Саакян, Ю.И. Бородин

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

Лечение увеальных меланом (УМ) является одним из ведущих направлений применения протонного излучения в медицине. Проведен анализ результатов протонотерапии 164 больных с УМ. Медиана наблюдения составила $49 \pm 12,5$ мес. Все больные имели опухоли большого размера: T_2 и T_3 по классификации COMS. Облучение проводилось на пучке протонов ИТЭФ энергией 80 МэВ суммарной очаговой дозой 65–70 Гр. Наиболее частыми осложнениями протонотерапии УМ являются гипертензия, катаракта и иридоциклит. При этом тяжесть лучевых осложнений зависит от размеров опухоли и объема облученных тканей пораженного глаза. Энуклеировано 18 глаз (11 %): у 11 пациентов выявлен продолженный рост или остаточная опухоль, у 5 — болящая глаукома, в 2 случаях при гистологическом исследовании не выявили опухолевых клеток. Предметное зрение ($>0,01$) сохранилось у 37 (22,6 %) больных, при этом в подгруппе T_2 этот показатель составил 37,9 %, в подгруппе T_3 только 15,8 %.

Ключевые слова: увеальная меланома, протонотерапия, осложнения.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:17–20

Лечение увеальных меланом (УМ) является одним из ведущих направлений применения протонного излучения в медицине. Клиническое использование этого метода при меланоме глаза было начато сотрудниками Гарвардского университета на циклотроне Бостонской лаборатории в 1975 году. В СССР первый больной с меланомой хориоидеи был облучен через год на ускорителе Института теоретической и экспериментальной физики в Москве, в центре протонной лучевой терапии. По данным мировых центров протонной терапии (ПТ) (PSI, Villigen, Швейцария; NPTC, США; Uppsalla, Швеция; Clatterbridge, Великобритания), локальный контроль опухоли достигается в 87–98 % [5]. ПТ позволяет проводить органосохраняющее лечение опухолей сосудистой оболочки глаза большого размера и почти любой локализации.

ПТ относится к прецизионным конформным видам лучевой терапии, обеспечивая формирование дозовых полей, геометрически приближенных к мишени, за счет чего здоровые ткани глаза не

подвергаются облучению. Вместе с тем выявляемые после протонного облучения осложнения снижают результаты лечения и многими авторами приводятся в качестве основной причины энуклеации [2, 3]. Среди осложнений ПТ УМ отмечаются: глаукома, катаракта, увеит, кератопатия, нейропатия зрительного нерва, ретинопатия, потеря зрения, мадароз.

ЦЕЛЬ работы — изучить осложнения, возникающие после протонной терапии больных с увеальной меланомой, методы их лечения и профилактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ проведен на основании архивного материала МНИИ ГБ им. Гельмгольца, включавшего истории болезней пациентов, получивших ПТ с 1977 по 1995 год, и данные наблюдений за больными, пролеченными в период с 1996 по 2011 год. ПТ была проведена 164 пациентам, из них 49 мужчин, 114 женщин. Возраст пациентов составлял от 17 до 73 лет. Все больные имели опухоли большого размера, по классификации COMS — T_2 – T_3 и направля-

лись на ПТ, поскольку брахитерапия не могла быть использована из-за размеров или расположения опухоли. Период наблюдения за больными составил 2–276 мес (медиана $49 \pm 12,5$ мес). Облучение проводилось на пучке протонов энергией 80 МэВ суммарной очаговой дозой 65–70 Гр по 80 % изодозе за 5 фракций через день.

По классификации COMS все больные имели опухоли среднего размера, т. е. с высотой от 3,0 до 10,0 мм и максимальным диаметром основания от 10,0 до 16,0 мм (71,2 % случаев) или большого размера (28,8 % случаев). Большинство меланом занимало наружные квадранты глазного дна: 46,4 % опухолей располагались в наружных отделах, 23,8 % — во внутренних. Оставшиеся 29,8 % находились на обеих половинах. 55,1 % (49) случаев относились к новообразованиям цилиохориоидальной локализации, 25,8 % (23) — к иридоцилохориоидальной, 3,4 % (3) — к иридоцилиарной, 15,7 % (14) — к хориоидальной, из которых две опухоли располагались юкстапапиллярно.

Планирование протонного облучения глаза в 1977–1995 годах проводилось вручную, позднее с помощью программы EYEPLAN (версия 3.61, Clatterbridge, Great Britain). Программа позволяет выбрать оптимальные параметры облучения путем сравнения симуляций облучения по гистограммам доза — объем с различными полярными и азимутальными углами поворота глаза, глубинами пробега пучка, величинами отступа края апертуры от края мишени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сроки появления лучевых реакций и осложнений, их продолжительность и тяжесть зависели от размеров лучевого поля.

Лучевой дерматит наблюдался во всех случаях облучения кожи век. Его первые проявления отмечались к концу курса ПТ. Явления дерматита нарастали в течение последующих 2–4 недель. Дерматит наблюдался у 118 больных; у 34 (28,8 %) больных имелись проявления влажной формы, у большинства (84; 71,2 %) купирование воспаления кожи начиналось уже на стадии сухого дерматита. Случаев изъязвления кожи не было. Продолжительность дерматита составляла 1,5–2,5 мес. В исходе воспаления формировался нежно-бледный, как правило, малозаметный, субатрофический рубец. При облучении ресничного края всегда формировался мадароз.

Кератит или кератопатия отмечены у 10 (6,1 %) больных в сроки от 1 до 14 мес. Они носили вторичный характер и не были связаны с прямым воздействием протонного пучка на роговицу. Случаев лучевого кератита, связанного с прямым воздействием лучевой энергии протонов, не было отмечено ни разу, даже когда в лучевое поле попадало до половины площади роговицы, что свидетельствует

об относительно высокой толерантности ее тканей к ионизирующему излучению.

Развитию иридоциклита способствовало облучение цилиарного тела и радужной оболочки, т. е. это осложнение всегда носило лучевой характер. Явления иридоциклита отмечены у 60 (36,8 %) больных. В 92 % случаев острый период протекал скрытно на фоне дерматита, локального лучевого склерита и характеризовался отсутствием болевых ощущений. Факт перенесенного воспаления подтверждался наличием у больного задних синехий и несвежих преципитатов на эндотелии роговицы. Важным условием профилактики иридоциклита было обеспечение максимального мидриаза в первые три месяца после лечения, что не всегда возможно достичь только использованием инстилляций мидриатиков. Больным рекомендовались аппликации мезатона 1 % на ватном тампоне за веки в течение 30 мин ежедневно на протяжении 3 мес с одновременным использованием местно кортикостероидных средств — дексаметазона 0,1 % или бетаметазона 0,1 % с постепенной отменой к 3 мес. При выраженной реакции назначали парабульбарные введения дипроспана по 0,7–0,8 мл в субтенонное пространство — до 3 инъекций с интервалом 7–14 дней.

Развитие катаракты — наиболее частое постлучевое осложнение, отмечено у 81 больного (49,7 %). Первые изменения в хрусталике появлялись через несколько месяцев — 1,5 года после лучевой терапии (медиана — 10 мес). Высокая частота развития катаракты определяется радиочувствительностью хрусталика, а также передней локализацией большинства новообразований — в 84,3 % опухоль затрагивала цилиарное тело, что исключало возможность наведения протонного пучка на мишень, минуя хрусталик. Вероятно, имеет значение и токсическое воздействие новообразования и продуктов его лизиса на метаболизм в хрусталике.

Экстракцию катаракты выполнили двум пациентам. В одном случае у больного с иридоцилиарной меланомой, наблюдавшегося после ПТ на протяжении 10 лет, развилась осложненная катаракта и глаукома. Острота зрения после операции повысилась со счета пальцев у лица до 0,35. Через 6 мес из-за прогрессивной глаукомной атрофии зрительного нерва зрение снизилось до 0,09. Во втором случае у больной с исходным размером новообразования 9,4 x 13 мм после экстракции катаракты острота зрения повысилась с движения руки у лица до 0,4 и сохраняется в течение 4 лет.

Постлучевая гипертензия выявлена у 48 больных (29,4 %), она появилась в сроки от 2 до 143 мес после ПТ, медиана — 13,5 мес. В 15 глазах причиной гипертензии явилась неоваскуляризация зоны угла передней камеры (УПК). У 13 пациентов гипертензия была связана с последствиями лучевого иридоциклита — формированием синехий в камерах глаза и бомбажем радужки. Продолженный рост

опухоли в УПК отмечен в 9 случаях. Постлучевой лизис опухоли с блокадой дренажной системы продуктами распада был причиной глаукомы в 4 глазах, сочетание причин — неоваскуляризация структур УПК и последствия иридоциклита — в 7. Внутриглазная гипертензия с болевым синдромом была причиной энуклеации пораженного глаза у 4 пациентов. Данные, приводимые D. Char и соавт. [1], свидетельствуют о корреляции риска развития глаукомы с объемом облучения области лимба. Однако наши результаты не вполне соответствуют приводимым в литературе, где вероятность развития глаукомы после ПТ оценивают в 5,6–28,2 % [3, 4, 7]. Это обусловлено тем, что в наших наблюдениях облучались большие по размеру опухоли с локализацией преимущественно в переднем отрезке глаза.

У 23 больных (14,1 %) постлучевой период осложнился развитием гемофтальма в сроки от 2 недель до 12,5 года. Основным фактором риска было исходное наличие геморрагий на поверхности новообразования до облучения, а также высокие показатели кровотока в опухоли, выявленные ультразвуковой доплерографией. При этом возраст больных и размеры новообразований не превышали средних значений в группе.

Частота осложнений у больных с опухолями стадии T₂ и T₃ приведены в таблице 1.

Причиной склеромалии у двух больных явилась неоправданно высокая склеральная доза излучения. Прослеживается некоторое увеличение частоты развития гипертензии облученного глаза с увеличением размера опухоли (27,5 % у пациентов с T₂ до 37 % у T₃), что согласуется с данными D. Char и соавт. [1]. Развитие катаракты не зависело от размеров новообразований, а определялось только их локализацией и объемом хрусталика, попадающего в поле протонного пучка. Следствием этого явилось превалирование частоты катаракты в группе с меньшими размерами опухолей, но располагавшихся ближе к лимбу.

Нарушение зрительных функций определяется характером и тяжестью осложнений. По данным A. Lane и соавт., после ПТ меланоцитарных образований малого размера — диаметром до 10 мм и высотой до 5 мм значительное (ниже 0,1) снижение зрения наблюдается у 60 % пациентов [6]. Мы изучили динамику изменения зрения отдельно у больных с опухолями среднего (T₂) и большого размеров (T₃). Медиана исходной остроты зрения (ОЗ) в первой подгруппе составила 0,5, во второй подгруппе — 0,4. Относительные показатели функций после лечения в группе с большими новообразованиями оказались хуже. Итоговая ОЗ при медиане наблюдения 42 мес представлена в таблице 2.

Таким образом, предметное зрение (> 0,01) сохранилось у 37 (22,6 %) больных, при этом в первой подгруппе в 37,9 %, во второй только в 15,8 %.

Энуклеировано 18 глаз. Причиной удаления глаза в 11 случаях был продолженный рост или остаточная опухоль, в 5 случаях энуклеация выполнена из-за болящей глаукомы, развившейся после ПТ. У 2 больных гистологическое исследование удаленного глаза не выявило наличия опухолевых клеток. Сохраняющееся после облучения объемное образование было представлено клеточным детритом и пигментом. При меланоме стадии T₂ выполнено 11 энуклеаций (9,2 %), T₃ — 7 (16,3 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частыми осложнениями после ПТ увеальной меланомы являются глаукома, катаракта и иридоциклит. При этом тяжесть лучевых осложнений зависит от размеров опухоли и объема облученных тканей пораженного глаза. Учитывая представленные данные, можно предложить несколько путей профилактики постлучевых осложнений: диагностику внутриглазной опухоли на ранней стадии и раннее начало ПТ; совершенствование способов конформного планирования ПТ; снижение разовой очаговой дозы облучения за счет увеличения количества фракций; дальнейшее изучение радиобиологических особенностей глаза и его анатомических структур.

Таблица 1. Осложнения после протонотерапии

Осложнение	Стадия T, %	
	T ₂	T ₃
Кератит	5,8	8,9
Иридоциклит	36,7	35,5
Глаукома	27,5	37,0
Катаракта	54,2	37,0
Гифема	1,7	6,7
Гемофтальм	14,2	13,3
Отслойка сетчатки	12,3	11,1
Ретинопатия лучевая	3,3	2,2
Склеромалия	1,7	0

Таблица 2. Острота зрения облученного глаза у больных после протонотерапии (медиана наблюдения — 42 мес)

Острота зрения	Количество больных по стадиям T, чел. (%)		
	T ₁	T ₂	T ₁ + T ₂
1–0,4	14 (12,6)	3 (7,9)	17 (10,4)
0,3–0,1	17 (15,3)	3 (7,9)	20 (12,2)
0,09–0,01	30 (27)	7 (18,4)	37 (22,6)
Счет пальцев — неправ. светопроекция	29 (26,1)	14 (36,9)	43 (26,2)
0	21 (19)	11 (28,8)	32 (19,5)

Литература

1. Char D.H., Kroll S.M., Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy // Trans Am Ophthalmol Soc. 1997. N 95. P. 171–187.
2. Damato B., Kacperek A., Chopra M. et al. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience // Intern. Journ. of Radiation, Oncology, Biology, Physics. 2005. Vol. 62, N 5. P. 1405–1411.
3. Dendale R., Lumbroso-Le Rouic L., Noel G. et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institute-Orsay proton therapy center (ICPO) // Intern. Journ. of Radiation, Oncology, Biology, Physics. 2006. Vol. 65. N 3. P. 780–787.
4. Desjardins L., Lumbroso-Le Rouic L., Levy-Gabriel C et al. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients // Ophthalmic Research. 2006. Vol. 38, N 5. P. 255–260.
5. Egger E., Schalenbourg A., Zografos L., et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 1, N 51. P. 138–147.
6. Lane A. M., Egan K. M., Kim I. K., Gragoudas E. S. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid // Arch Ophthalmol. 2010. Vol. 128, N 8. P. 996–1000.
7. Wilson M.W., Hungerford J.L. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma // Ophthalmology. 1999. Vol. 106, N 8. P. 1579–1587.

Complications after Proton Beam Irradiation Therapy of Uveal Melanoma: Treatment and Prophylaxis

V.V. Valsky, S.V. Saakyan, Yu.I. Borodin

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
wwalskiy@mail.ru

Uveal melanoma treatment is one of the most important areas of proton beam use in medicine. We analyze the results of proton beam irradiation treatment of 164 patients with uveal melanoma. The median follow up period was 49 ± 12.5 months. All patients had large tumors T_2 and T_3 according to Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) classification. Irradiation was performed with the Institute of Theoretical and Experimental Physics proton beam of 80 MeV energy with the total tumor dose of 65–70 Gr. The most common complications were increased intraocular pressure, cataracts and iridocyclitis. The degree of complications depended on the size of the tumor and the volume of irradiated tissue. 18 eyes were eventually enucleated. 11 eyes showed a continuous growth or residual tumor, 5 eyes had painful glaucoma, while in 2 cases no tumor cells were found by histological examination. Acuity of object vision (>0.01) was noted in 37 patients (22.6%); of these, patients having T_2 tumors achieved this value in 37.9% cases while those with T_3 tumors had this level of visual acuity in 15.8% only.

Key words: uveal melanoma, proton beam irradiation, complications.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:17–20

Общая и первичная заболеваемость возрастной катарактой населения Амурской области

А.С. Выдров¹, Е.Н. Комаровских²

¹ ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск

² ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Статистический анализ уровня общей заболеваемости возрастной катарактой населения Амурской области показал, что у городских жителей он в среднем в 3–4 раза выше, чем у жителей сельских районов при примерно одинаковых показателях первичной заболеваемости. Согласно логарифмической линии тренда, заболеваемость возрастной катарактой в ближайшие 5 лет в Амурской области будет прогрессивно увеличиваться, что требует принятия соответствующих организационных и лечебных мер. Полученные показатели заболеваемости возрастной катарактой в целом соответствуют показателям в Российской Федерации.

Ключевые слова: катаракта, заболеваемость, Амурская область.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:21–23

Среди населения всего мира доля пожилых людей прогрессивно увеличивается. В период 1980–2020 гг. предполагаемое увеличение пожилого населения в развитых странах составит 186 %, в развивающихся странах — 356 %. Накопленный опыт офтальмологической практики свидетельствует, что наиболее частой причиной слепоты и слабо зрения у лиц старших возрастных групп является возрастная катаракта [2]. На основании этого ВОЗ полагает, что к 2025 г. около 50 млн человек в возрасте 60 лет будут иметь помутнения хрусталика различной интенсивности [8]. Из них около 17 млн будут нуждаться в хирургическом лечении [1, 4]. В связи со старением населения экономически развитых стран мира и России проблема катаракты является одной из самых социально актуальных. Только в России ежегодно выполняется более 200 тыс. операций по поводу катаракты [5, 7].

В последние годы отмечается достаточно четкая тенденция к увеличению числа больных с катарактой в группе трудоспособного (до 55 лет) возраста, при этом доля данного заболевания в структуре причин инвалидности по зрению составляет около 6 % [3, 6]. Современная офтальмология располагает достаточным количеством фактов, свидетельствующих о

мультифакториальности заболевания. Эпидемиологию катаракты связывают с различными факторами, к которым, в частности, относятся: расовая принадлежность, характер питания, загрязнение окружающей среды (в том числе солями тяжелых металлов), состав питьевой воды, курение, патологические изменения микроэлементного состава хрусталика, применение лекарственных препаратов и преждевременное старение организма [4, 7].

ЦЕЛЬ работы — изучить динамику общей и первичной заболеваемости возрастной катарактой у городского и сельского населения Амурской области с 1991 по 2011 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На основе ретроспективного анализа годовых статистических отчетов ЛПУ за 1991–2011 гг., представленных в Амурский медицинский информационно-аналитический центр, нами изучены данные по общей и первичной заболеваемости возрастной катарактой. Первичная заболеваемость регистрируется при установлении больному диагноза впервые в жизни в данном году. Общая заболеваемость населения характеризуется суммарным числом случаев заболеваний, выявленных (зарегистрированных)

в течение года. При этом учитываются все случаи заболеваний, которые установлены как впервые, так и при повторном (в том числе многократном) обращении по поводу данного заболевания. Показатели рассчитаны по классическим формулам на 1000 человек в промилле (‰). При построении логарифмической линии тренда путем расчета точек методом наименьших квадратов использовали математическую логарифмическую формулу: $y = c \ln(X) + b$, где c и b — константы, $\ln$ — функция натурального логарифма, а X — период времени прогнозирования. При моделировании рассчитывали прогноз на 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами прослежена динамика общей и первичной заболеваемости возрастной катарактой у городского и сельского населения Амурской области с 1991 по 2011 г. Общая заболеваемость катарактой жителей Амурской области за исследуемый период возросла в 6,7 раза: с 3,8 ‰ (1991 г.) до 25,3 ‰ (2011 г.). Первичная заболеваемость исследуемой нозологии выросла в 3,9 раза: с 1,1 ‰ (1991 г.) до 4,3 ‰ (2011 г.). На протяжении всего периода наблюдался динамичный рост показателей как общей, так и первичной заболеваемости возрастной катарактой. В среднем за год общая заболеваемость увеличивалась на 26 %, первичная — на 13 %.

При изучении динамики общей и первичной заболеваемости возрастной катарактой населения Амурской области нами также была получена линия тренда с прогнозом на 5 лет, позволяющая с достоверностью 85–86 % определить изменение этого показателя. По нашим расчетам, данный показатель по общей заболеваемости равен $8,1003 \ln(X) - 2,2092$, $R^2 = 0,8602$; по первичной заболеваемости — $1,2375 \ln(X) + 0,7401$, $R^2 = 0,85$, где X — период времени, для которого необходим прогноз заболеваемости; R^2 — степень достоверности аппроксимации.

Согласно прогнозу, к 2016 г. уровень общей заболеваемости катарактой может достичь 38,3 ‰ с достоверностью 86 %. Что же касается первичной заболеваемости, то ее уровень к 2016 г. может достигнуть 6,9 ‰ с вероятностью 85 % (рис. 1).

Самые высокие показатели заболеваемости возрастной катарактой отмечены среди городского населения. Так, в 1991 г. показатель общей заболеваемости составлял 4,9 ‰, к 2011 г. он увеличился до 32,6 ‰, что составило 565 %, т. е. прирост составил в среднем 25,6 % в год. Динамика роста первичной заболеваемости городского населения Амурской области составила в среднем 14,1 % в год. В целом за исследуемый период рост составил 310 %: с 1,3 ‰ за 1991 г. до 5,3 ‰ к 2011 г. Согласно прогнозу, к 2016 г. общая заболеваемость возрастной катарактой среди городского населения увеличится до 53 ‰ ($11,469 \times 5 \text{ лет} - 4,3419$) с вероятностью 86 %. Уровень первичной заболеваемости может возрасти до 6,9 ‰ ($1,5701 \times 5 \text{ лет} + 0,9874$) с вероятностью 94 % (рис. 2).

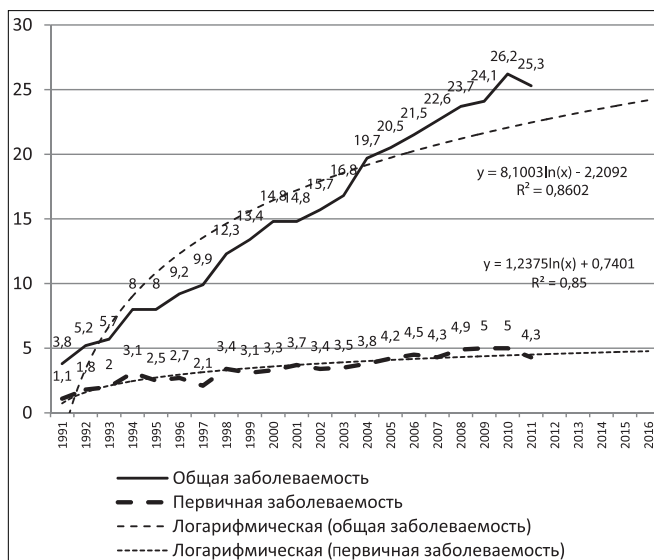


Рис. 1. Общая и первичная заболеваемость возрастной катарактой в Амурской области (‰).

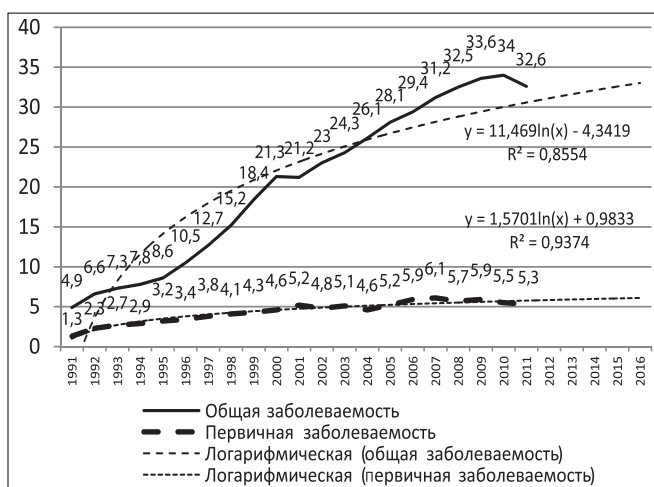


Рис. 2. Общая и первичная заболеваемость возрастной катарактой городского населения (‰).

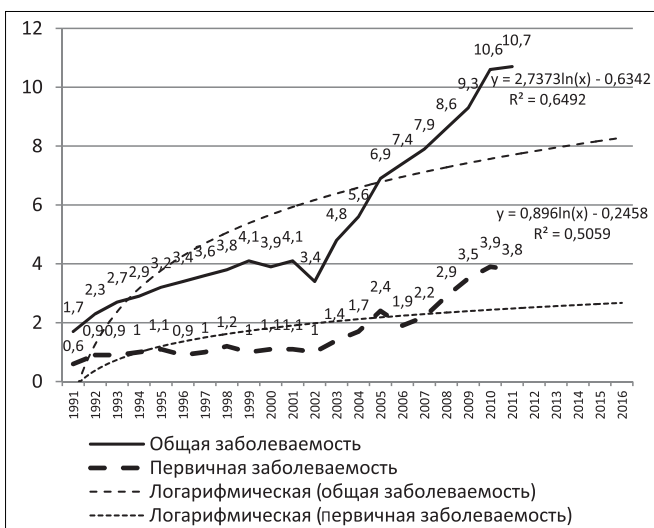


Рис. 3. Общая и первичная заболеваемость возрастной катарактой сельского населения (‰).

Динамика заболеваемости возрастной катарактой сельского населения за последние 22 года (1991–2011 гг.) носит наиболее агрессивный характер. Так, общая заболеваемость возросла более чем в 6,3 раза: с 1,7 до 10,7 ‰. Первичная заболеваемость увеличивалась в среднем на 24,1 %: с 0,6 ‰ (1991 г.) до 3,8 ‰ (2011 г.), что за весь исследуемый период составило 530 %.

При прогнозировании заболеваемости возрастной катарактой среди сельского населения Амурской области на ближайшие 5 лет мы получили следующие данные: общая заболеваемость может увеличиться до 13,1 ‰ ($2,7373 \times 5 \text{ лет} - 0,6342$) с вероятностью 65 %, а первичная заболеваемость — до 6,9 ‰ ($1,2375 \times 5 \text{ лет} + 0,7401$) с вероятностью 85 % (рис. 3).

Полученные данные показывают, что уровень общей заболеваемости возрастной катарактой населения Амурской области среди городских жителей в среднем в 3–4 раза выше, чем у жителей сельских районов, при примерно одинаковых показателях первичной заболеваемости, что свидетельствует о более благоприятных условиях для функционирования органа зрения в сельской местности. Полученные нами показатели заболеваемости возрастной катарактой населения Амурской области в целом соответствуют аналогичным показателям по стране.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема заболеваемости возрастной катарактой в Амурской области остается актуальной, несмотря на высокий уровень диагностики и лечения

пациентов. Динамика общей и первичной заболеваемости возрастной катарактой населения Амурской области носит агрессивный характер. Выявлена несомненная связь уровня заболеваемости с экологическими характеристиками места проживания (город — село). Согласно логарифмической линии тренда, заболеваемость возрастной катарактой в ближайшие 5 лет в Амурской области будет прогрессивно увеличиваться, что требует принятия соответствующих организационных и лечебных мер.

Литература

1. Азнабаев Б.М. Ультразвуковая фактоэмульсификация катаракты. М.: Август Борг, 2005. 136 с.
2. Либман Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Национальное руководство. М.: Офтальмология. 2008. 131 с.
3. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность по зрению населения России // Тезисы докладов: VIII съезд офтальмологов России. М. 2005. С. 428–429.
4. Малюгин Б.Э. Медико-технологическая система ультразвуковой фактоэмульсификации с имплантацией ИОЛ: Автореф. дис... докт. мед. наук. М. 2002. 49 с.
5. Першин К.Б. Занимательная фактоэмульсификация. С.-Пб.: Борея Арт. 2007. 136 с.
6. Сташкевич С.В., Сенченко Н.Я. Фактоэмульсификация катаракты (опыт 1000 операций) // Офтальмохирургия. 2003. № 3. С. 26–31.
7. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В. Интраокулярная коррекция в хирургии осложненных катаракт. М.: Новое в медицине. 2004. 176 с.
8. Федоров С.Н. Основные тенденции современной хирургии катаракты // VII съезд офтальмологов России. М. 2000. С. 11–14.

Overall and Primary Incidence of Age-Related Cataract in the Population of Amur Region

A.S. Vydrov¹, E.N. Komarovskikh²

¹ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

² V.F. Voyno-Jasenetsky Krasnoyarsk State Medical Institute, Krasnoyarsk, Russia
stilaris@gmail.com

Statistical analysis of the overall incidence of age-related cataract in the Amur region remains showed that it is averagely 3–4 times higher in urban than in rural population, with approximately the same level of primary incidence of the disease. According to the logarithmic trend line, the incidence of age-related cataract will increase in the Amur Region in the next 5 years, which requires that adequate organizational and medical measures be taken. The obtained age-related cataract incidence values are generally similar to those of the Russian Federation in general.

Key words: cataract, incidence, Amur Region.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:21–23



Abbott Medical Optics

*Совершенство в деталях
Уверенность в успехе. Путь к гармонии*



Семейство ИОЛ TECNIS®



Preloaded



Multifocal Toric



Multifocal



Toric



Monofocal

Stormoff®

(495) 780 0792, 780 7691, 956 0557

www.stormoff.com

amo@stormoff.com

Инфекционные осложнения при интравитреальном введении ингибиторов VEGF при лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации

Л. Гейсек¹, А.К. Степанов¹, Ж. Бэнешова², П. Немец², Л. Рэймонт², Я. Эрнест², П. Розсивал¹

¹ Глазная клиника факультетской больницы, Градец Кралове, Чехия

² Глазная клиника первого медицинского факультета Карлова университета и центральный военный госпиталь, Прага, Чехия

*Цель работы — определить частоту развития эндофтальмита после интравитреальных инъекций ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), оценить состояние зрительных функций до и после оперативного лечения этого осложнения. При проведении 2274 интравитреальных инъекций ингибитора-VEGF (1213 инъекций Пегаптаниба, 1061 инъекций Ранибизумаба) применялись следующие меры профилактики инфекционных осложнений: инстиляция антибиотиков до и после инъекции, предварительная обработка, включавшая раствор 5% повидон-йода, а также обязательное использование стерильных материалов и перчаток. Зарегистрировано 8 случаев развития эндофтальмита: 6 случаев после инъекций Пегаптаниба и 2 случая после инъекций Ранибизумаба. Из них только у одного пациента острота зрения после оперативного лечения эндофтальмита улучшилась по сравнению с уровнем, который был перед инъекцией ингибитора VEGF. Частота возникновения эндофтальмита составила 0,35%. Не выявлено статистически достоверной разницы в риске развития эндофтальмита после инъекций Пегаптаниба и Ранибизумаба ($p=0,6$). Несмотря на отсутствие рекомендаций в отношении процедуры выполнения интравитреальных инъекций, частота возникновения эндофтальмита была достаточно низкой, даже в сравнении с результатами больших клинических исследований, в которых проводилась более тщательная антисептическая подготовка. Выявлено, что наиболее частым возбудителем был *Staphylococcus epidermidis* (75% случаев). Культивирование патогенных микроорганизмов, полученных из образца стекловидного тела, является обязательным для определения этиотропного лечения эндофтальмита.*

Ключевые слова: эндофтальмит, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, интравитреальная инъекция, *Staphylococcus epidermidis*.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:25–29

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является патологическим состоянием центральной зоны сетчатки, которое проявляется главным образом снижением остроты зрения. Выделяют «сухую» и «влажную», или неоваскулярную формы заболевания. В группу риска входят люди в возрасте старше 55 лет. В этой возрастной категории ВМД является наиболее частой причиной ухудшения центрального зрения. Качество жизни у пациентов

с далекозашедшей формой ухудшается примерно на 60%, что сопоставимо с качеством жизни у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями или с проявлениями СПИДа [7].

Изменения в центральной зоне сетчатки на фоне ВМД приводят к снижению остроты зрения при чтении, при распознавании лиц окружающих, несмотря на сохранность периферического зрения, которое позволяет пациенту ориентироваться в

окружающей обстановке. На лечение ВМД выделяются огромные финансовые средства, что является экономической проблемой для общества, медицинских страховых компаний и для семей пациентов [7].

Интравитреальная терапия с введением ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) быстро стала основным видом лечения неоваскулярной формы ВМД. Этот вид терапии позволяет не только замедлить потерю зрения или поддержать существующую остроту зрения, но и дает возможность улучшить и даже восстановить зрительные функции. Однако для закрепления достигнутых результатов зачастую требуется повторное введение препарата. Увеличение кратности инъекций влечет за собой рост риска развития осложнений: разрыва ретинального пигментного эпителия (РПЭ), отслойки сетчатки, субретинальных кровоизлияний и гемофтальма. Самым серьезным осложнением интравитреальных инъекций является эндофтальмит.

Эндофтальмит — быстро развивающееся деструктивное осложнение, которое без точной диагностики и своевременного лечения может привести к необратимой потере зрительных функций. По результатам исследования, посвященного развитию эндофтальмита после хирургии катаракты (описано 420 случаев эндофтальмита), наиболее распространенной причиной этого послеоперационного осложнения является *Staphylococcus epidermidis*. В значительно меньшем количестве случаев были обнаружены *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus species* [5].

Мониторинг частоты возникновения эндофтальмита после интравитреального введения ингибиторов VEGF был одной из главных целей многих исследований, в частности, VISION, ANCHOR и MARINA. В исследовании VISION (10208 инъекций Пегаптаниба) описано 12 случаев эндофтальмита, что составляет 0,1% [6]. В исследованиях ANCHOR и MARINA (инъекции Ранибизумаба) этот процент был еще ниже — 0,06 и 0,05% соответственно [10].

J. De Saго и соавт. опубликовали результаты обследования 104 пациентов перед проведением интравитреальной инъекции. В 43% случаях посев с конъюнктивы был положительным. Повторный посев мазка с конъюнктивы, проведенный после локальной инстилляций антибиотиков и 5% раствора повидон-йода, выявил положительный результат у 13% пациентов. В 80% всех позитивных посевов обнаружен *Staphylococcus epidermidis* [4].

Наиболее вероятным механизмом развития эндофтальмита является прямой контакт возбудителя (на бульбарной и тарзальной конъюнктиве) с инъекционной иглой в момент проведения процедуры [4]. Рефлюкс вводимого препарата и открытое сообщение между полостью стекловидного тела и бактериальной флорой конъюнктивы имеют меньшее значение для возникновения этого опасного осложнения.

Клинические симптомы бактериального эндофтальмита после интравитреальной инъекции развиваются в течение первых дней после введения препарата (чаще всего на 3-й день) и проявляются в виде гиперемии, снижения остроты зрения, гипопиона, задних синехий, витреита. Как в случае эндофтальмита после операции катаракты, так и при подозрении на эндофтальмит после интравитреальной инъекции, крайне важным является выбор лечебной тактики. Без своевременного начала терапии воспалительный процесс может стать причиной деструктивных изменений в заднем отрезке глазного яблока и привести к необратимой потере зрительных функций. В данной работе представлено исследование группы пациентов с эндофтальмитом после интравитреального введения ингибиторов VEGF, затронуты вопросы диагностики, хирургического лечения и результаты терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В трехлетний период (с сентября 2007 г. по сентябрь 2010 г.) проведены 2274 интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF у 440 пациентов (469 глаз), из них 1213 инъекций Пегаптаниба и 1061 инъекций Ранибизумаба. Возрастной диапазон пациентов составлял 55–95 лет (средний возраст 72 года). У всех пациентов выявлена неоваскулярная форма ВМД.

До и после интравитреальной инъекции была использована стандартная схема антибиотикотерапии. В течение 3–4 дней после введения препарата применялись локальные инстилляций антибиотиков в качестве профилактики инфекционных осложнений. При повторных интравитреальных инъекциях чередовались различные комбинации антибиотиков для предотвращения выработки резистентности: неомицин и полимиксин с дексаметазоном, тобрамицин с дексаметазоном, цiproфлоксацин, левофлоксацин.

Обследование пациентов перед каждым интравитреальным введением включало определение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ), измерение внутриглазного давления (ВГД), исследование переднего отрезка, офтальмоскопию и оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области. Флюоресцентная ангиография (ФАГ) проводилась до начала лечения, а затем по мере необходимости.

Интравитреальные инъекции проводились в операционной под локальной анестезией (оксибупрокаин). Непосредственно перед инъекцией выполнялась антисептическая обработка конъюнктивы, ресниц, кожи век и лица раствором 5% повидон-йод (бетадин), инстиляция антибиотиков в конъюнктивальный мешок [9]. После дезинфекции пациенты накрывались стерильной одноразовой простыней. Инъекции выполнялись иглой 30G 0,3*6, после инъекции конъюнктив в месте введения препарата прижималась стерильным ватным тампоном для

предотвращения рефлюкса. Инстиляция антибиотиков в конъюнктивальный мешок повторялась и после инъекции, накладывалась стерильная повязка на веки. Все пациенты были информированы о возможных осложнениях и о необходимости срочного обращения к офтальмологу при возникновении любого из признаков осложнений.

Решающими для постановки диагноза эндофтальмит у пациентов в нашей группе были результаты обследования переднего сегмента глазного яблока и ультразвуковое исследование (УЗИ) полости стекловидного тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз эндофтальмит был выявлен у 8 пациентов (7 женщин и 1 мужчина) в возрасте 65–92 лет (в среднем 78 лет) (табл. 1), что составляет 0,35% от 2274 инъекций. Шести пациентам был введен Пегаптаниб, двум пациентам – Ранибизумаб. Эндофтальмит развивался в различном диапазоне кратности интравитреального введения препарата – от первой до пятой инъекции включительно (в среднем 3,5).

Всем 8 пациентам после инъекции были назначены инстиляции антибиотиков по стандартной схеме: 4 пациентам комбинация неомицина и полимиксина с дексаметазоном, в остальных 4 случаях – дексаметазона с тобрамицином. Эндофтальмит диагностирован на 2–7-й день после инъекции (в среднем 3,5 дня). Все пациенты были немедленно госпитализированы в клинику и прошли полный курс обследования, включая определение МКОЗ, ВГД, биомикроскопию переднего сегмента и ультразвуковое исследование глазного яблока.

У всех пациентов проводилась pars plana витрэктомия (ППВ). Техника операции была одинаковой: разрез конъюнктивы, склеротомия, отбор проб из стекловидного тела и передней камеры на

культивацию, мазки с конъюнктивы. Промывание передней камеры глаза сочеталось с введением антибиотиков (5 мг эдицина и 4 мг амикина в 500 мл раствора Рингера).

Всем пациентам были назначены антибиотики системно (в виде сочетания эдицина 500 мг внутривенно каждые 6 ч и ципрофлоксацина 200 мг внутривенно каждые 12 ч), а также локально. Срок госпитализации составил в среднем 4,25 дня (от 4 до 8 дней).

Послеоперационный период наблюдения длился в интервале от 12 до 26 мес (в среднем 16,5 мес). Средняя МКОЗ по истечении 12 мес после витрэктомии равнялась 0,13. Во всех случаях удалось добиться улучшения МКОЗ через 12 мес после витрэктомии по сравнению с исходной (до операции). Только у одного пациента МКОЗ после оперативного лечения эндофтальмита улучшилась по сравнению с уровнем, который был перед инъекцией ингибитора VEGF.

С помощью микробиологического культивирования возбудитель был обнаружен у 7 пациентов (88%). Наиболее распространенной причиной эндофтальмита являлся *Staphylococcus epidermidis*. Антибиотикотерапия, результаты культивирования и резистентность к антибиотикам приведены в табл. 2.

Эндофтальмит является редким и очень серьезным осложнением интравитреальной инъекции ингибиторов VEGF. Локальная терапия и протоколы антибиотикопрофилактики при интравитреальных инъекциях ингибиторов VEGF должны быть стандартизированы во всех клиниках. Такой подход является одним из факторов, который поможет достичь низкого уровня инфекционных осложнений после инъекций ингибиторов VEGF. Во всех перечисленных выше международных исследованиях частота эндофтальмита была очень низкой, благодаря строгим требованиям к проведению процедуры

Таблица 1. МКОЗ перед инъекцией ингибиторов VEGF, до и после витрэктомии у пациентов с эндофтальмитом

Пациент	Ингибитор VEGF	МКОЗ перед инъекцией	МКОЗ перед ППВ	МКОЗ после ППВ
1	Пегаптаниб	6/12	Движение руки, светоощущение	1/60
2	Пегаптаниб	6/36	Движение руки, светоощущение	1/60
3	Пегаптаниб	6/12	1/60	2/60
4	Ранибизумаб	6/60	Светоощущение	Движение руки, светоощущение
5	Ранибизумаб	6/60	Движение руки, светоощущение	2/60
6	Пегаптаниб	6/18	Движение руки, светоощущение	6/60
7	Пегаптаниб	6/18	Движение руки, светоощущение	6/9
8	Пегаптаниб	6/12	Движение руки, светоощущение	6/60

Таблица 2. Локальная антибиотикотерапия перед инъекцией ингибиторов VEGF, результаты культивирования и резистентность к антибиотикам

Пациент	Антагонист VEGF	Антибиотик	Посев	Резистентность к антибиотикам
1	Пегаптаниб	Макситрол	Отрицательный	
2	Пегаптаниб	Макситрол	<i>Staphylococcus aureus</i>	полимиксин В
3	Пегаптаниб	Макситрол	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	полимиксин В, тобрамицин, тетрациклин
4	Ранибизумаб	Макситрол	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	полимиксин В, эритромицин, клиндамицин
5	Ранибизумаб	Тобрадекс	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	полимиксин В, тобрамицин
6	Пегаптаниб	Тобрадекс	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	полимиксин В, тобрамицин
7	Пегаптаниб	Тобрадекс	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	тетрациклин
8	Пегаптаниб	Тобрадекс	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	полимиксин В, тобрамицин

интравитреального введения (предварительная профилактика антибиотиками, применение раствора 5% повидон-йода, стерильные материалы и перчатки).

В клинической практике доказана большая роль промывания конъюнктивной полости раствором бетадина (5% раствор повидон-йода) для профилактики инфекционных осложнений [3, 11]. Подготовка пациента и операционного зала перед инъекцией должна выполняться аккредитованными медсестрами. Процедура выполнения инъекции включает в себя обработку ресниц, кожи век и лица тампоном, смоченным 5% раствором бетадина, инстилляцию местного анестетика. После завершения инъекции повторно инстиллируется антибиотик и извлекается векорасширитель. Важным моментом также является контроль ВГД после инъекции [1, 8].

В 2005 г. ингибиторы VEGF впервые были использованы для лечения вторичной неоваскуляризации при ВМД, что ознаменовало начало эпохи ингибиторов VEGF в офтальмологии. В нашей клинике этот метод лечения на регулярной основе начал применяться с конца 2007 г. В 2008 г. у нас было зарегистрировано 7 случаев эндофтальмита. В качестве профилактической антибиотикотерапии использовался макситрол (комбинация неомицина и полимиксина с дексаметазоном) или тобрадекс (комбинация дексаметазона с тобрамицином). 75% случаев эндофтальмита в нашей клинике было вызвано возбудителем *Staphylococcus epidermidis* с установленной резистентностью к антибиотикам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успех интравитреальных инъекций ингибиторов VEGF в лечении ВМД, серьезную озабоченность вызывает необходимость повтор-

ных инъекций препарата, так как это приводит к увеличению риска инфекционных осложнений. Совершенствование мер антисептики, стандартизация антибиотикотерапии и процедуры выполнения интравитреальных инъекций, использование стерильных материалов и особенно применение раствора 5% повидон-йода в составе предварительной обработки должны помочь свести к минимуму частоту осложнений. В редких случаях развития эндофтальмита основным методом лечения для сохранения состояния заднего отрезка глазного яблока и зрительных функций является витрэктомия с интравитреальным введением антибиотиков, в сочетании с локальным и системным применением антибиотикотерапии.

Литература

1. Arantes T.E., Castro C.M., Cavalcanti R.F. et al. Flora bacteriana conjuntival ap s uso t pico de ciprofloxacin e gatifloxacin em cirurgia de catarata // Arq. Bras. Oftalmol. 2008. N 71. P. 191–196.
2. Brody B.L., Gamst, A.C., Williams, R. A. et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2001. N. 108. P. 1893–1900.
3. Carrim Z.I., Mackie G., Gallacher G., Wykes W.N. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery // Eur. J. Ophthalmol. 2009. N 19. P. 560–564.
4. De Caro J.J., Ta C.N., Ho H.K. et al. Bacterial contamination of ocular surface and needles in patients undergoing intravitreal injections // Retina (Philadelphia, Pa.). 2008. N 28. P. 877–883.
5. Han D.P., Wisniewski S.R., Wilson L.A. et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study // Am. J. Ophthalmol. 1996. N 122. P. 1–17.
6. Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C. et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review // Retina. 2004. N 24. P. 676–698.
7. Kolar P. et al. Age related macular degeneration / Grada. Praha. 2008.
8. Miño de Kaspar H., Kreutzer T.C., Aguirre-Romo I. et al. A prospective randomized study to determine the efficacy of

- preoperative topical levofloxacin in reducing conjunctival bacterial flora // Am. J. Ophthalmol. 2008. V. 145, N 1. P. 136–142.
9. Quiroga L.P., Lansingh V., Laspina F. et al. A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay // Arq. Bras. Oftalmol. 2010. V. 73, N 2. P. 125–128.
10. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heie J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // The New England Journal of Medicine. 2006. N 355. P. 1419–1431.
11. Shimada H., Nakashizuka H., Hattori T. et al. Effect of operative field irrigation on intraoperative bacterial contamination and postoperative endophthalmitis rates in 25-gauge vitrectomy // Retina (Philadelphia, Pa.). 2010. N 30. P. 1242–1249.

Infectious Complications of Intravitreal AntiVEGF Therapy of the Wet Form of Age-Related Macular Degeneration

L. Hejsek¹, A. Stepanov¹, Zh. Benešova², P. Nemec², L. Rejmont², J. Ernest², P. Rozsival¹

¹ Ophthalmology Clinic, Hradec Kralove

² Charles University and Central Military Hospital, Prague, Czech Republic
stepanov.doctor@gmail.com

The research purpose was to determine the incidence of endophthalmitis following intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents and to evaluate the results of surgical therapy. A retrospective study of a total of 2274 intravitreal anti-VEGF injections (1213 pegaptanib, 1061 ranibizumab) were performed from 2007 to 2010. The injections were performed as an out-patient procedure with use of povidone-iodine as part of preinjection preparation. Preinjection topical antibiotics, sterile environment, sterile gloves and postinjection topical antibiotics were used. 8 cases of endophthalmitis were detected, 6 cases following pegaptanib injection and 2 cases following ranibizumab injection. Only one patient regained her pre-injection visual acuity. The incidence of endophthalmitis was 0.35%. No difference in the incidence of endophthalmitis was found between pegaptanib and ranibizumab ($p = 0.6$). Although there is no consensus regarding the intravitreal injection procedure technique, the incidence of endophthalmitis was low in a large number of injected patients as compared to the results reported in clinical trials where much more extensive preinjection preparation was done. The most frequently identified pathogen was Staphylococcus epidermidis (75% of cases). We found no difference in the endophthalmitis risk between patients receiving pegaptanib as compared with ranibizumab. Cultivation of infectious pathogens from the sample of vitreous is an integral part in the management of endophthalmitis and essential for the antibiotic policy of the clinic.

Key words: endophthalmitis, intravitreal anti-VEGF injections, Staphylococcus epidermidis.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:25–29

Возможности интерпретации характеристик функционального состояния органа зрения

А.В. Гушин

Волгоградский государственный медицинский университет

Описывается способ определения связанного со здоровьем качества жизни офтальмологических пациентов по данным об остроте зрения и о размерах полей зрения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный способ достаточно точно описывает изменения связанного со здоровьем качества жизни пациентов при наиболее распространенных глазных заболеваниях.

Ключевые слова: связанное со здоровьем качество жизни, острота зрения, поля зрения.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:30–33

Одной из наиболее актуальных проблем во всех областях медицинского знания является оценка состояния здоровья пациентов и качества оказанной медицинской помощи. Если раньше для такой оценки достаточно было данных физикального обследования, то в настоящее время в связи с постепенным отходом от патерналистской модели в отношении врача и пациента и ростом автономии последнего, возникает все более острая потребность в комплексной оценке влияния заболеваний и медицинских манипуляций на разные сферы жизнедеятельности пациента [3]. Ответом на эту потребность стало бурное развитие за последние 50 лет различных технологий исследования качества жизни [2].

Так, международными научными группами были разработаны универсальные инструменты — опросники, позволяющие оценить качество жизни, и проведены масштабные исследования данного показателя в разных странах и регионах, среди лиц с различными типами патологий [5]. Не стал исключением и такой важнейший для повседневной жизни любого человека фактор, как состояние органов восприятия, и главного из них — зрительного анализатора. В разное время было проведено значительное количество исследований, посвященных качеству жизни офтальмологических пациентов с различной глазной патологией. Использовались как универсальные инструменты исследования качества жизни, так и специализированные, предназначенные для детального исследования влияния

конкретных глазных заболеваний на различные сферы жизнедеятельности респондентов [10].

Основными функциональными характеристиками зрительного анализатора, исследование которых стандартизовано и выполняется повсеместно, являются центральная острота зрения и величина полей зрения. Неоднократно, на весьма солидном объеме материала выполнялись исследования, показавшие наличие сильной связи между указанными характеристиками зрительного анализатора и качеством жизни офтальмологических пациентов. В то же время результаты этих исследований свидетельствуют о том, что зависимость между функциональными характеристиками зрительного анализатора и качеством жизни офтальмологических пациентов является линейной только при использовании логарифмической шкалы исследуемых функциональных характеристик (остроты и поля зрения) [1, 4, 7, 9, 11].

Однако прямое исследование качества жизни пациентов с помощью опросников не лишено недостатков, поскольку требует затрат времени как пациента, так и персонала медицинских учреждений, результаты его зачастую отличаются субъективизмом, зависимостью от настроения пациента в момент заполнения анкеты. Кроме того, оказывает влияние желание и физическая возможность пациентов правильно заполнить анкеты.

В доступной литературе отсутствуют описания методов оценки связанного с состоянием органа

зрения качества жизни по результатам функциональных исследований зрительного анализатора.

ЦЕЛЬЮ работы является повышение точности оценки субъективно воспринимаемого состояния здоровья офтальмологических пациентов и результатов медицинских манипуляций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели предложен способ определения ориентировочного показателя качества жизни офтальмологических пациентов на основании данных о функциональном состоянии органа зрения (заявка на патент РФ №2011147958). Способ состоит в том, что после получения результатов визо- и периметрии выполняется расчет единого объединяющего офтальмологического индекса качества жизни (ОИКЖ, OQOLI) по формуле:

$$OQOLI = (1 - \text{LogMAR} + 1/(\text{VFDD} + 1))/2 * 100\%, \quad (1)$$

где LogMAR — острота зрения в единицах логарифмической шкалы LogMAR; VFDD — общая характеристика выраженности дефектов полей зрения в логарифмической нотации, например, в децибелах. Значение ОИКЖ выражается в процентах: 100% соответствует нормальному состоянию зрительного анализатора и отсутствию связанных с ним изменений качества жизни, а 0% соответствует отсутствию зрительных функций и максимальным изменениям качества жизни.

Расчет по формуле (1) проводится в тех случаях, когда результаты исследований зрительного анализатора получены в логарифмической нотации. Однако на практике в подавляющем большинстве случаев используется десятичное представление этих результатов: острота зрения определяется в виде десятичной дроби, а выраженность дефектов полей зрения — в виде суммы градусов по 8 меридианам (для кинетической периметрии по Гольдману) или в виде процента сохранной площади поля зрения (для статической периметрии).

В подобных случаях для использования формулы (1) необходимы некоторые дополнительные действия. Так, десятичные значения остроты зрения переводятся в единицы LogMAR по известной формуле [6]:

$$\text{LogMAR} = -\log_{10}(\text{VA}), \quad (2)$$

где VA — значение остроты зрения в общепринятой в России десятичной нотации.

VFDD при использовании кинетической периметрии по Гольдману переводится в логарифмическую нотацию по формуле:

$$\text{VFDD} = -\log_{10}(\text{SumT}/\text{SumN}), \quad (3)$$

где SumN — нормальная сумма градусов по 8 меридианам для выбранных условий обследования; SumT — сумма градусов, полученная при обследовании данного пациента.

VFDD при использовании статической периметрии, выдающей результат в процентах площади сохранного поля зрения и площади скотом, переводится в логарифмическую нотацию по формуле:

$$\text{VFDD} = -\log_{10}(S/100), \quad (4)$$

где S — процент сохранной площади поля зрения.

Таким образом, для расчета ОИКЖ каждый раз применяются те формулы, которые соответствуют используемым в данном конкретном случае диагностическим методам.

Упростить практическое применение описанного метода можно, если для расчетов использовать номограммы. Так, при наличии единственного зрячего глаза или при существенной асимметрии функционального состояния глаз, препятствующей бинокулярному зрению, возможно использование номограммы, представленной на рис. 1.

Для получения значения ОИКЖ с помощью представленной номограммы необходимо на левой шкале отметить значение суммы градусов по 8 меридианам при кинетической периметрии или процент скотом в поле зрения для статической периметрии, а на правой шкале — значение остроты зрения. Место пересечения соединяющей эти точки прямой и центральной шкалы и будет соответствовать приближенному значению ОИКЖ.

При наличии бинокулярного зрения возможно использование номограммы, представленной на рис. 2.

В представленной номограмме используются суммарные значения характеристик полей зрения и значения бинокулярной остроты зрения.

Описанный выше способ был использован при обследовании группы из 57 офтальмологических пациентов, состоявшей из 31 больного с катарактой (подгруппа 1) и 26 больных с глаукомой (подгруппа 2). Подобранная по возрасту контрольная группа состояла из 34 лиц без офтальмологической патологии. Всем пациентам исследуемой группы было назначено хирургическое или лазерное лечение. Обследование, включавшее наряду со стандартными офтальмологическими исследованиями и исследования по описанной выше методике, проводилось до оперативного лечения и через 6 мес после него.

Для определения соответствия полученных значений ОИКЖ и субъективных значений, характеризующих связанное со здоровьем качество жизни, все обследуемые пациенты были опрошены с применением русскоязычной версии опросника NEI-VFQ-25, согласно правилам использования данного инструмента [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты применения сравниваемых методов исследования, связанного со здоровьем качества жизни в исследуемой и контрольной группе, приведены в таблице.

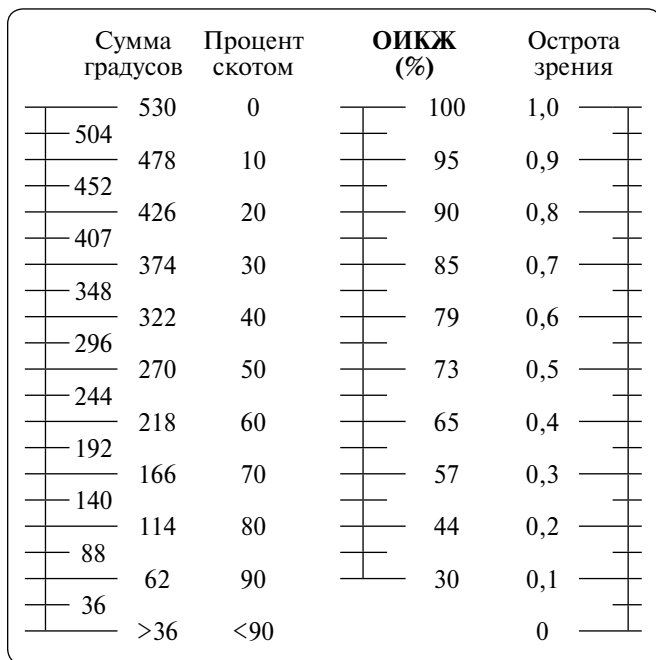


Рис. 1. Номограмма для определения ОИКЖ (монокулярная).



Рис. 2. Номограмма для определения ОИКЖ (бинокулярная).

Таблица. Значения ОИКЖ и общего балла NEI-VFQ-25 (%) в исследуемой и контрольной группе, $M \pm m$

Период	Исследуемая группа				Контрольная группа	
	подгруппа 1		подгруппа 2			
	ОИКЖ	NEI-VFQ	ОИКЖ	NEI-VFQ	ОИКЖ	NEI-VFQ
До лечения	68,1±6,1*	72,4±3,9*	63,7±5,8*	68,9±4,3*	96,4±6,2	93,5±5,9
После лечения	94,5±4,5	89,2±5,2	63,4±5,4*	70,3±4,1*		

Примечание. * — различия между исследуемой и контрольной группой достоверны ($p < 0,05$).

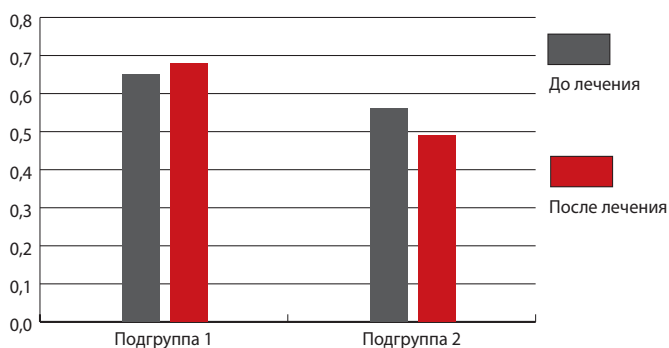


Рис. 3. Коэффициенты корреляции значений ОИКЖ и общего балла NEI-VFQ (r Спирмена).

Из представленной таблицы видно, что в целом динамика показателей ОИКЖ и NEI-VFQ сопоставима. В исследуемой подгруппе 1 после лечения показатель ОИКЖ вырос больше, чем NEI-VFQ, что связано с влиянием на последний многих посторонних психических и физических факторов, тогда как значение первого определяется только состоянием органа зрения. В подгруппе 2 имело место некоторое уменьшение значения ОИКЖ при росте NEI-VFQ

после лечения. Изменение ОИКЖ можно связать с ухудшением состояния глаз у некоторого числа больных в послеоперационном периоде. Рост итогового балла NEI-VFQ легко объяснить отсутствием или уменьшением необходимости в регулярном закапывании капель, что повышает комфортность жизни больного. Однако описанные различия не-

велики и существенно не влияют на общую картину.

Значения коэффициента корреляции по Спирмену представлены на рис. 3.

Представленная гистограмма свидетельствует о том, что имеется сильная корреляционная связь значений ОИКЖ и общего балла NEI-VFQ в обеих исследуемых подгруппах как до, так и после лечения. Корреляции в подгруппе 2 были меньше, чем в подгруппе 1 в среднем на 1,2 единицы r Спирмена. В подгруппе 2 значения ОИКЖ и общего балла NEI-VFQ были сильнее связаны до лечения, тогда как в подгруппе 1 наблюдалась обратная картина.

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что связанное со здоровьем качество жизни офтальмологических пациентов с достаточно высокой точностью можно определить, исходя из данных о состоянии зрительного анализатора.

Применение этого способа оценки качества жизни позволяет осуществить стандартизацию подхода к комплексной оценке состояния органа зрения, как оно воспринимается пациентом, и к

определению с тех же позиций эффективности лечения, включая и те случаи, когда функциональное состояние зрительного анализатора исследуется с помощью различных методов.

Литература

1. *Леценко И.А.* О системах и правилах определения остроты зрения // Вестник оптометрии. 2009. № 3. С. 54–58.
2. *Решетников А.В.* Социология медицины. М.: Медицина, 2002. 976 с.
3. *Седова Н.Н.* Биоэтика. Курс лекций для студентов и аспирантов медицинских вузов. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2011. 216 с.
4. *Clarke P.M., Simon J., Cull C.A., Holman R.R.* Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36 // Diabetes Care. 2006. V. 29, N 7. P. 1506–1511.
5. *Guyatt G.H., Feeny D.H., Patrick D.L.* Measuring health-related quality of life // Ann. Intern. Med. 1993. V. 118, N 8. P. 622–629.
6. *Holladay J.T.* Proper Method for Calculating Average Visual Acuity // J. Ref. Surg. 1997. V. 13. P. 388–391.
7. *Lau J., Michon J.J., Wing-Shing C., Ellwein L.B.* Visual acuity and quality of life outcomes in cataract surgery patients in Hong Kong // Br. J. Ophthalmol. 2002. V. 86, N 1. P. 12–17.
8. *Mangione C.M., Lee P.P., Gutierrez P.R. et al.* Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire (VFQ-25) // Arch. Ophthalmol. 2001. N 119. P. 1050–1058.
9. *McKean-Cowdin R., Wang Y., Wu J. et al.* Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma // Ophthalmology. 2008. V. 115, N 6. P. 941–948.
10. *Mills R.P.* Correlation of quality of life with clinical symptoms and signs at the time of glaucoma diagnosis // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1998. N 96. P. 753–812.
11. *Scott I.U., Smiddy W.E., Schiffman J. et al.* Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services // Am. J. Ophthalmol. 1999. V. 128, N 1. P. 54–62.

Possibilities of Interpretation of Functional Characteristics of the Eye

A.V. Gushchin

Volgograd State Medical University, Russia
avgu@inbox.ru

The paper describes a method of determining health-related quality of life of ophthalmic patients from the data on visual acuity and visual field size. The obtained data show that the method accurately presents the changes in health-related quality of life of patients with the most common eye diseases.

Key words: health-related quality of life, visual acuity, visual fields.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:30–33

Сравнительная оценка традиционного и дифференцированного микроинвазивного подхода к хирургическому лечению первичной открытоугольной глаукомы

О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, О.М. Филиппова, Е.В. Балакирева

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

Микроинвазивная хирургия глаукомы (МИХГ) — новое направление в хирургии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Предложены новые проникающие методики хирургического лечения развитой и далекозашедшей стадии ПОУГ — микроинвазивная интрасклеральная диатермостомия (МИД) и модифицированная микроинвазивная интрасклеральная диатермостомия (ММИД) с использованием специального диатермического зонда IDK glaucoma tip. Описана техника операции МИД и ММИД. Представлен сравнительный анализ безопасности и гипотензивной эффективности предложенных оригинальных методик вмешательства и традиционной фистулизирующей операции у больных с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ.

Ключевые слова: микроинвазивная хирургия глаукомы, первичная открытоугольная глаукома, микроинвазивная интрасклеральная диатермостомия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:34–38

В настоящее время благодаря внедрению инновационных технологий в современной хирургии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) все большее распространение получают микроинвазивные вмешательства, занимающие промежуточное положение между фистулизирующими и неперфорирующими операциями и сочетающие в себе достоинства обеих методик [1]. Это позволило выделить новое направление — микроинвазивную хирургию глаукомы (МИХГ), в англоязычной литературе — Micro-invasive Glaucoma Surgery (MIGS) [5]. По мнению исследователей, к МИХГ следует относить методики, обладающие такими характеристиками, как атравматичность (минимизация объема вмешательства, вариабельность локального доступа, в том числе «*ab interno*»), безопасность (незначительное количество интра- и послеоперационных осложнений), высокий гипотензивный эффект как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения независимо от стадии глаукомного процесса, короткие сроки реабилитации, возможность проведения операций в амбулаторных условиях, а также в качестве антиглаукомного компонента при фактоэмульсификации катаракты.

В поисках таких хирургических вмешательств наше внимание привлекла интрастромальная диатермальная кератостомия (Intrastromal Diathermal Keratostomy), выполняемая с помощью специализированного наконечника (IDK glaucoma tip), подсоединенного к диатермокоагулятору. Особенность операции заключается в том, что транскорнеально через структуры угла передней камеры создается микрофистула или стома, открывающаяся в субконъюнктивальное пространство. При этом не выкраивается поверхностный склеральный лоскут и не производится базальная иридэктомия. Методика позиционировалась авторами как альтернатива синустрабекулэктомии (СТЭ) при продвинутых стадиях ПОУГ и рефрактерных формах глаукомы. Несмотря на доказанную высокую гипотензивную эффективность при небольшом объеме вмешательства и незначительном количестве интра- и послеоперационных осложнений [3, 4], операция не нашла широкого применения в клинической практике, что, на наш взгляд, связано со сложностью ее технического исполнения (ограничение визуализации в ходе формирования кератостом) и отсутствием устойчивой компенсации

внутриглазного давления (ВГД) на поздних сроках наблюдения [2]. В связи с этим нами были предложены новые проникающие методики — микроинвазивная интрасклеральная диатермостомия (МИД) и модифицированная микроинвазивная интрасклеральная диатермостомия (ММИД) с применением того же наконечника IDK glaucoma tip, но с другим вариантом хирургического доступа («Способ хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы», патент РФ № 2445051 от 20.03.2012).

ЦЕЛЬЮ нашего исследования явилась оценка гипотензивной эффективности и безопасности оригинальных микроинвазивных методик в сравнении с традиционной СТЭ у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 155 пациентов в возрасте от 43 до 84 лет (83 женщины, 72 мужчины; 155 глаз) с диагнозом ПОУГ II и III стадий, срок наблюдения которых был не менее 24 мес. В I группу вошли 69 больных (69 глаз) с развитой стадией ПОУГ, во II группу — 86 больных (86 глаз) с далеко зашедшей стадией ПОУГ. Каждая группа в зависимости от произведенного оперативного вмешательства разделена на 2 подгруппы: а — основную и б — контрольную. Таким образом, в Ia подгруппу вошли 32 пациента (32 глаза) после МИД, во IIa подгруппу — 40 пациентов (40 глаз) после ММИД. В группу контроля включены 83 больных (83 глаза) после стандартной СТЭ, из которых 37 пациентов (37 глаз с развитой стадией глаукомы) составили подгруппу Ib и 46 пациентов (46 глаз с далеко зашедшей стадией) — подгруппу IIb.

Операцию МИД начинали с формирования конъюнктивального лоскута в верхнем своде глазного яблока с основанием климбу, разрез выполняли в 6 мм от лимба. Далее выкраивали П-образный склеральный лоскут размером 4×4 мм на $2/3$ толщины склеры с продолжением до 1,0 мм в прозрачные слои роговицы. В основании образованного ложа с помощью специализированного наконечника (IDK glaucoma tip), подключенного к диатермокоагулятору (Oertli, Швейцария) (рис. 1, А), перфорируют область роговичного лимба с формированием последовательно 4 сквозных туннелей (стом), открывающихся в переднюю камеру

(рис. 2, А, Б). Наконечник имеет вид металлического зонда, дистальный конец которого несколько изогнут и оснащен микроиглой, по форме напоминающей усеченный под острым углом цилиндр (рис. 1, Б).

В момент прокола роговичной части лимба нажатием на педаль активируется наконечник (генерация электрического тока на конце микроиглы), в результате чего происходит коагуляция границ туннеля. Эффект диатермокоагуляции препятствует образованию грубой рубцовой ткани, способствует укреплению сформированных стом с сохранением конфигурации просвета и предупреждает облитерацию туннелей в течение длительного срока. При получении стойкой фильтрации внутриглазной жидкости из входного отверстия стомы диатермовоздействие прекращалось. Длина перфорирующей иглы наконечника — 0,5 мм, в связи с этим толщина в основании склерального ложа не должна превышать указанный размер, особенно в лимбальной области. Строение микроиглы определило выбор толщины поверхностного склерального лоскута и позволило получить сквозные туннели цилиндрической формы диаметром не более 0,2 мм.

С целью профилактики склеро-склеральных сращений на заключительном этапе поверхностный склеральный лоскут смещали кпереди с образованием валика и фиксировали по углам 2 узловыми швами к краям ложа (рис. 3, А, Б). Операцию заканчивали наложением непрерывного конъюнктивального шва.

Пациентам с далеко зашедшей стадией ПОУГ выполняли ММИД. На продвинутых стадиях требуется более выраженное снижение ВГД, что связано со значительными структурно-морфологическими изменениями в дренажной системе глаза. Активность репаративных процессов в зоне вновь созданных путей оттока у таких больных гораздо выше, поэтому тот объем вмешательства, который мы использовали у пациентов с развитой стадией ПОУГ, не может обеспечить должного гипотензивного эффекта. В связи с этим после этапа формирования 4 сквозных туннелей 2 центральных отверстия объединяли сквозным разрезом, продолженным до области проекции дренажной зоны, и иссекали единым блоком размером $2,0 \times 1,5$ мм вместе с участком паралимбальной склеры, содержащим трабекулярную ткань, затем производили базальную иридэктомию (рис. 4, А, Б).

Классическую СТЭ выполняли традиционным способом с формированием прямоугольного (4×4 мм) склерального лоскута.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку эффективности и безопасности новых хирургических методик осуществляли с учетом

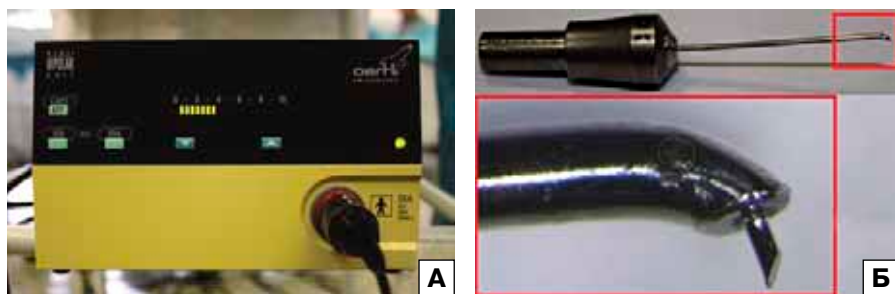


Рис. 1. А — диатермокоагулятор Klöti Bipolar Diathermy Unit (Oertli); Б — специализированный наконечник IDK glaucoma tip.

следующих критериев: частота развития интра- и послеоперационных осложнений; гипотензивный эффект в раннем послеоперационном периоде; нормализация ВГД на поздних сроках (до 24 мес).

Клинически значимых интраоперационных осложнений не отмечали ни в одной из подгрупп. Вряде случаев на начальных этапах разработки методик в основных подгруппах толщина поверхностного склерального лоскута была недостаточной, что затрудняло формирование сквозных туннелей и требовало дополнительного иссечения участка склеральной ткани над областью локализации будущих склеростом.

Основными осложнениями в раннем послеоперационном периоде являлись: цилиохориоидальная отслойка (ЦХО), гифема, гипертензия. Их распределение по подгруппам представлено в таблице 1.

Гифема от 1 до 2 мм имела место в 4,5 % (7 глаз). В одном случае резорбция крови произошла самостоятельно, в остальных — после назначения рассасывающей консервативной терапии в течение 3–5 суток. В основном появление гифемы отмечали после традиционной СТЭ (6 против 1).

ЦХО отмечена у 16 (10,3 %) пациентов. Распределение случаев с ЦХО по подгруппам было неравномерным: значительно чаще ЦХО наблюдали в контрольных подгруппах. Особенность ЦХО после микроинвазивных методик состояла в том, что она не сопровождалась выраженным измельчением передней камеры, была плоской и купировалась после внесения соответствующих коррективов в послеоперационную терапию. В контрольных подгруппах наблюдали высокую ЦХО с развитием синдрома мелкой передней камеры, что у 10 больных потребовало проведения задней склерэктомии.

По данным биомикроскопии, в первые сутки после вмешательств фильтрационная подушечка (ФП) в основных подгруппах, несмотря на смещенный поверхностный склеральный лоскут, была невысокая, но распространенная по площади, в контрольных подгруппах — локально приподнятая.

Ранняя гипертензия отмечена у 14 пациентов (5 в основных подгруппах и 9 в подгруппах сравнения). Причиной декомпенсации ВГД явилось избыточное рубцевание вновь сформированных путей оттока. Для снижения офтальмотонуса у 4 больных основных подгрупп был успешно применен массаж области ФП. Нидлинг ФП выполняли в 10 случаях, а именно у одного пациента из подгруппы Па и у 9 пациентов контрольных подгрупп. Спустя 3 недели после оперативных вмешательств из 14 больных с гипертензией ВГД было нормализовано без дополнительной гипотензивной терапии у 11 пациентов, у 3 — на минимальном режиме. Необходимо отметить, что декомпенсация офтальмотонуса, связанная с избыточным рубцеванием путей оттока, отмечалась реже в основных подгруппах, что, на наш взгляд, связано с отсутствием плотного контакта между поверхностным и глубоким листками склеры при предложенных вмешательствах.

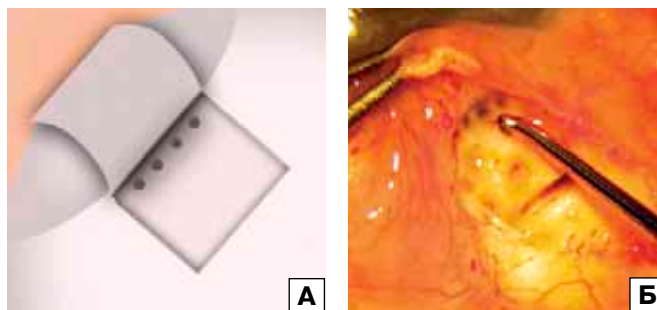


Рис. 2. А – схематичное изображение этапа операции; Б – сквозные туннели (стомы) в области проекции роговичного лимба.

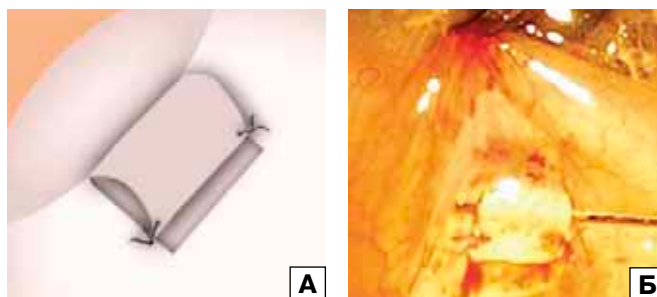


Рис. 3. А – схематичное изображение заключительного этапа операции; Б – смещенный кпереди с образованием валика поверхностный склеральный лоскут.

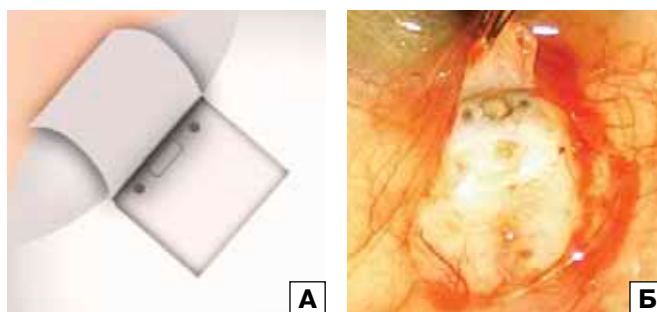


Рис. 4. А – схематичное изображение этапа операции; Б – центральные отверстия соединены единым блоком с участком параллельной ткани, содержащим трабекулярную ткань.

Таблица 1. Осложнения раннего послеоперационного периода, n (%)

Подгруппы, число глаз, n	ЦХО	Гифема	Гипертензия
Ia (МИД, развитая стадия ПОУГ), 32 глаза	1 (3,1)	—	2 (6,3)
Ib (СТЭ, развитая стадия ПОУГ), 37 глаз	7 (18,9)	2 (5,4)	4 (10,8)
IIa (ММИД, далекозашедшая стадия ПОУГ), 40 глаз	2 (5)	1 (2,5)	3 (7,5)
IIb (СТЭ, далекозашедшая стадия ПОУГ), 46 глаз	6 (13)	4 (8,7)	5 (10,9)
Всего	16 (10,3)	7 (4,5)	14 (9,0)

Исходное тонометрическое ВГД до операции было сопоставимым и в среднем составило в подгруппе Ia — $27,7 \pm 0,8$ мм рт. ст., Ib — $28,5 \pm 0,9$ мм рт. ст., IIa — $28,9 \pm 1,6$ мм рт. ст., IIb — $29,3 \pm 1,4$ мм рт. ст. Разница показателей офтальмотонуса в подгруппах

была статистически недостоверной ($p > 0,05$). На момент выписки из стационара тонометрическое ВГД у всех пациентов было нормализовано и в среднем составляло в основных подгруппах: Ia — $11,5 \pm 0,5$ мм рт. ст. и IIa — $11,0 \pm 0,6$ мм рт. ст., в подгруппах контроля: Ib — $10,8 \pm 0,4$ мм рт. ст. и IIb — $10,7 \pm 0,8$ мм рт. ст. Таким образом, во всех подгруппах имело место достоверное снижение офтальмотонуса в сравнении с дооперационным уровнем ($p < 0,001$).

Спустя месяц после хирургического вмешательства средний уровень офтальмотонуса был сопоставимым и оставался низким во всех 4 подгруппах: Ia — $16,7 \pm 0,6$ мм рт. ст., Ib — $16,1 \pm 0,9$ мм рт. ст., IIa — $17,3 \pm 0,8$ мм рт. ст., IIb — $17,1 \pm 0,7$ мм рт. ст. К году наблюдения нормализация ВГД сохранялась как в основных, так и в контрольных подгруппах (рис. 5, 6).

При оценке гипотензивного успеха во всех подгруппах использовали следующие критерии:

— *полный*: в случае снижения ВГД до 22 мм рт. ст. (по данным тонометрии по Маклакову, груз массой 10 г) без гипотензивного режима;

— *частичный*: те же цифры давления, но на медикаментозной терапии (1–2 гипотензивных препарата);

— *неуспех*: необходимость в повторном оперативном вмешательстве.

К моменту последнего осмотра (24 мес) полную компенсацию офтальмотонуса в 85–87,5 % случаев наблюдали у пациентов, которым были выполнены микроинвазивные операции по предложенным методикам; при стандартной СТЭ компенсация ВГД отмечалась в 80,4–81,1 % случаев (табл. 2). В случаях с частичным успехом нормализацию ВГД отмечали у пациентов после СТЭ в основном на 2 гипотензивных препаратах, а у больных после новых микроинвазивных вмешательств — на монотерапии, среднее количество гипотензивных средств, получаемых одним пациентом, составило в контрольных подгруппах Ib — $1,5 \pm 0,6$ и IIb — $1,8 \pm 0,4$, в основных подгруппах Ia — $1,3 \pm 0,6$ и IIa — $1,0 \pm 0,5$.

Декомпенсацию офтальмотонуса, потребовавшую оперативного вмешательства, наблюдали у 10 больных (3 в основных подгруппах и 7 в подгруппах сравнения). Причиной явилось рубцевание вновь созданных путей оттока в сроки от 6 до 24 мес после

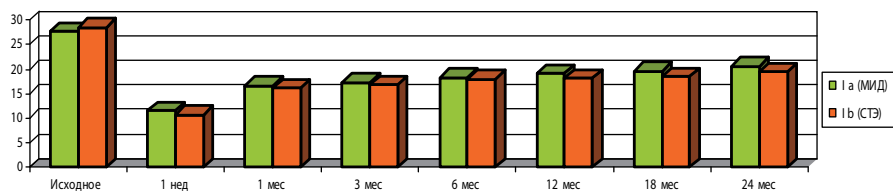


Рис. 5. Динамика офтальмотонуса у пациентов подгрупп Ia и Ib, мм рт. ст.

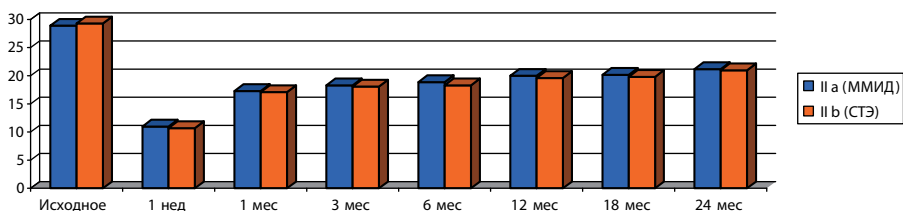


Рис. 6. Динамика офтальмотонуса у пациентов подгрупп IIa и IIb, мм рт. ст.

Таблица 2. Гипотензивная эффективность у пациентов исследуемых подгрупп в отдаленные сроки наблюдения, n (%)

Группа	Компенсация ВГД	Срок наблюдения			
		6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Ia, МИД	Полная	31 (96,9)	30 (93,7)	28 (87,5)	28 (87,5)
	Частичная	1 (3,1)	2 (6,3)	4 (12,5)	3 (9,4)
	Неуспех	—	—	—	1 (3,1)
n (глаз)	32	32	32	32	32
Ib, СТЭ	Полная	35 (94,6)	33 (89,2)	31 (83,8)	30 (81,1)
	Частичная	2 (5,4)	3 (8,1)	4 (10,8)	4 (10,8)
	Неуспех	—	1 (2,7)	2 (5,4)	3 (8,1)
n (глаз)	37	37	37	37	37
IIa, ММИД	Полная	40 (97,5)	37 (92,5)	36 (90)	34 (85)
	Частичная	1 (2,5)	3 (7,5)	3 (7,5)	4 (10)
	Неуспех	—	—	1 (2,5)	2 (5)
n (глаз)	40	40	40	40	40
IIb, СТЭ	Полная	43 (93,5)	41 (89,1)	39 (84,8)	37 (80,4)
	Частичная	2 (4,3)	4 (8,7)	5 (10,9)	5 (10,9)
	Неуспех	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (4,3)	4 (8,7)
n (глаз)	46	46	46	46	46

хирургических вмешательств. У 3 пациентов основных подгрупп это проявлялось как резкое отграничение ФП с формированием склеро-конъюнктивальных сращений. В 7 случаях после традиционной СТЭ ФП была плоской, слабовыраженной с образованием склеро-склеральных сращений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, МИД и ММИД в сравнении с СТЭ при развитой и далекозашедшей стадиях ПОУГ являются более безопасными и щадящими методиками, о чем свидетельствует малое количество и степень выраженности таких послеоперационных осложнений, как ЦХО и гифема (табл. 1). На наш взгляд, это обусловлено тем, что использование в качестве основного инструмента специализированного диатермического зонда дает возможность выполнить основной этап операции деликатно и без агрессивного вскрытия глазного яблока. Последовательное формирование сквозных микротуннелей препятствует резкому перепаду

давления в камерах глаза и создает условия для дозирования объема вмешательства в соответствии с индивидуальными клиническими особенностями глаукомного процесса. В ходе предложенных операций не происходит полного опорожнения передней камеры, снижается риск развития тракционного воздействия на сосудистую оболочку вследствие отсутствия выраженного смещения иридо-хрусталиковой диафрагмы кпереди.

Известно, что успех любой фильтрующей хирургии зависит от процесса формирования ФП, который может осложниться разрастанием фиброзной ткани и образованием конъюнктивально-склеральных и/или склеро-склеральных сращений. Избыточное рубцевание в зоне оперативного вмешательства приводит к развитию повторной офтальмогипертензии и значительно снижает эффективность оперативного лечения. Фиксация поверхностного склерального лоскута при предложенных микроинвазивных вмешательствах препятствует его плотному контакту с краями склерального ложа, создавая условия для свободного оттока жидкости, что в свою очередь снижает риск развития склеро-склеральных сращений и способствует стойкой нормализации офтальмотонуса в отдаленные сроки наблюдения.

Оценивая динамику офтальмотонуса в течение всего срока наблюдения (рис. 5, 6), можно отметить наличие выраженного гипотензивного эффекта, как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде во всех 4 подгруппах. Сравнительный анализ уровня ВГД показал, что разница между основными и контрольными подгруппами была статистически недостоверной ($p > 0,05$), что позволило сделать вывод о сопоставимости гипотензивного эффекта предложенных микроинвазивных методик и СТЭ при развитой и далеко зашедшей стадиях ПОУГ. Однако в отдаленные сроки наблюдения (24 мес)

полный гипотензивный успех в подгруппах с предложенными операциями достигнут в большем проценте случаев, чем у пациентов после СТЭ (85–87,5 % против 80,4–81,1 %), что обусловлено особенностями хирургической техники, приводящей в конечном итоге к минимизации послеоперационного рубцевания и пролонгированию гипотензивной эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные оригинальные методики микроинвазивных вмешательств по сравнению с традиционной фистулизирующей хирургией у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ малотравматичны, безопасны и просты в техническом исполнении. Использование в качестве основного инструмента специализированного наконечника IDK glaucoma tip дает возможность снизить риск развития интра- и послеоперационных осложнений и обеспечивает длительный гипотензивный эффект. В предложенных нами методиках исключается интимный контакт поверхностного склерального лоскута со склеральным ложем, что уменьшает риск возникновения склеро-склеральных сращений и способствует стойкой нормализации офтальмотонуса в отдаленные сроки наблюдения.

Литература

1. Балакирева Е.В., Бессмертный А.М. Основные направления микроинвазивной хирургии глаукомы // Офтальмология. 2011. № 2. С. 4–7.
2. Bach-Holm D., Storr-Paulsen A., Norregaard J.C. A comparative study of trabeculectomy and clear-cornea filtering procedure, intrastromal diathermal keratostomy (IDK) // Acta Ophthalmol. 2012. Vol. 90, N 8. P. 704–708.
3. Kessing S.V., Heegaard S., Nissen O.I. Intrastromal diathermal keratostomy: a new micropenetrating clear-cornea glaucoma procedure // J. Glaucoma. 2006. Vol. 15, N 5. P. 437–445.
4. Kessing S.V., Nissen O.I., Thygesen J. et al. The filtering, clear-cornea diathermal keratostomy: a minor Danish multicenter study // J. Glaucoma. 2006. Vol. 17, N 4. P. 293–302.
5. Saheb H., Ahmed I.K. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions // Curr. Opin. Ophthalmol. 2012. Vol. 23, N 2. P. 96–104.

A Comparative Assessment of the Traditional and the Differentiated Microinvasive Approach to Surgical Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma

O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny, O.M. Filippova, E.V. Balakireva

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
glaucoma@igb.ru

Microinvasive glaucoma surgery (MIGS) is a new direction in primary open-angle glaucoma (POAG) surgical treatment. We offer novel penetrating surgical techniques in moderate and advanced POAG treatment: minimally invasive intrascleral diathermostomy (MID) and modified minimally invasive intrascleral diathermostomy (MMID). The techniques make use of a specialized diathermic probe, IDK glaucoma tip. We describe the procedures of MID and MMID and offer a comparative analysis of safety and hypotensive efficiency of MID, MMID vs. the traditional fistulizing operation performed in patients with moderate and advanced POAG stages.

Key words: microinvasive glaucoma surgery, primary open-angle glaucoma, minimally invasive intrascleral diathermostomy.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:34–38

farosTM

Несет свет миру!



Faros – результат непрерывной адаптации к реальным потребностям современной микрохирургии

Faros – это уникальное сочетание производительности, функциональных возможностей, надежности, компактности и простоты эксплуатации

Faros предназначен для распространения уникальных технологий всем и повсюду

- факоэмульсификация через микроразрез 1.6 мм
- радиочастотная капсулотомия
- высокоскоростная витрэктомия (5000 резов)
- безопасное эндоосвещение
- инструменты 23, 25G
- антиглаукомные операции
- микропрограммное управление вместо управления через PC
- новая педаль

oertli[®]
S W I T Z E R L A N D



Роль электроретинографии в оценке и прогнозировании зрения при ретинопатии недоношенных

Л.В. Коголева, М.А. Аракелян, А.М. Шамшинова, Л.А. Катаргина

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

Электроретинографические исследования, проведенные у 62 пациентов с ретинопатией недоношенных (РН) I—IVa степени в возрасте 7—16 лет, показали нарушение функций как центральных, так и периферических отделов сетчатки, возрастающие по мере нарастания тяжести заболевания. Уже при минимальных остаточных изменениях на глазном дне выявлены изменения макулярной и ритмической ЭРГ, свидетельствующие о дисфункции колбочковой системы. Использование макулярной и мультифокальной ЭРГ позволяет более детально определить степень и глубину патологического процесса, а их изменения четко коррелируют с остротой зрения и структурно-анатомическим состоянием макулы, что важно для оценки и прогнозирования зрительных функций при РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, электроретинография, оптическая когерентная томография, функция сетчатки.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:40–44

Патогенез нарушений зрения при ретинопатии недоношенных (РН) носит сложный, многофакторный характер, что обусловлено выраженным клиническим полиморфизмом в регрессивной фазе заболевания, а также наличием разнообразной сопутствующей патологии зрительного нерва, рефракционных аномалий, глазодвигательных нарушений и др. [1, 2].

Для выяснения причин некорригируемого снижения зрения и определения уровня поражения зрительного пути при РН необходимо проведение электрофизиологических исследований (ЭФИ), в том числе электроретинограммы (ЭРГ), диагностическое значение которой в детской офтальмологии не подлежит сомнению [3, 4].

У недоношенных детей функциональная активность сетчатки определяется уже в раннем постнатальном периоде, но ее показатели ниже, чем у доношенных детей. При этом относительная стабилизация зрительных функций, по мнению некоторых авторов, наступает к 2–6 годам. РН оказывает повреждающее воздействие на функции сетчатки, но степень и уровень поражения существенно варьируют [3, 5, 7].

Палочковая система сетчатки более уязвима при РН, чем колбочковая, что обусловлено патогенетическими особенностями развития и течения РН. Нару-

шение функции сетчатки у детей с самопроизвольным регрессом начальных стадий РН в большей степени связано с угнетением палочковой системы, а при более выраженной РН происходит вовлечение в патологический процесс и колбочковой системы [8–10, 15].

Может приводить к снижению зрения и наличие аномальной васкуляризации сетчатки в макуле (в то время как в норме имеются центральные аваскулярные зоны), выявленной с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов с регрессивной начальной РН [5, 6, 11, 12, 14, 16].

Тем не менее уровень и степень нарушений электрогенеза сетчатки при РН в отдаленный период остаются мало изученными, что не позволяет адекватно оценивать и прогнозировать развитие зрения, а также разработать тактику реабилитации детей с этим заболеванием.

ЦЕЛЬ исследования — изучить функции сетчатки, в том числе степень повреждения колбочковой системы, в зависимости от тяжести РН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 62 ребенка с регрессивной РН без грубых деформаций, складок и отслойки сетчатки в центральной зоне, соответствующие I—IVa степени

РН. Возраст на момент обследования составил от 7 до 16 лет, когда завершилось формирование зрительных функций, и было возможно проведение комплексного обследования. Группу контроля составили 9 недоношенных детей (16 глаз) того же возраста без признаков перенесенной РН (РН 0) и без выраженных аномалий рефракции.

Все обследованные дети родились от преждевременных родов при сроке 24–34 недели гестации с массой тела от 750 до 2100 г. Из исследования исключены дети с органической патологией ЦНС.

В исследуемой группе пациентов преобладали глаза с благоприятными исходами РН I–III степени без грубых деформаций и рубцовых изменений в макуле (рис. 1).

Острота зрения широко варьировала внутри каждой степени РН, а среднее значение остроты зрения снижалось по мере нарастания степени РН. При всех степенях РН преобладала миопическая рефракция, более высокие показатели миопии выявлены при II и III степени РН, что отразилось на среднем показателе сферического эквивалента рефракции (табл. 1).

Для изучения механизмов нарушения зрительных функций при РН наряду со стандартными методами исследования (визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, рефрактометрия) использовали различные методы исследования биоэлектрической активности сетчатки: общую ЭРГ и ритмическую ЭРГ (РЭРГ), регистрацию осцилляторных потенциалов (ОП), а также макулярную ЭРГ (МЭРГ) на красный,

зеленый и синий стимулы на электроретинографе МБН-6 (Россия). Регистрацию мультифокальной ЭРГ (мфЭРГ) осуществляли с использованием электрофизиологической системы RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). Всем больным проводилось исследование полей зрения (компьютерная периметрия) и морфофункционального состояния макулы (оптическая когерентная томография, ОКТ, Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA).

Регистрацию общей ЭРГ, РЭРГ (30 Гц) и ОП проводили согласно стандартам международного общества клинических электрофизиологов зрения (ISCEV) [13]. Для регистрации хроматической МЭРГ использовалась методика стимуляции электродом-присоской со встроенным светодиодом соответствующей длины волны [3]. МфЭРГ регистрировалась при подаче стимулов гексагональной формы в пределах 30° зрительного угла в количестве 61 элемента [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов регистрации общей (смешанной) ЭРГ показал большой разброс амплитудных и временных показателей в зависимости от степени РН (табл. 2).

Выявлено статистически значимое снижение амплитуд а- и b-волн смешанной ЭРГ по мере нарастания тяжести заболевания ($r = 0,34$ и $0,54$, $p < 0,05$), что свидетельствует об общем прогрессирующем нарушении функции нейронов сетчатки (рис. 2).

Достоверное удлинение латентности а- и b-волн выявлено лишь у больных с IV степенью РН, что указывает на более выраженное нарушение проведения возбуждения в сетчатке при наличии более грубых рубцовых изменений.

Проведенный корреляционный анализ между амплитудами а- и b-волн смешанной ЭРГ с гестационным возрастом ребенка на момент рождения не выявил корреляционной зависимости ($r = 0,11$; $p > 0,05$).

Амплитуда РЭРГ с частотой стимуляции 30 Гц снижалась уже при минимальных остаточных изменениях на глазном дне I и II степени РН по сравнению с контрольной группой РН 0, что свидетельствует о развитии ранних функциональных нарушений в колбочковой системе сетчатки (рис. 3). Наиболее заметное угнетение функции колбочковой системы было при III и IV степени РН, что может быть обусловлено нарастанием рубцовых изменений как на периферии, так и в центральных отделах глазного дна.

Исследование ОП при РН показало статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение индекса

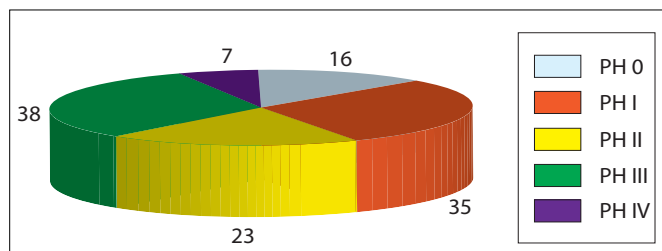


Рис. 1. Число глаз с разной степенью РН.

Таблица 1. Острота зрения и средняя рефракция при разной степени РН

Степень РН	Число глаз	Острота зрения	Сферический эквивалент рефракции, дптр
0	16	0,8–1,0 (0,92)	0,25
I	35	0,4–1,0 (0,85)	-2,75
II	23	0,2–1,0 (0,76)	-3,55
III	38	0,05–1,0 (0,65)	-3,25
IV	7	0,02–0,2 (0,09)	-1,75

Таблица 2. Параметры общей ЭРГ при разной степени РН ($M \pm \delta$)

Степень РН	а-волна		b-волна	
	амплитуда, мкВ	латентность, мс	амплитуда, мкВ	латентность, мс
0	79,48 $\pm$ 12,5	31,01 $\pm$ 1,0	376,56 $\pm$ 22,2	73,24 $\pm$ 2,9
I	62,78 $\pm$ 7,5	31,93 $\pm$ 1,8	292,28 $\pm$ 21,1	73,21 $\pm$ 2,3
II	44,43 $\pm$ 3,7	31,93 $\pm$ 0,9	217,46 $\pm$ 16,2	73,5 $\pm$ 1,9
III	41,18 $\pm$ 3,5	31,82 $\pm$ 0,9	184,6 $\pm$ 17,8	72,36 $\pm$ 1,8
IV	18,58 $\pm$ 4,3	38,17 $\pm$ 1,1	83,29 $\pm$ 13,4	77,43 $\pm$ 1,6

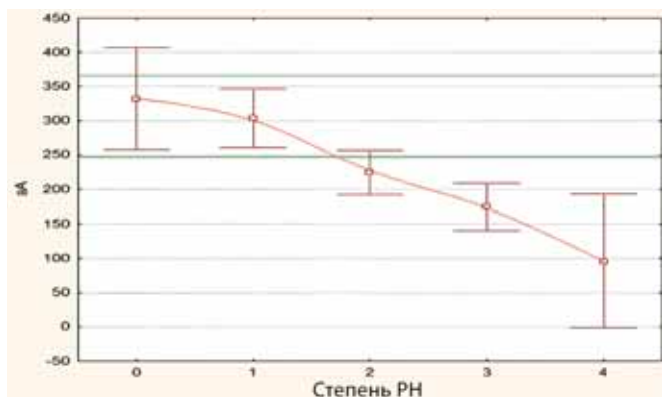


Рис. 2. Доверительный интервал показателей амплитуды b-волны общей ЭРГ при разной степени РН.

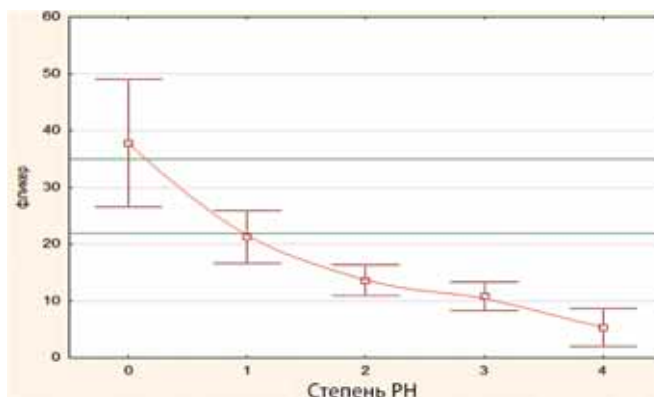


Рис. 3. Доверительный интервал амплитуды РЭРГ 30 Гц при разной степени РН.

ОП (ИОП – среднее арифметическое амплитудных значений четырех пиков ОП) и удлинение межпиковой латентности, которое зависело от тяжести заболевания и свидетельствовало о нарушении нейрональных связей во внутренних слоях сетчатки (табл. 3).

Для оценки функции макулярной области сетчатки при разной степени РН использовали хроматическую МЭРГ на красный, зеленый и синий стимулы (табл. 4).

По мере нарастания тяжести заболевания отмечалось снижение амплитуды a- и b-волн МЭРГ на все хроматические стимулы, особенно от II к

IV степени РН (коэффициент корреляции для b-волны на красный стимул $r = 0,35$; на зеленый $r = 0,41$; на синий $r = 0,39$, $t > 3,0$).

Учитывая тот факт, что для оценки и прогноза зрения особое значение имеет функция макулы, мы изучили корреляцию между остротой зрения и показателями МЭРГ на красный стимул, как на наиболее адекватный раздражитель для фоторецепторов макулярной области [3].

Выявлена корреляция между амплитудами a- и b-волн МЭРГ на красный стимул и остротой зрения ($r = 0,42$ и $0,48$ соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, угнетение биоэлектрической активности

центральных отделов сетчатки ассоциируется с нарушением развития фовеолярных колбочек у недоношенных детей, приводящим к снижению остроты зрения (рис. 4).

При визуально сохранной макуле большая частота патологической МЭРГ зарегистрирована на зеленый и синий стимулы, чем на красный стимул, что свидетельствует о большей сохранности L-колбочек

Таблица 3. Показатели значений ИОП при разной степени РН

Степень РН	Медиана	Доверит. интервал + 5%	Доверит. интервал + 95%
0	14,34	7,31	21,38
I	10,03	7,67	12,40
II	7,35	5,72	8,98
III	6,03	4,47	7,60
IV	3,90	2,90	10,70

Таблица 4. Параметры МЭРГ при разной степени РН ($M \pm \delta$)

МЭРГ (стимулы)			Степень РН				
			0	I	II	III	IV
Красный	a-волна	Амплитуда, мкВ	3,4 $\pm$ 0,5	4,2 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 1,5	3,3 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 0,8
		Латентность, мс	25,3 $\pm$ 0,6	26,2 $\pm$ 0,5	29,6 $\pm$ 1,1	29,4 $\pm$ 1,7	35,4 $\pm$ 1,2
	b-волна	Амплитуда, мкВ	15,4 $\pm$ 1,8	15,3 $\pm$ 1,1	11,6 $\pm$ 7,5	10,3 $\pm$ 2,1	8,1 $\pm$ 2,1
		Латентность, мс	55,9 $\pm$ 0,8	57,1 $\pm$ 0,8	61,9 $\pm$ 1,8	57,4 $\pm$ 3,2	67,2 $\pm$ 2,2
Зеленый	a-волна	Амплитуда, мкВ	4,1 $\pm$ 0,8	5,1 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 1,0	3,9 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 1,8
		Латентность, мс	28,9 $\pm$ 2,2	28,9 $\pm$ 0,7	30,6 $\pm$ 1,1	30,7 $\pm$ 1,4	37,1 $\pm$ 1,1
	b-волна	Амплитуда, мкВ	39,0 $\pm$ 5,5	32,1 $\pm$ 2,4	29,7 $\pm$ 2,7	20,2 $\pm$ 2,7	15,9 $\pm$ 1,7
		Латентность, мс	73,1 $\pm$ 2,8	71,4 $\pm$ 1,4	70,9 $\pm$ 2,3	70,3 $\pm$ 2,2	76,7 $\pm$ 2,4
Синий	a-волна	Амплитуда, мкВ	7,5 $\pm$ 1,1	9,1 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,86	3,3 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 1,5
		Латентность, мс	28,7 $\pm$ 0,8	29,3 $\pm$ 0,4	31,5 $\pm$ 1,9	29,8 $\pm$ 0,8	32,4 $\pm$ 1,1
	b-волна	Амплитуда, мкВ	73,8 $\pm$ 9,2	66,4 $\pm$ 6,2	45,7 $\pm$ 4,9	42,2 $\pm$ 7,6	25,1 $\pm$ 4,2
		Латентность, мс	74,4 $\pm$ 2,9	72,3 $\pm$ 1,4	75,6 $\pm$ 1,2	75,6 $\pm$ 2,2	74,7 $\pm$ 2,9

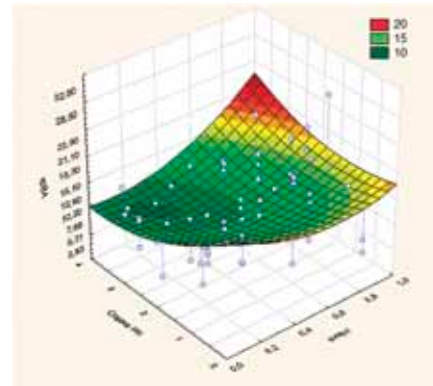


Рис. 4. Средняя амплитуда b-волны МЭРГ на красный стимул при разной остроте зрения: метод квадратичного построения.

по сравнению с другими фоторецепторами сетчатки. При тракционной деформации макулы (РН III степени) значительно страдают все виды колбочек.

При анализе результатов мфЭРГ выявлена корреляция и достоверные различия по плотности биоэлектрической активности (БЭА) во всех кольцах мфЭРГ, особенно в 1-м кольце ($r = 0,59$) (табл. 5).

Таблица 5. Ретинальная плотность БЭА при разной степени РН ($M \pm \delta$)

Степень РН	Плотность БЭА nV/deg ²				
	1-е кольцо	2-е кольцо	3-е кольцо	4-е кольцо	5-е кольцо
0	123,5 $\pm$ 12,2	74,5 $\pm$ 6,8	40,0 $\pm$ 4,5	25,1 $\pm$ 3,2	16,2 $\pm$ 2,2
I*	120,96 $\pm$ 15,5	46,59 $\pm$ 7,7	27,28 $\pm$ 4,1	16,84 $\pm$ 2,7	10,96 $\pm$ 1,6
II	119,29 $\pm$ 10,1	39,23 $\pm$ 3,3	21,92 $\pm$ 4,5	13,26 $\pm$ 3,4	7,11 $\pm$ 0,9
III*	40,89 $\pm$ 8,5	25,73 $\pm$ 3,5	24,99 $\pm$ 1,9	7,48 $\pm$ 1,4	5,27 $\pm$ 1,3

Примечание. * – $p < 0,05$.

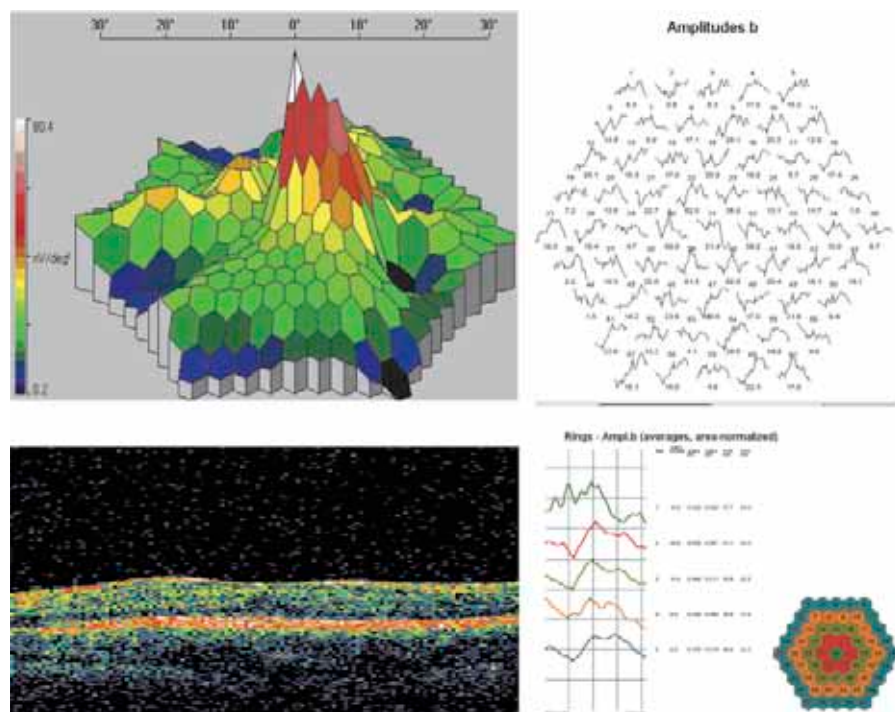


Рис. 5. Пациент К., 12 лет, РН II степени, острота зрения 0,5. Результаты исследования мфЭРГ указывают на выраженное снижение БЭА сетчатки по всем кольцам. ОКТ: искаженность фовеолярного контура, начальные тракционные изменения нейроэпителия.

Плотность компонента Р1 мфЭРГ по всем кольцам достоверно снижается по мере нарастания тяжести заболевания, при этом нарушения имеются даже при отсутствии видимой патологии в макуле, что в ряде случаев коррелирует с начальными тракционными изменениями нейроэпителия, по данным ОКТ, невидимыми офтальмоскопически, и может служить объяснением сниженного зрения (рис. 5).

Учитывая большой разброс параметров ЭРГ, что обусловлено клиническим полиморфизмом внутри каждой степени РН, мы провели сравнительный анализ частоты патологической ЭРГ разных видов при каждой стадии заболевания (табл. 6).

Отклонения в показателях ЭРГ имеются даже при минимальных остаточных изменениях на глазном дне и увеличиваются по мере нарастания тяжести заболевания. При I степени в большинстве случаев наблюдаются нарушения ОП (37,1%). При II степени, кроме выраженных нарушений ОП (65,2%), в половине случаев регистрируется патологическая ЭРГ разных видов. При этом при I и II степени РН патологическая МЭРГ на красный стимул регистрировалась реже, чем при других видах ЭРГ, что подтверждает данные о большей сохранности колбочковой системы макулы [8, 9]. При III степени значительно снижаются все виды ЭРГ, что свидетельствует о выраженном нарушении функции сетчатки.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные электроретинографические исследования свидетельствуют о том, что уже при минимальных остаточных изменениях РН в патологический процесс вовлекается макулярная

Таблица 6. Частота патологической ЭРГ при разной степени РН

Степень РН	Число глаз, n	Смешанная ЭРГ, n (%)	РЭРГ, n (%)	МЭРГ, n (%)			ОП, n (%)	мфЭРГ, n (%)
				красный	зеленый	синий		
I	35	8 (22,9)	10 (28,6)	3 (8,6)	5 (14,3)	6 (17,1)	13 (37,1)	7 (20,0)
II	23	12 (52,2)	10 (43,5)	6 (26,1)	9 (39,1)	10 (43,5)	15 (65,2)	13 (56,5)
III	38	26 (68,4)**	29 (76,3)**	23 (60,5)**	21 (55,3)*	14 (36,8)	25 (65,8)**	14 (77,8)*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

зона сетчатки, степень изменения которой не всегда коррелирует с клинической картиной на глазном дне.

2. Результаты исследования смешанной ЭРГ отражают патологические изменения сетчатки, степень выраженности которых возрастает по мере нарастания тяжести заболевания.

3. Снижение индекса ОП у детей с регрессивной РН свидетельствует о значительном нарушении нейрональных связей во внутренних слоях сетчатки, что может отражаться на состоянии зрительных функций.

4. Выявленное снижение РЭРГ и МЭРГ уже при минимальных изменениях на глазном дне, увеличивающееся по мере нарастания степени тяжести РН, свидетельствует о прогрессирующей дисфункции центральных отделов сетчатки.

5. Анализ результатов мфЭРГ показал существенное снижение плотности БЭА при РН, особенно при III степени. При начальных изменениях I–II степени плотность БЭА в фовеа (1-е кольцо) была более сохранной, а по мере распространения к периферии наблюдалось ее снижение, что позволило нам предположить два механизма нарушений мфЭРГ при РН. Первый механизм может быть связан с нарушением созревания, дифференцировки клеток нейроэпителия в макуле вследствие недоношенности, что проявляется более сохранным ответом в центральном кольце (10°) и низким ответом в более периферических отделах, а также структурными особенностями сетчатки, по данным ОКТ, а именно, сглаженность фовеолярной депрессии и сохранность слоев нейроэпителия в фовеа; это позволяет в ряде случаев объяснить снижение остроты зрения. При втором механизме уменьшение плотности БЭА и снижение амплитуды во всех кольцах мфЭРГ связано с тракционными изменениями в макуле практически во всех случаях при III степени и на 4 глазах (из 23) при II степени РН, часто невидимых офтальмоскопически, но подтверждаемых при исследовании ОКТ.

6. Выявленная корреляция плотности БЭА в 1–3-м кольцах мфЭРГ и амплитуды b-волны МЭРГ на красный стимул ($r = 0,56$, $p < 0,05$) и связь этих показателей со структурными особенностями макулы, по данным ОКТ, (сглаженность или отсутствие фовеолярной депрессии, тракционное смещение

нейроэпителия) и остротой зрения свидетельствуют о высокой информативности этих методов исследования, позволяющих выявить глубину и распространенность патологического процесса, повышающих эффективность диагностики, что важно для объективного прогнозирования зрительных функций при РН.

Литература

1. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Патогенез нарушений зрения у детей с РН // Зрительные функции и их коррекция у детей. Руководство для врачей / Под ред. Аветисова С.Э., Кашенко Т.П., Шамшиновой А.М. М.: Медицина. 2005. С. 459–475.
2. Хватова А.В., Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных. Руководство для врачей // Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / Под ред. Шамшиновой А.М. М.: Медицина. 2001. С. 385–411.
3. Шамшинова А.М. Электроретинография в офтальмологии. М.: Медика. 2009. 304 с.
4. Яковлев А.А., Хватова А.В. Значение электрофизиологических методов исследования в детской офтальмологии // Клиническая физиология зрения: Сб. научн. тр. М. 1993. С. 115–129.
5. Akula J.D., Mosko J.A., Moscovitz A. et al. The Oscillatory potentials of the dark-adapted electroretinogram in retinopathy of prematurity // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007. V. 48, N 12. P. 5788–5797.
6. Escedy M., Szamosi A., Karko C. et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children // Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2007. V. 48, N 11. P. 5207–5211.
7. Fulton A., Hansen R. et al. Multifocal ERG in subjects with a history of retinopathy of prematurity // Doc. Ophthalmol. 2005. V. 111. P. 7–13.
8. Hansen R.M., Martinez-Perez M.E., Fulton A.B. Rod photoreceptor function predicts blood vessel abnormality in retinopathy of prematurity // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007. V. 48, N 9. P. 4351–4359.
9. Hansen R.M., Harris M.E., Moskovitz A., Fulton A.B. Deactivation of the rod response in retinopathy of prematurity // Doc. Ophthalmol. 2010. V. 121. P. 29–35.
10. Hood D., Bach M., Brigell H., Keating D. et al. ISCEV Standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition) // Doc. Ophthalmol. 2012. V. 124. P. 1–13.
11. Liu K., Akula J.D., Falk C. et al. The retinal vasculature and function of the neural retina in a rat model of retinopathy of prematurity // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006. V. 47, N 6. P. 2639–2647.
12. Maldonado R.S., O'Connell R.V., Sarin N. et al. Dynamics of human foveal development after premature birth // Ophthalmology. 2011. V. 118, N 12. P. 2315–2325.
13. Marmor M.F., Fulton A.B., Holder G.E., Miyake Y. et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update) // Doc. Ophthalmol. 2009. V. 118. P. 69–77.
14. Mintz-Hittner H.A., Knight-Nanan D.M., Satriano D.R., Kretzer F.L. A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity // Ophthalmology. 1999. V. 106. P. 1409–1413.
15. Perkins G.A., Ellismann M.H., Fox D.A. Three-dimensional analysis of mouse rod and cone mitochondrial cristae architecture: bioenergetic and functional implications // Molecular Vision. 2003. V. 9. P. 60–73.
16. Recchia F.M., Recchia C.C. Foveal Dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity // Retina. 2007. V. 27. P. 1221–1226.

The Role of Electroretinography in the Assessment and Prognosis of Vision Quality in Retinopathy of Prematurity

L.V. Kogoleva, M.A. Arakelyan, A.M. Shamshinova, L.A. Katargina

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

Electroretinographic testing of 62 patients aged 7–16 with retinopathy of prematurity (ROP) of I–IVa stages revealed violations of functions of central and peripheral retinal regions which grew with the severity of the disease. Even for minimal residual changes in the eye fundus, macular and rhythmic ERG shifts were revealed, which testified to cone system dysfunction. Macular and multifocal electroretinography helps determine more precisely the degree of the pathological process, which correlates with visual acuity and structural anatomical state of the macula. This is an important aspect of estimation and prognosis of visual functions in ROP.

Key words: retinopathy of prematurity, electroretinography, optical coherent tomography, retinal function.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:40–44

Особенности ведения больных с глаукомой в послеоперационном периоде

Дж.Н. Ловпаче, О.М. Калинина, О.М. Филиппова

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

Изучена эффективность, безопасность и переносимость глазных капель 0,5 % левофлоксацина (офтаквикс) в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений в разных клинических ситуациях после хирургического лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Пациентам групп риска неблагоприятных исходов хирургического вмешательства (повторное хирургическое вмешательство, применение коллагенового дренажа) до операции и в послеоперационном периоде назначался офтаквикс по схеме. Реактивный синдром у таких пациентов был менее выражен, чем у пациентов контрольной группы (впервые оперированная глаукома), у которых отмечена большая частота и интенсивность послеоперационных осложнений, несмотря на отсутствие факторов риска.

Ключевые слова: хирургическое лечение глаукомы, профилактика инфекционных осложнений.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:45–47

В настоящее время среди общего числа пациентов с глаукомой, находящихся под наблюдением, около 14 % имеют показания к хирургическому лечению. Из операций, выполняемых таким пациентам, как правило, применяются трабекулэктомия в классическом и модифицированном варианте, трабекулэктомия с применением антиметаболитов и цитостатиков, трабекулэктомия с применением субсклеральных дренажей, клапанных дренажных устройств и микрошунта. Среди наиболее распространенных осложнений отмечены избыточное рубцевание вновь созданных путей оттока (склеро-склеральные и/или склеро-конъюнктивальные сращения, 26–45 %), блокада фистулы (9–18 %), инфекционные осложнения (1–6 %). Риск возникновения поздних (до 5 лет) инфекционных осложнений возрастает с течением времени до 6,3–7,5 %.

К факторам риска инфекционных осложнений при хирургии глаукомы относятся вид глаукомы и ее клинические особенности, возраст и пол пациента, наличие соматических хронических воспалительных заболеваний, сахарный диабет, предшествующая хирургия катаракты, болезни сетчатки и роговицы, местные воспалительные процессы (присутствие патогенной микрофлоры в конъюнктивальной полости, слезном мешке и на веках), интраоперационные

осложнения, тонкостенная фильтрационная подушка, наружная фистула, длительная полифармакологическая терапия до хирургического вмешательства. Часто встречающимися инфекционными осложнениями после антиглаукоматозных операций являются иридоциклит (в том числе фибринозно-пластический); воспалительный процесс в фильтрационной подушке (блебит); эндофтальмит, ассоциированный с блебитом. При этом риск присоединения инфекции возрастает при выполнении трабекулэктомии в области нижнего лимба и при применении антиметаболитов в ходе операции. Интраоперационная и послеоперационная гипотония, низкая скорость обмена внутриглазной жидкости могут также способствовать интраокулярному инфицированию. К местным факторам риска следует отнести микрофлору конъюнктивы, слезного мешка и век, контаминацию инструментария и ирригационных жидкостей. Отсутствие эффективных мер профилактики инфекционных осложнений является значимым фактором риска, в связи с чем кроме послеоперационной антибактериальной терапии рекомендуется применение антибактериальных препаратов до операции, что обеспечивает санацию конъюнктивальной полости и снижает риск любых ранних и поздних инфекционных осложнений. Известно, что основные патогенные возбудители — *streptococcus*

species, haemophilus influenzae, staphylococcus. В последние 10–15 лет отмечается рост резистентности стафилококков к традиционным офтальмологическим антибактериальным препаратам. Несмотря на наличие большого их количества и появление новых антибиотиков, актуальность проблемы лечения инфекционных и воспалительных заболеваний глаз не уменьшается.

В последнее десятилетие широко применяются лекарственные средства фторхинолонового ряда. Фторхинолоны предшествующего поколения (например, ципрофлоксацин и офлоксацин) имеют низкое сродство к определенным бактериальным ферментам, и, по-видимому, этим объясняется их недостаточная активность, в частности, в отношении стафилококков и стрептококков и относительно быстрое развитие резистентности к ним. Однако важным свойством фторхинолонов является то, что они не только разрушают бактерии, но и угнетают их рост в течение 3–6 часов после применения. Левофлоксацин относится к фторхинолонам нового поколения. От своих предшественников он отличается более высокой антибактериальной активностью, что обусловлено его способностью подавлять не только ДНК-гиразу бактериальной клетки, но и топоизомеразу IV — другой фермент, ответственный за синтез бактериальной ДНК.

Оригинальный препарат Левофлоксацин для офтальмологического применения представлен в России 0,5 % глазными каплями Офтаквикс (Santen Оу, Финляндия). Глазные капли 0,5 % левофлоксацина отличаются широким спектром действия, обладают гидро- и липофильностью к структурам тканей и микроорганизмов, обуславливающими их значительную проникающую способность. При инстилляциях данного препарата в конъюнктивальную полость достигается высокая концентрация действующего вещества в слезе и водянистой влаге, чем обеспечивается его высокая эффективность. Препарат также отличается безопасностью применения, так как в используемых терапевтических дозах практически нетоксичен для тканей глаза.

ЦЕЛЬ настоящего исследования — изучение эффективности, безопасности и переносимости глазных капель 0,5 % левофлоксацина (офтаквикс) в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений при хирургическом лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

В ходе исследования планировалось оценить влияние глазных капель левофлоксацина на течение послеоперационного периода у пациентов с ПОУГ при выполнении повторной синусотрабекулэктомии (в модифицированном варианте с формированием конъюнктивального лоскута основанием к своду) и синусотрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа «Ксенопласт», а также изучить частоту возникновения местных побочных эффектов у оперированных пациентов после применения глазных капель Офтаквикс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 пациентов (60 глаз). Из них 26 мужчин и 34 женщины. Возраст больных варьировал от 64 до 85 лет. В зависимости от планируемого вида вмешательства пациенты распределены на 3 клинические группы:

— I группа — повторная синусотрабекулэктомия (СТЭ) (модифицированная с формированием конъюнктивального лоскута основанием к своду) — 20 пациентов;

— II группа — повторная СТЭ с имплантацией коллагенового дренажа («Ксенопласт») — 20 пациентов;

— III группа (контроль) — первичная СТЭ (модифицированная с формированием конъюнктивального лоскута основанием к своду) — 20 пациентов.

Пациентам I и II групп, имеющим потенциальный риск развития инфекционных осложнений (повторное вмешательство, применение коллагенового дренажа), для профилактики назначали офтаквикс по схеме, близкой к той, которая рекомендована Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS): за 1 день до операции инстилляций офтаквикса по 1 капле 4 раза в сутки; в день операции — по 1 капле за 1 час и за 30 минут до операции; после операции — через 1 час и через 3 часа; со следующего дня — по 1 капле 4 раза в сутки в течение 5 дней. Пациенты контрольной III группы получали до и после операции в качестве профилактической меры антисептический препарат Витабакт 4 раза в день. После операции пациентам всех групп назначали кортикостероиды и мидриатики (раствор дексаметазона 0,1 %, раствор атропина 1 %). Наблюдение за пациентами проводили в течение 3 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Реактивный синдром разной степени выраженности в раннем послеоперационном периоде выявлен у всех пациентов. Во II группе после операции, преимущественно в течение первых 3–4 дней, у всех пациентов отмечена гиперемия конъюнктивы: в 49 % случаев — слабой степени, в 44 % — умеренной, в 7 % — выраженной. Слабая эпителиопатия зафиксирована в 12 % случаев (1–3-й день), экссудативная реакция во влаге передней камеры (1–4-й день) — в 10 %, гифема (1–5-й день) — в 8 %, цилиохориоидальная отслойка (2–4-й день) — в 3 %. У пациентов I группы гиперемия конъюнктивы отмечена только слабой степени — в 65 % случаев и умеренной — в 35 %, экссудативная реакция — в 7 % (1–4-й день), гифема (1–5-й день) — в 5 % и цилиохориоидальная отслойка (2–4-й день) — в 2 %. У пациентов контрольной группы, несмотря на отсутствие факторов риска, отмечена большая частота и интенсивность послеоперационных осложнений, чем у пациентов групп риска, получавших инстилляций офтаквикса. Так, гиперемия конъюнктивы в 25 % случаев — слабой степени, в 60 % — умеренной, в 15 % — выраженной;

Таблица. Частота послеоперационных осложнений, %

Осложнения	Группы		
	I, повторная СТЭ	II, повторная СТЭ + дренаж «Ксенопласт»	III, первичная СТЭ, контроль
Конъюнктивальная инъекция			
Слабая	65	49	25
Умеренная	35	44	60
Выраженная	—	7	15
Эпителиопатия	—	12	—
Экссудация	7	10	12
Гифема	5	8	10
Цилиохориоидальная отслойка	2	3	4

экссудативная реакция (1–5-й день) выявлена в 12 % случаев, гифема (1–5-й день) — в 10 %, цилиохориоидальная отслойка (2–4-й день) — в 4 % (табл.).

Инстилляции препарата сопровождались ощущением незначительного жжения у пациентов обеих клинических групп в 17 % случаев. В течение всего периода наблюдения (до 3 мес) внутриглазное давление после хирургического вмешательства во всех случаях оставалось компенсированным и составило 38,2 % от исходного офтальмотонуса у пациентов I группы, 43,3 % — у пациентов II группы и 37,7 % — в контрольной группе.

ВЫВОДЫ

1. Глазные капли Офтавикс являются эффективным средством профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при разных вариантах гипотензивных операций.

2. Высокая клиническая эффективность глазных капель Офтавикс в сочетании с отсутствием значимых побочных эффектов позволяет рекомендовать их для широкого применения при всех видах хирургии глаукомы, особенно в группе риска и при возникновении послеоперационных инфекционных осложнений.

Aspects of Management of Glaucoma Patients in the Postsurgical Period

D.N. Lovpache, O.M. Kalinina, O.M. Filippova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
glaucoma@igb.ru

We investigated the efficiency, safety and tolerability of 0.5% Levofloxacin (Oftequix) eye drops in the prevention of postsurgical infectious complications in the different clinical situation after POAG surgery. The patients with the risk of unfavourable surgery outcomes (a second surgical intervention, use of collagen drainage) received Oftequix before and after surgery. In such patients, the reactive syndrome was less pronounced than that of the control group of patients (who underwent the first operation of glaucoma): the latter showed a higher frequency and intensity of postoperative complications despite the absence of risk factors.

Key words: surgical glaucoma treatment, prevention of infectious complications.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:45–47

Электроретинография у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией

В.В. Нероев, Е.П. Лантух, М.В. Зуева, И.В. Шапенко, М.А. Фролов, М.В. Рябина, П.А. Гончар
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

С помощью стандартных (ISCEV) и оригинальных методов электроретинографии исследованы изменения функции нейронов наружной и внутренней сетчатки у 20 больных с ранними стадиями неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) и 18 лиц контрольной группы. Выявленные изменения активности сетчатки могут являться отражением ранних нарушений, характеризующих развитие ВМД, и критериями ранней диагностики. Обнаружены изменения латентности и амплитуды b-волны палочкового ответа, a-волны колбочковой электроретинограммы (ЭРГ), стандартной ритмической (РЭРГ) на 30 Гц и селективное угнетение волн O₂ и O₃ осцилляторных потенциалов. Изменения паттерн-ЭРГ-ответа на малый размер ячеек паттерна и слабые изменения фотопического негативного ответа свидетельствуют о преимущественном угнетении функции спайковых нейронов парвоцеллюлярной системы сетчатки. Динамика РЭРГ и глиальных индексов характеризует снижение функции палочек, палочковых и колбочковых биполярных клеток в ранних стадиях неэкссудативной ВМД и ослабление взаимодействий между клетками Мюллера и нейронами палочкового пути.

Ключевые слова: неэкссудативная возрастная макулярная дегенерация, стандартные ЭРГ, паттерн-ЭРГ, фотопический негативный ответ, ритмическая ЭРГ, глиальные индексы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:48–53

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин потери зрения у пожилых людей и приобретает все большее социальное и экономическое значение в развитых странах мира [27, 28, 31]. Постоянное увеличение численности пожилых людей в общей популяции предполагает, что в недалеком будущем ВМД может стать более распространенной причиной слепоты, чем диабетическая ретинопатия и глаукома. Клиническая электрофизиология зрения играет большую роль в оценке изменений ретиальной функции при ВМД. Сегодня признается необходимым понимание всего спектра факторов, от которых зависит успех или несостоятельность ангиостатической терапии у пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), для определения новых целей терапии и разработки новых лекарств [14]. Поэтому регистрацию ганцфельд- и мультифокальной электроретинограммы (ЭРГ) широко используют для характеристики ХНВ и контроля эффективности ее лечения, но реже при обследовании больных с ранними стадиями неэкссудативной ВМД.

Отмечается, однако, что для стабильного улучшения зрения у пациентов, получающих антиVEGF-терапию, в будущем будут востребованы стратегии сохранения фоторецепторов и функции ретиального пигментного эпителия (РПЭ), а не стратегии, ориентированные исключительно на ХНВ [30], а для этого необходимы знания о динамике ранних нарушений функции нейронов сетчатки.

С другой стороны, высоко востребованными сегодня становятся клиничко-фундаментальные исследования, способствующие объективному обоснованию показаний к максимально раннему (до потери зрения) началу лечения ВМД, повышению уровня знаний о ее патофизиологии и эффективности ранней диагностики, о вовлечении в патологический процесс фоторецепторов и других нейронов сетчатки.

При интерпретации ЭРГ у больных ВМД необходимо учитывать изменения ретиальной функции, характерные для нормального физиологического старения сетчатки [10, 11, 20, 32, 37]. Изменения ЭРГ при сухой и экссудативной форме ВМД

описаны в литературе [1, 3, 5, 6, 16, 20, 36, 37]. Однако совершенствование методов клинической электрофизиологии зрения дает возможность дальнейшего углубления наших знаний о нарушениях электрогенеза сетчатки у больных ВМД, имеющих решающее значение для понимания патофизиологии ранних стадий заболевания, для разработки и мониторинга эффективности новых методов лечения, а также, возможно, критериев прогнозирования развития неоваскуляризации сетчатки.

ЦЕЛЬЮ нашей работы было исследование с использованием современных методов ЭРГ изменения функции нейронов наружной и внутренней сетчатки у больных с ранними стадиями неэкссудативной ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе обследованы 20 пациентов (40 глаз) с ранними стадиями неэкссудативной ВМД (8 мужчин и 12 женщин) и 18 лиц (18 глаз) группы контроля, сопоставимых по возрасту и сопутствующим заболеваниям. Возраст пациентов с ВМД в среднем составил $63,8 \pm 9,0$ года (52–78 лет), средний возраст в группе контроля — $60,2 \pm 7,6$ года (50–72 года).

Из сопутствующих заболеваний у 4 пациентов отмечена гипертоническая болезнь в стадии компенсации, без признаков сердечно-сосудистой недостаточности. У 9 пациентов выявлена ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга отмечено у 5 пациентов. Из исследования исключали больных с гипертонической болезнью III стадии, средней и тяжелой сердечной недостаточностью, дисциркуляторной энцефалопатией III стадии. В ходе лечения пациенты с гипертонической болезнью получали базовые гипотензивные препараты без назначения статинов. Всем больным выполнено стандартное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения в стандартных условиях освещенности, рефрактометрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, периметрию, тонометрию по Маклакову, определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) на красный свет («Свето-тест», Россия).

Спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) выполняли на HRA + OCT Spectralis (Heidelberg Engineering). Запись ЭРГ осуществляли на диагностических системах EP-1000 (TOMEY, Япония) и RETiport/scan-21 (Roland Consult, Германия).

Выполняли регистрацию ЭРГ по стандартам международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV), включая скотопический (палочковый) ответ, скотопическую максимальную ЭРГ (смешанный палочко-колбочковый ответ), осцилляторные потенциалы (ОП), колбочковую ЭРГ и стандартную фотопическую ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц [26]. Регистрировали паттерн-ЭРГ

(ПЭРГ) по стандартному протоколу [8] и на стимулы с размерами ячеек паттерна $0,8^\circ$ и 16° [9], фотопический негативный ответ (ФНО) в колбочковой ЭРГ на красные вспышки четырех интенсивностей ($0,375$; $0,75$; $1,5$; $3,0$ кд·с·м⁻²), предъявляемые на синем фоне [33, 34]. РЭРГ записывали на частоту стимуляции 8, 10, 12, 24, 30 и 40 Гц в фотопических и скотопических условиях по оригинальным протоколам [4]. Рассчитывали глиальные индексы Кг как отношение амплитуды стандартной палочковой или колбочковой ЭРГ к амплитуде, соответственно, скотопической или фотопической РЭРГ для каждой частоты стимуляции (интерфейс нейроны/нейроглия), индексы ПЭРГ как отношение амплитуды N95 компонентов ПЭРГ на стимулы с угловым размером ячеек $0,8^\circ$ и 16° (оценка ганглиозных клеток парво- и магноцеллюлярной систем), компонентов P50/N95 (интерфейс наружная/внутренняя сетчатка) и индекс ФНО как отношение амплитуды ФНО в ЭРГ на вспышки максимальной и минимальной яркости. В качестве активного электрода использовали роговичный хлор-серебряный электрод типа «петля» (НК-Loop, Словения). Референтными электродами служили стандартные хлор-серебряные чашечки.

Статистический анализ результатов выполнялся с помощью программ Microsoft Excel и SPSS. Различия между средними считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При осмотре глазного дна пациентов выявлены немногочисленные ретинальные друзы (твердые и мягкие) и пигментные миграции (чередование мелких фокусов гипо- и гиперпигментации). Эти изменения соответствовали сухой форме ВМД (1-й и 2-й категории AREDS). Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) составляла от $0,77$ до $1,0$ (в среднем $0,87 \pm 0,14$). МКОЗ менее $1,0$ отмечалась в глазах с начальной катарактой.

У всех пациентов толщина сетчатки в заднем полюсе, по данным ОКТ, была в пределах нормальных значений и составляла 271 ± 20 мкм. Качественный анализ томограмм показал наличие локальных участков повреждения РПЭ соответственно друзам и фокусам гипопигментации, а также фокальную гиперрефлективность с эффектом затенения подлежащих слоев, соответствующих точечным фокусам гиперпигментации. Мягкие друзы на томограммах выглядели как локальные участки элевации РПЭ. Во всех случаях витреоретинальный профиль и контур ямки были нормальной конфигурации. Внутриглазное давление (ВГД) в среднем равнялось $18,3 \pm 2,4$ мм рт. ст. и было в норме у всех пациентов. КЧСМ была умеренно сниженной и составляла в среднем $39,5 \pm 1,0$ Гц (в норме КЧСМ = $42,4 \pm 0,04$ Гц, $p < 0,05$).

Отмечено уменьшение амплитуды всех видов стандартных ЭРГ в группе больных ВМД различной

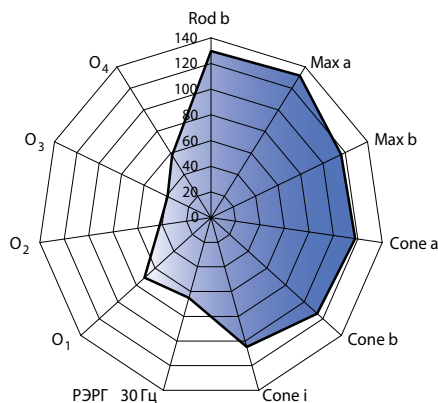


Рис. 1. Степень снижения амплитуды волн стандартных ЭРГ: палочковой (Rod), максимальной (Max), колбочковой (Cone), РЭРГ на 30 Гц и ОП в % от нормы.

Таблица 1. Амплитуда волн стандартных ЭРГ (здесь и далее $M \pm SD$)

Виды стандартных ЭРГ	Волны	Норма	ВМД	% от нормы
Палочковый ответ	b-	$100,20 \pm 25,31$	$66,6 \pm 11,1$	66,60**
Максимальная ЭРГ	a-	$145,8 \pm 31,4$	$113,2 \pm 21,0$	77,64
	b-	$254,00 \pm 53,23$	$205,9 \pm 39,9$	81,00
Осцилляторные потенциалы	O ₁	$27,8 \pm 11,2$	$19,8 \pm 5,4$	71,22*
	O ₂	$66,7 \pm 25,8$	$28,00 \pm 9,25$	41,97***
	O ₃	$48,7 \pm 27,9$	$18,9 \pm 8,3$	38,80***
	O ₄	$24,0 \pm 18,2$	$13,9 \pm 6,3$	57,91**
Колбочковая ЭРГ	a-	$29,3 \pm 14,1$	$20,5 \pm 6,4$	69,96*
	b-	$99,70 \pm 36,32$	$73,9 \pm 23,3$	74,10
	i-	$15,3 \pm 4,6$	$11,8 \pm 7,9$	77,12
РЭРГ 30 Гц	P	$96,9 \pm 8,0$	$62,9 \pm 20,3$	64,91**

Примечание. Здесь и далее: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

степени выраженности (табл. 1, рис. 1). Наиболее значительно была снижена амплитуда b-волны палочкового ответа, a-волны колбочковой ЭРГ и стандартной РЭРГ на 30 Гц, амплитуда которых составляла в среднем 64–70 % от значений возрастной нормы в контрольной группе ($p < 0,05$).

При старении происходит более быстрая потеря палочек по сравнению с колбочками, и эти нарушения усугубляются при ВМД [12, 17, 19, 29]. При поздней ВМД лишь небольшое количество палочек остается в парафовеальной области сетчатки [13]. Еще в ранних работах было показано, что при развитии ВМД происходит постепенное снижение амплитуды и изменение латентности ганцфельд и мультифокальной ЭРГ [10, 23, 37], что отмечается, однако, не всеми авторами [19]. Наши данные свидетельствуют о том, что на ранних стадиях ВМД снижается (по сравнению с возрастной нормой) не только амплитуда палочкового ответа, но также фотопические стандартные ответы, причем в колбочковой ЭРГ в большей степени угнетается a-волна.

Ранее P. Walter и соавт. [36] у больных с различными проявлениями ВМД (друзы, ХНВ, отслойка РПЭ и географическая атрофия) обнаружили угнетение b-волны скотопической и фотопической ЭРГ и замедленное время кульминации a-волны. В нашем исследовании отмечено возрастание пиковой латентности всех стандартных ЭРГ, однако статистически значимым оно являлось только для b-волны палочкового ответа и a-волны колбочковой ЭРГ (до 121,56 и 131,8 % от нормы соответственно, $p < 0,01$).

Все волны ОП (ранние и поздние компоненты) также были редуцированы по сравнению с нормой, причем наибольшему угнетению подвергались волны O₂ и O₃, которые составляли, соответственно, только 44 и 39 % от контрольных значений ($p < 0,001$). Каждая волна ОП генерируется в сетчатке несколькими источниками. Предполагают, что они отражают синаптическую активность в тормозных обратных связях во внутреннем плексиформном слое (от би-

поляров и ганглиозных клеток к амакриновым клеткам) и активность самих амакриновых клеток [35]. Известно также, что ранние ОП связаны с функционированием оп-путей сетчатки (в большей степени нейронов палочковой системы), а поздние ОП — с off-каналами передачи зрительной информации (главным образом колбочковой системы). Природа генерации ОП сложна и до конца не выяснена, однако уже ранние работы показали, что изменения условий стимуляции сетчатки (например, повышение частоты стимула в диапазоне 10–20 Гц) вызывают синхронные изменения амплитуды и латентности осцилляций O₂ и O₃, в отличие от O₁ и O₄, которые подчиняются иным закономерностям [15, 22].

Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании селективное угнетение O₂ и O₃ может являться отражением ранних изменений, характеризующих развитие неэкссудативной ВМД, и одним из критериев ранней диагностики этого заболевания.

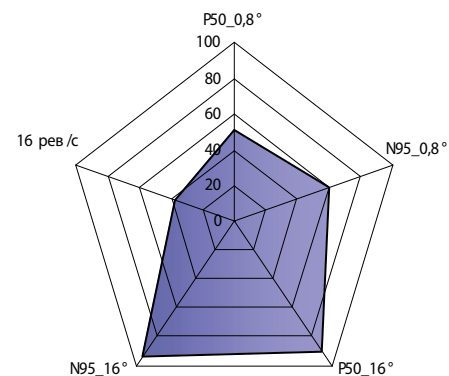
ПЭРГ (компонент N95) и ФНО используют как специфические тесты для анализа функции спайковых нейронов — ганглиозных клеток и их аксонов, а также для оценки макулярной функции [18, 25]. Нами установлено статистически значимое снижение амплитуды ПЭРГ, регистрируемой по стандартному протоколу (0,75°) и на паттерн с угловым размером ячеек 0,8°, но отсутствие достоверных изменений ПЭРГ на стимул 16° (табл. 2, рис. 2). Наиболее значительные изменения (до 37,5 % от возрастной нормы) выявлены для стандартной ПЭРГ устойчивого состояния (16 рев/с). Результаты исследования свидетельствуют о преимущественном угнетении функции спайковых нейронов парвоцеллюлярной системы сетчатки по сравнению с магноцеллюлярной системой. Это явилось причиной резкого снижения индекса ПЭРГ 0,8°/16°.

Угнетение компонента N95 ПЭРГ на мелкие стимулы (0,75° и 0,8°) немного превышало редукцию P50 ($p < 0,05$), что приводило к возрастанию индексов N95/P50. Это доказывает относительно большее

Таблица 2. Амплитуда компонентов транзистентной ПЭРГ и ПЭРГ устойчивого состояния

Стимул	Показатели	Норма	ВМД	% от нормы
Стандартный 0,75°	P50	7,9 ± 1,1	3,30 ± 1,56	41,77***
	N95	10,8 ± 1,3	5,00 ± 2,19	46,29***
	Индекс N95/P50*	1,38	1,52	110,14*
	16 реВ/с	7,2 ± 1,4	2,70 ± 1,25	37,5***
0,8°	P50	6,3 ± 1,2	3,20 ± 1,49	50,79***
	N95	7,9 ± 1,1	4,70 ± 2,02	59,49**
	Индекс N95/P50	1,25	1,47	117,6*
16°	P50	6,1 ± 1,3	5,50 ± 1,34	90,1
	N95	7,8 ± 1,5	7,30 ± 1,73	93,58
	Индекс N95/P50	1,28	1,33	103,9
Индекс ПЭРГ N95 0,8°/16°		1,01 ± 0,50	0,64 ± 0,27	63,4*

Примечание. Индекс N95/P50 — отношение амплитуд компонентов N95 и P50.

**Рис. 2.** Степень снижения амплитуды компонентов ПЭРГ в % от нормы.**Таблица 3.** Амплитуда фотопического негативного ответа (ФНО)

Интенсивность стимула	Норма	ВМД	% от нормы
0,375 кД·с·м ²	18,0 ± 4,5	16,90 ± 6,29	93,9
0,75 кД·с·м ²	39,0 ± 8,9	35,87 ± 12,76	91,97
1,5 кД·с·м ²	64,0 ± 10,0	55,90 ± 19,03	87,34
3,0 кД·с·м ²	88,0 ± 7,5	72,45 ± 25,29	82,33*
Индекс ФНО	4,90 ± 1,32	4,20 ± 0,98	85,71*

Таблица 4. Амплитуда скотопической и фотопической РЭРГ (мкВ)

РЭРГ	Гц	ВМД	Норма	% от нормы
Скотопическая	8,3	25,06 ± 9,07	39,0 ± 2,1	64,25*
	10	15,98 ± 5,51	30,1 ± 2,5	53,1**
	12	11,00 ± 3,36	22,5 ± 3,6	48,9**
	24	5,53 ± 2,85	5,7 ± 1,5	97,01
	30	6,94 ± 2,01	7,80 ± 2,00	88,97
	40	6,95 ± 3,69	5,73 ± 3,10	121,29*
Фотопическая	8,3	84,23 ± 24,67	100,2 ± 4,0	84,06
	10	83,78 ± 26,86	97,9 ± 3,2	85,58
	12	81,73 ± 24,28	111,0 ± 5,5	73,63*
	24	67,83 ± 22,57	70,2 ± 4,2	96,62
	30	61,28 ± 18,98	60,1 ± 3,1	101,96
	40	53,11 ± 21,91	80,0 ± 2,3	66,38*

Таблица 5. Скотопические и фотопические глиальные индексы (относит. ед.)

Индексы	Гц	ВМД	Норма	% от нормы
Скотопические	8,3	2,60 ± 1,12	6,5 ± 0,8	40,0*
	10	3,60 ± 1,72	8,5 ± 1,0	42,35*
	12	5,51 ± 2,9	11,6 ± 1,3	47,5
	24	12,27 ± 10,50	44,0 ± 3,2	27,88***
	30	8,00 ± 4,10	72,0 ± 5,6	11,2***
	40	8,90 ± 7,70	16,70 ± 2,30	53,3**
Фотопические	8,3	0,94 ± 0,90	0,99 ± 0,09	94,9
	10	0,95 ± 0,90	1,01 ± 0,11	94
	12	0,98 ± 0,89	0,90 ± 0,15	108,9
	24	1,25 ± 1,41	1,42 ± 0,18	88,00
	30	1,40 ± 1,10	1,65 ± 2,00	84,84
	40	1,50 ± 1,10	1,24 ± 0,90	121*

угнетение функции спайковых нейронов макулярной области по сравнению с другими нейронами сетчатки. Известно, что импульсной активностью обладают не только ганглиозные клетки, но и подкласс спайковых амакриновых клеток, которые также делают вклад в генерацию ФНО [24], но не ПЭРГ. Исследование ФНО у больных с ранними стадиями неэкссудативной ВМД (табл. 3) показало легкое угнетение ответа на различную интенсивность стимула, слабо достоверное только для ЭРГ на яркие вспышки ($p < 0,05$), и небольшое снижение индекса ФНО.

У больных с мягкими сливными друзьями функцию клеток Мюллера и глионейрональные взаимоотношения в сетчатке ранее оценивали по динамике интегрального глиального индекса Кг [5, 6], рассчитываемого по отношению амплитуды b-волны максимальной скотопической ЭРГ и низкочастотной ритмической ЭРГ на 12 Гц по методу [2, 3] и центральный Кг [7]. В нашей работе мы регистрировали РЭРГ и рассчитывали глиальные индексы в фотопических и скотопических условиях стимуляции в широком спектре частот (8,3–40 Гц) по методу [4]. Показано (табл. 4, 5; рис. 3), что амплитуда скотопической РЭРГ в большей степени снижена при низких частотах стимуляции (8,3–12 Гц), в то время как

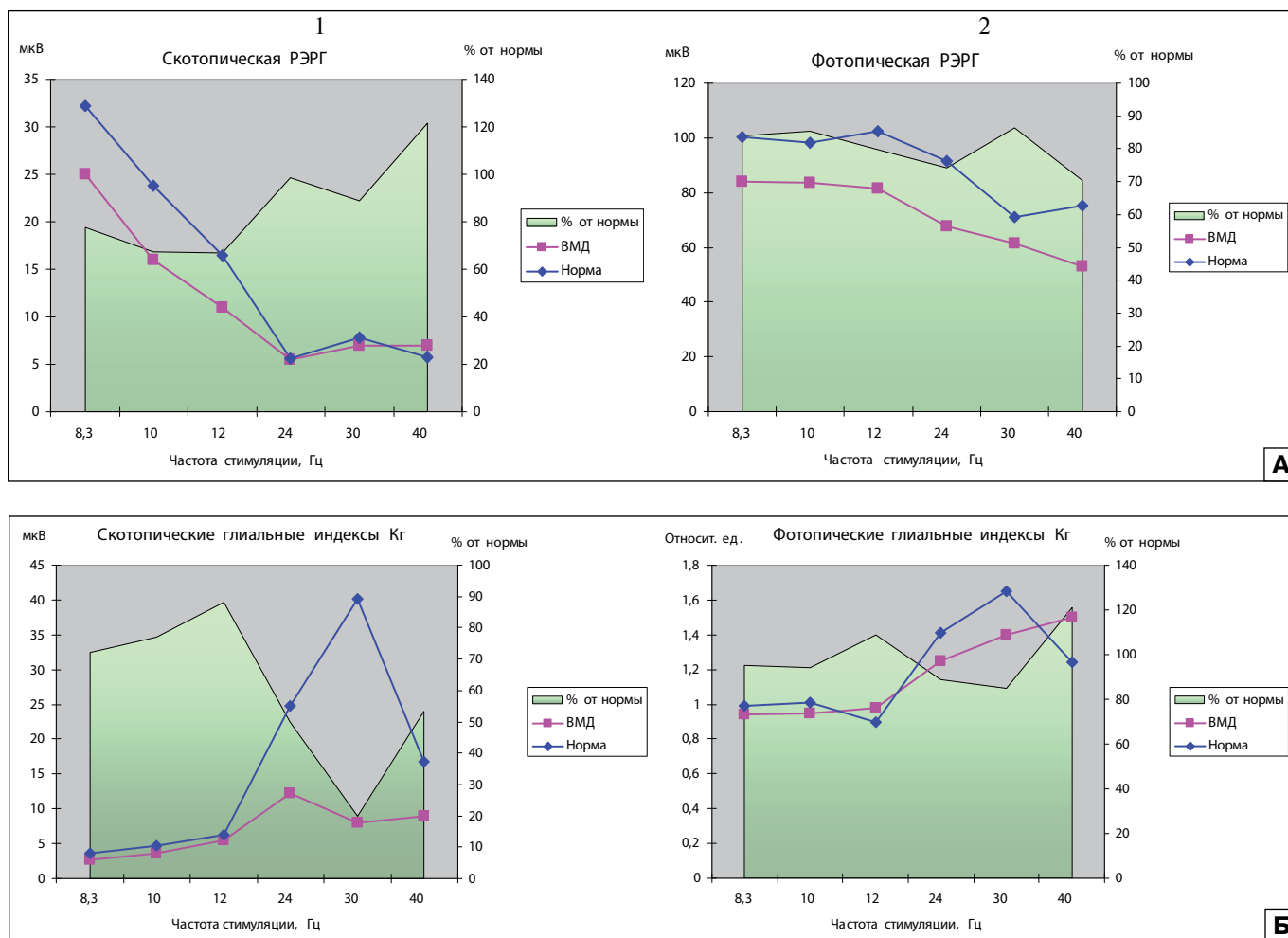


Рис. 3. Скотопические (1) и фотопические (2) РЭРГ (а) и глиальные индексы Кг (б) у пациентов с ранними стадиями неэкссудативной ВМД.

фотопические РЭРГ слабо отличаются от нормы и относительно более значительно угнетаются при частоте мельканий 12 и 40 Гц. Глиальные индексы незначительно отличались от возрастной нормы в фотопических условиях, но достоверно снижались скотопические индексы Кг на все частоты и особенно для 24 и 30 Гц ($p < 0,001$).

В ритмическом ответе сетчатки на 24 Гц (и, возможно, выше) доминирует вклад активности биполярных клеток, а низкочастотную РЭРГ (8,3–10 Гц) генерируют, главным образом, фоторецепторы [21]. Таким образом, наши данные свидетельствуют о преимущественном снижении функции палочковых фоторецепторов и колбочковых биполярных клеток в ранних стадиях неэкссудативной ВМД и об ослаблении глионейрональных взаимодействий между клетками Мюллера и нейронами палочкового пути.

ВЫВОДЫ

1. Установлены специфические изменения электрогенеза сетчатки, которые могут являться отражением ранних нарушений, характеризующих развитие неэкссудативной ВМД, и критериями ранней диагностики.

2. По данным стандартной ЭРГ, нарушение электрогенеза сетчатки в ранних стадиях неэкссудативной ВМД включает изменения латентности и амплитуды b-волны палочкового ответа, a-волны колбочковой ЭРГ, стандартной РЭРГ на 30 Гц и селективное угнетение волн O_2 и O_3 в ОП.

3. Изменения ПЭРГ свидетельствуют о преимущественном угнетении функции спайковых нейронов парвоцеллюлярной системы сетчатки (в сравнении с магноцеллюлярной).

4. Динамика РЭРГ и глиальных индексов характерна для снижения функции палочек, палочковых и колбочковых биполярных клеток в ранних стадиях неэкссудативной ВМД и ослабления взаимодействий между клетками Мюллера и нейронами палочкового пути.

Литература

1. Зольникова И.В., Карлова И.З., Пономарева Е.Н. и др. Макулярная и мультифокальная электроретинография в оценке функционального состояния макулярной области сетчатки при возрастной макулярной дегенерации // Вестн. офтальмол. 2009. Т 1. С. 27–32.
2. Зуева М.В., Цапенко И.В. Клиническая электроретинография в оценке глиально-нейрональных взаимоотношений при ретиальной патологии // Сенсорные системы. 1992. № 3. С. 58–63.
3. Зуева М.В., Цапенко И.В. Макулярная дегенерация, связанная с возрастом. Психофизические и электроретинографические симптомы //

- Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Рук. для врачей / Под ред. Шамшиновой А.М. М: Медицина. 2001. Гл. 10.7. С. 243–246.
4. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот // Российский офтальмологический журнал. 2008. № 2. С. 18–22.
 5. Нероев В.В., Лысенко В.С., Бабаева А.М., Цапенко И.В. Оценка клинико-функциональных результатов лазеркоагуляции ретиальных друз в центральной зоне глазного дна // Вестн. офтальмол. 2007. № 5. С. 23–25.
 6. Нероев В.В., Цапенко И.В., Зуева М.В. и др. Динамика изменения функциональной активности сетчатки после лазерной коагуляции ретиальных друз // Материалы симпозиума «Макула-2006». Ростов. 2006. С. 103–105.
 7. Цапенко И.В. Ритмическая электроретинография: физиологические особенности и роль в диагностике заболеваний сетчатки. Дис... канд. биол. наук. М., 1996. 194 с.
 8. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M. et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) – 2012 update // Doc. Ophthalmol. 2013. Vol. 124. P. 1–13.
 9. Bach M., Hoffman M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma // Optom. Vis. Sci. 2008. Vol. 85, N 6. P. 386–395.
 10. Birch D.G., Anderson J.L. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age // Arch. Ophthalmol. 1992. Vol. 110. P. 1571–1576.
 11. Celesia G.G., Kaufman D., Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1987. Vol. 68, N 3. P. 161–171.
 12. Chen C., Wu L., Wu D. et al. The local cone and rod system function in early age-related macular degeneration // Doc. Ophthalmol. 2004. Vol. 109. P. 1–8.
 13. Curcio C.A., Medeiros N.E., Millican C.L. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996. Vol. 37. P. 1236–1249.
 14. Davuluri G., Espina V., Petricoin E.F. et al. Activated VEGF receptor shed into the vitreous in eyes with wet AMD: new class of biomarkers in the vitreous with potential for predicting the treatment timing and monitoring response // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127, N 5. P. 613–621.
 15. Dong C.-J., Agey P., Hare W.A. Origins of the electroretinogram oscillatory potentials in the rabbit retina // Vis. Neurosci. 2004. Vol. 21. P. 533–543.
 16. Gerth C. The role of the ERG in the diagnosis and treatment of age-related macular degeneration // Doc. Ophthalmol. 2009. Vol. 118. P. 63–68.
 17. Hogg R.E., Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy // Prog. Retin. Eye Res. 2006. Vol. 25. P. 249–276.
 18. Holder G.E., Brigel M.G., Hawlina M. et al. ISCEV standards for clinical pattern electroretinography – 2007 update // Doc. Ophthalmol. 2007. Vol. 114, N 3. P. 111–116.
 19. Holopigian K., Seiple W., Greenstein V. et al. Relative effects of aging and age-related macular degeneration on peripheral visual function // Optom. Vis. Sci. 1997. Vol. 74. P. 152–159.
 20. Jackson G.R., McGwin G.Jr, Phillips J.M. et al. Impact of aging and age-related maculopathy on inactivation of the a-wave of the rod-mediated electroretinogram // Vis. Res. 2006. Vol. 46. P. 1422–1431.
 21. Kondo M., Sieving P. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modelling analysis of component origins using glutamate analogues // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. Vol. 42. P. 305–312.
 22. Lachapelle P. The effect of a slow flicker on the human photopic oscillatory potentials // Vis. Res. 1991. Vol. 31, N 11. P. 1851–1857.
 23. Li J., Tso M.O.M., Lam T.T. Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration // Brit. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 85, N 3. P. 287–290.
 24. 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. Vol. 49, N 1. P. 442–452.
 25. Maffei L., Fiorentini A. Generator sources of the pattern ERG in man and animals, frontiers in clinical neuroscience // In: Cracco R.Q., Bodis-Wollner I., eds. Frontiers in Clinical Neuroscience, V. 3. New York: Liss. 1986. P. 101–116.
 26. Marmor M.F., Fulton A.B., Holder G.E. et al. Standard for clinical electroretinography (2008 update) // Doc. Ophthalmol. 2009. Vol. 118. P. 69–77.
 27. Minassian D.C., Reidy A., Lightstone A., Desai P. Modeling the prevalence of age-related macular degeneration (2010–2020) in the UK: expected impact of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy // Brit. J. Ophthalmol. 2011. Vol. 95, N 10. P. 1433–1436.
 28. Owen C.G., Jarrar Z., Wormald R. et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK // Brit. J. Ophthalmol. 2012. Vol. 96, N 5. P. 752–756.
 29. Owsley C., Jackson G.R., Cideciyan A.V. et al. Psychophysical Evidence for Rod Vulnerability in Age-Related Macular Degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. Vol. 41. P. 267–273.
 30. Rosenfeld P.J., Shapiro H., Tuomi L., et al. ANCHOR Study Groups. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase II ranibizumab clinical trials // Ophthalmol. 2011. Vol. 118, N 3. P. 523–530.
 31. Rudnicka A.R., Jarrar Z., Wormald R. et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis // Ophthalmology. 2012. Vol. 119, N 3. P. 571–580.
 32. Trick G.L., Neshor R., Cooper D.G., Shields S.M. The human pattern ERG: alteration of response properties with aging // Optom. Vis. Sci. 1992. Vol. 69, N 2. P. 122–128.
 33. 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. Vol. 41, N 9. P. 2797–2810.
 34. 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. Vol. 42, N 2. P. 514–522.
 35. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal // Prog. Ret. Eye Res. 1998. Vol. 17, N 4. P. 485–521.
 36. Walter P., Widder R.A., Luke C. et al. Electrophysiological abnormalities in age-related macular degeneration // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1999. Vol. 237. P. 962–968.
 37. Wright C.E., Williams D.E., Drasdo N., Harding G.F.A. The influence of age on the electroretinogram and visual evoked potential // Doc. Ophthalmol. 1985. Vol. 59. P. 365–384.

Electroretinography in patients with nonexudative age-related macular degeneration

V.V. Neroev, E.P. Lantukh, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, M.A. Frolov, M.V. Rjabina, P.A. Gonchar

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

Using the standard (ISCEV) and original methods of electroretinography we studied the alterations of neuronal function of outer and inner retina in 20 patients with the early stages of nonexudative age-related macular degeneration (AMD) and in 18 healthy controls. The revealed changes in retinal activity may be a reflection of early violations, characterizing the development of AMD, and can serve as criteria for early diagnosis of the condition. Changes were detected in the latency and amplitude of rod response b-waves, cone ERG a-wave, standard flicker ERG at 30 Hz, and a selective reduction of O₂ and O₃ oscillatory potentials. The reduction in pattern-ERG response to the small size of pattern cells and a weak reaction of photopic negative response were an evidence of predominant inhibition of the function of spike neurons of the parvocellular system of the retina. The dynamics of photopic and scotopic flicker ERGs and glial indices characterized the decrease in the function of rods, as well as rod and cone bipolar cells in the early stages of nonexudative AMD, and weakened interactions between Muller cells and rod pathway neurons.

Key words: nonexudative age-related macular degeneration, standard (ISCEV) ERGs, pattern ERG, photopic negative response, flicker ERG, glial indices.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:48–53

Электроретинография в диагностике разных форм диабетического макулярного отека

В.В. Нероев, Н.Б. Мансурина, М.В. Зуева, В.С. Лысенко

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

Проведен сравнительный анализ изменений стандартных и специальных электроретинограмм (ЭРГ) и их сопоставление с данными оптической когерентной томографии (ОКТ) для выявления критериев дифференциальной диагностики разных форм диабетического макулярного отека (ДМО). Обследованы 68 больных сахарным диабетом II типа с различными формами ДМО: диффузным (ДО), фокальным (ФО), кистовидным (КО) и ишемическим (ИО). По данным ЭРГ, даже при начальном ФО выявляются более глубокие нарушения функции центральной сетчатки, чем это видно офтальмоскопически и по данным ОКТ. ИО характеризуется наиболее значительными изменениями ЭРГ среди всех видов ДМО. При всех типах ДМО выявлена сильная прямая корреляция между амплитудой b-волны макулярной ЭРГ на красный стимул и ретинальной плотностью Р1 мультифокальной ЭРГ (мф-ЭРГ) в области фовеа, а также сильная обратная корреляция этих потенциалов с толщиной фовеальной сетчатки. Установлена сильная прямая корреляция между латентностью Р50 паттерна ЭРГ (ПЭРГ) и толщиной фовеальной сетчатки, а также сильная обратная корреляционная взаимосвязь между амплитудой Р50 ПЭРГ и толщиной фовеальной сетчатки. Сравнительный анализ различных видов ЭРГ и их ассоциации с данными морфологических исследований способствуют повышению эффективности дифференциальной диагностики ДМО.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический макулярный отек: диффузный, фокальный, кистовидный, ишемический, стандартная ЭРГ, паттерн-ЭРГ, макулярная ЭРГ, мультифокальная ЭРГ, оптическая когерентная томография.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:54–61

У пациентов с сахарным диабетом (СД) I типа снижение остроты зрения обусловлено главным образом осложнениями пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), включая рецидивирующие кровоизлияния в стекловидное тело, вторичную глаукому и отслойку сетчатки, в то время как при СД II типа снижение зрительных функций наиболее часто связано с развитием диабетического макулярного отека (ДМО) [8, 38]. ДМО возможен при любой стадии диабетической ретинопатии (ДР), развиваясь в среднем у 10% больных СД, в связи с чем требует тщательной диагностики [3, 7, 16, 39]. Патогенез макулярного отека представляется многофакторным [17, 50, 54], но общеизвестно, что в основе патогенетических механизмов развития ДМО лежат сосудистые и метаболические нарушения [7, 9, 20, 22, 24, 25, 45, 46, 49]. При длительности диабета более 20 лет частота возникновения макулярного

отека составляет 29 и 28% соответственно у пациентов с ранним и поздним началом заболевания [38]. Развитие ДМО также коррелирует с тяжестью ДР и чаще встречается у пациентов с препролиферативной ДР (ППДР) и ПДР, чем при непролиферативной стадии (НПДР) заболевания [38].

Появление в офтальмологии оптической когерентной томографии (ОКТ) дало возможность получать объективную количественную характеристику макулярного отека, визуализировать интраретинальные кисты, выявлять субклиническую серозную отслойку нейроэпителия [11, 47]. Среди современных электрофизиологических исследований (ЭФИ) наибольшее значение в клинике имеют те методы, которые позволяют не только рано диагностировать ДМО, но и прогнозировать течение диабетического процесса в сетчатке. Известна высокая чувствительность осцилляторных потенциалов (ОП) в ранней

диагностике ДР [21, 23, 37] и прогнозе перехода заболевания в пролиферативную стадию [48]. Сопоставление динамики стандартных и оригинальных видов электроретинограмм (ЭРГ) — макулярной (МЭРГ) и ритмической (РЭРГ) способствует ранней диагностике ДР и прогнозу перехода заболевания из стадии в стадию [4, 59]. Регистрация биопотенциала от макулярной области имеет особое значение в оценке ее функционального состояния, в ранней и дифференциальной диагностике заболеваний, локализованных в центральной зоне сетчатки [13, 18, 19, 27, 43]. Изменения фокальной (макулярной) ЭРГ — МЭРГ — описаны у больных с различными стадиями ДР и разными формами ДМО [4, 10, 12, 29, 41, 53].

В разных классификациях выделяют фокальный (ФО), диффузный (ДО), кистовидный (КО) и ишемический (ИО) типы ДМО, лечение которых различается [5–7, 55]. Однако в литературе наибольшее внимание уделяется ДО и КО, но слабо изучены функциональные критерии дифференциальной диагностики.

Доказана роль параллельных ОКТ и ЭФИ с регистрацией МЭРГ в диагностике и мониторинге лечения ДО и КО [1, 10, 51, 59]. Сравнение степени и знака изменений МЭРГ (угнетение или наиболее характерная для ДО гиперреакция) и высокочастотной РЭРГ на 30–40 Гц позволяло определять характер изменений, наличие отека и дистрофических изменений в макулярной области [11, 12].

В последнее десятилетие широко используются мультифокальные исследования, в частности, методика мультифокальной ЭРГ (мф-ЭРГ) и запись других потенциалов от множества локальных участков сетчатки, позволяющая оценивать топографию нарушения ретинальной функции, включая макулярную зону [15, 26, 28, 32–35, 44]. Классическая МЭРГ и-mf-ЭРГ эффективно дополняют друг друга в электрофизиологической диагностике, что исследовалось также у больных ДР [2].

Сопоставление данных mf-ЭРГ и ОКТ служит объективным инструментом оценки ДО и КО, в том числе до и после витрэктомии [41, 57, 58]. Обнаружена высокая обратная корреляция между толщиной макулы и амплитудой волн mf-ЭРГ, а также ее прямая корреляция с латентностью компонентов мультифокального ответа у пациентов с ДР [31, 41, 52, 56]. Комбинированные электрофизиологические и морфологические исследования имеют особое значение для оценки топографии, глубины и распространенности патологических нарушений сетчатки, характера поражения макулярной области и его патогенеза у больных ДР [10, 11, 29, 36, 51].

ЦЕЛЬ работы — сравнительный анализ изменений параметров стандартных и специальных видов ЭРГ в их сопоставлении с данными ОКТ для выявления критериев дифференциальной диагностики разных форм ДМО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 68 больных (105 глаз) с СД II типа с НПДР, ППДР или ПДР, классифицированных по группам в зависимости от типа ДМО. В 1-й группе с ФО обследованы 29 человек (42 глаза), средний возраст 60 ± 12 лет, длительность СД 14 ± 7 лет, максимально скорректированная острота зрения (ОЗ) $0,5 \pm 0,3$. Во 2-й группе с ДО обследованы 10 человек (14 глаз), средний возраст 53 ± 14 лет, длительность СД 10 ± 8 лет, ОЗ $0,6 \pm 0,3$. В 3-й группе с КО обследован 21 человек (34 глаза), средний возраст 57 ± 11 лет, длительность СД 16 ± 6 лет, ОЗ $0,3 \pm 0,3$. В 4-й группе с ИО наблюдались 8 человек (15 глаз), средний возраст 54 ± 10 лет, длительность СД 8 ± 6 лет, ОЗ $0,3 \pm 0,1$. Контрольную группу составили здоровые испытуемые (20 человек) с ОЗ 1,0 (средний возраст 50 ± 10 лет) и без изменений на глазном дне. Стандартное офтальмологическое обследование включало визо- и рефрактометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию. Выполняли ОКТ (Stratus OCT-3, Carl Zeiss, MEDITEC) и флюоресцентную ангиографию (ФАГ) для оценки характера и глубины патологического процесса. По стандартам и рекомендациям международного общества клинической физиологии зрения (ISCEV), регистрировали паттерн ЭРГ (ПЭРГ) [14, 30], максимальную ЭРГ после темновой адаптации, фотопическую РЭРГ на 30 Гц, ОП [42], mf-ЭРГ [32–35] и хроматическую МЭРГ на красный, зеленый и синий стимулы по методу А.М. Шамшиновой [13]. Исследования проводили на Электроретинографе МБН (Россия) и RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия). При регистрации mf-ЭРГ использовали стандартный протокол с 61 гексональными сегментами области стимуляции. Статистический анализ проведен с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При прямой офтальмоскопии ФО сопровождался вовлечением фовеолы, обычно с исчезновением или деформацией фовеолярного рефлекса, дисперсным отложением твердого экссудата, иногда в форме кольца, с наличием микроаневризм, интратретиальной микроангиопатией. Диффузным макулярным отеком считалось утолщение сетчатки площадью два или более диаметра диска зрительного нерва с распространением в область фовеолы [40]. Не всегда наблюдались очаги твердого экссудата, парамакулярно определялись микроаневризмы и умеренное количество мелких ретинальных геморрагий. КО проявлялся при офтальмоскопии глазного дна отсутствием фовеального углубления, утолщением сетчатки с одной крупной кистой или многочисленными кистозными образованиями в нейроэпителии, сопутствующими изменениями на глазном дне, характерными для разных стадий ДР. Форма ИО проявлялась отеком макулярной области вследствие ее ишемии и гипоксии. В отличие от ДО, на ФАГ

выявлялись обширные зоны неперфузируемых капилляров в центральных отделах [3, 5–7, 20, 45].

Изменения транзистентной ПЭРГ на стимулы 15' и 60' у больных с разными видами ДМО характеризовались снижением амплитуды и удлинением латентности P50 (табл. 1), отражающими нарушение функции нейронов наружной и внутренней сетчатки в макулярной области [14, 20, 30]. При ФО амплитуда P50 на стимул 15' составляла 1 мкВ [0,7–2 мкВ] (здесь и далее – 25-й и 75-й процентиль) и латентность – 53 мс [48–58 мс] при норме соответственно 2 мкВ [1,3–2 мкВ] и 45 мс [43–50 мс]. При ДО амплитуда P50 на стимул 15' достигала в среднем 1 мкВ [0,6–1,8 мкВ], а ее латентность – 48 мс [45–54 мс]. При КО эти значения равнялись соответственно 1 мкВ [0,6–2 мкВ] и 54 мс [49–58 мс], при ИО – 1 мкВ [0,5–1,6 мкВ] и 50 мс [47–56 мс]. Аналогичные изменения отмечены для амплитуды и латентности P50 ПЭРГ на стимул 60', однако значимых различий ПЭРГ между группами ДМО не выявлено.

Стандартная максимальная ЭРГ, характеризующая функцию палочковой и колбочковой систем сетчатки, у больных с ДМО была субнормальной в $85 \pm 12\%$ глаз (табл. 2). Индекс ОП снижался на $83 \pm 5\%$ от нормы, и отмечалось удлинение межпиковых интервалов ОП, среднее значение которых составляло $9,3 \pm 0,7$ мс у больных с любым типом ДМО (при верхней границе нормы 8,2 мс). Эти изменения ОП свидетельствовали о нарушении нейрональных взаимоотношений на уровне внутреннего плексиформного слоя. Относительно менее выраженные изменения отмечены в глазах с ФО, а наиболее значительные – при ИО, что обусловлено распространенным ишемическим процессом при этой форме отека. Фотопическая стандартная РЭРГ на 30 Гц, отражающая функцию колбочковой системы сетчатки,

была редуцированной в среднем на 56–60% при всех формах ДМО (табл. 3), но особенно значительно ее амплитуда снижалась при КО (до 74%).

Угнетение хроматической МЭРГ подтверждало нарушение функции макулярной области при всех формах ДМО (табл. 4, рис. 1). Отмечалось значительное снижение амплитуды b-волны МЭРГ на красный стимул (на $70 \pm 4\%$), одинаково выраженное во всех группах больных. Пиковая латентность b-волны умеренно (в среднем, на 9%) удлинялась при КО и ИО. Амплитуда b-волны МЭРГ на зеленый стимул также значительно угнеталась во всех глазах с ДМО, но при КО и ИО – более резко (на 71 и 75% от нормы соответственно), чем при ФО и ДО (на 55 и 57% соответственно). При КО и ИО наблюдалось достоверное удлинение латентности b-волны (на 8 и 22% соответственно). Амплитуда b-волны МЭРГ на синий стимул была снижена в 2 раза и более по сравнению с группой контроля, а ее латентность умеренно и в одинаковой степени удлинена при

Таблица 1. Амплитуда (А, мкВ) и латентность (Т, мс) компонентов P50 и N95 транзистентной ПЭРГ при разных формах ДМО

Формы ДМО	Стимул 15 угловых минут			
	P50		N95	
	А	Т	А	Т
	М / 25–75	М / 25–75	М / 25–75	М / 25– 75
Контроль	2 / 1,3–2	45 / 43–50	2,8 / 2–3,6	91 / 84–92
ФО	1 / 0,7–2	53 / 48–58	1,6 / 0,9–3	97,5 / 94–104
ДО	1 / 0,6–1,8	48 / 45–54	1,5 / 1–2,5	96,8 / 82–104
КО	1 / 0,6–2	54 / 49–58	1,9 / 1,5–3	104,5 / 92–115
ИО	1 / 0,5–1,6	50 / 47–56	2,3 / 1–4	92,8 / 89,7–96
Стимул 60 угловых минут				
Контроль	2,3 / 2–3	41 / 39–44,7	4 / 2,7–4,9	81 / 77–85,6
ФО	1,8 / 1,2–2,6	46,2 / 43–49	3 / 1,9–4	96,8 / 91–101
ДО	1,7 / 1,2–2	45,6 / 41–53	2,9 / 2–3	102 / 93–111
КО	1,9 / 2,7–4	49 / 47,7–50	3,6 / 2–5	98 / 92–102
ИО	1,7 / 2,4–3	47,5 / 46,5–49	0,9 / 0,4–2	90 / 85–94

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 даны медианы (М), 25-й и 75-й процентиль.

Таблица 2. Амплитуда (А, мкВ) и латентность (Т, мс) а- и b-волн стандартной максимальной ЭРГ

ЭРГ		Норма		Формы ДМО							
				ФО		ДО		КО		ИО	
		М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75
а-волна	А	46,7	28,1 / 63,8	36,9	20,15 / 49,3	24	18,45 / 37,95	20	14 / 26,5	23	18,2 / 36,3
	Т	31	29,1 / 32	32,5	30,4 / 35,4	32,4	30,5 / 35	34	33,3 / 36,2	35,6	33,4 / 37,8
b-волна	А	391	363 / 442	268	190 / 331	209,5	183,8 / 253,5	154	92 / 217	139,5	75 / 192
	Т	71	62 / 75	79,5	74 / 87	82	74 / 93	89	80 / 94	89	85 / 100

ФО и ДО (до 78 мс, при норме 69 мс), при ИО и КО латентность составляла соответственно 80 и 82 мс.

У всех больных с ДМО определялось снижение ретиальной плотности и амплитуды N1 и P1 пиков мф-ЭРГ с удлинением их латентности во всех гексагонах, демонстрирующее нарушение топографии биоэлектрической активности сетчатки в

Таблица 3. Амплитуда стандартной фотопической ритмической (фликер) ЭРГ на 30 Гц

Контроль		Формы ДМО							
		ФО		ДО		КО		ИО	
М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75
26	21 / 27	12,3	6 / 17	11	6,6 / 14	7	5,7 / 12,9	10	2 / 14

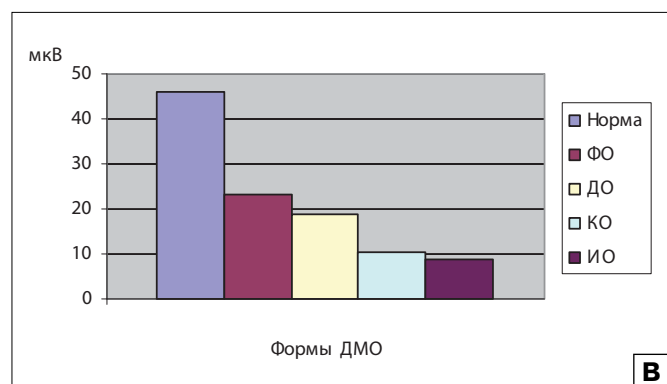
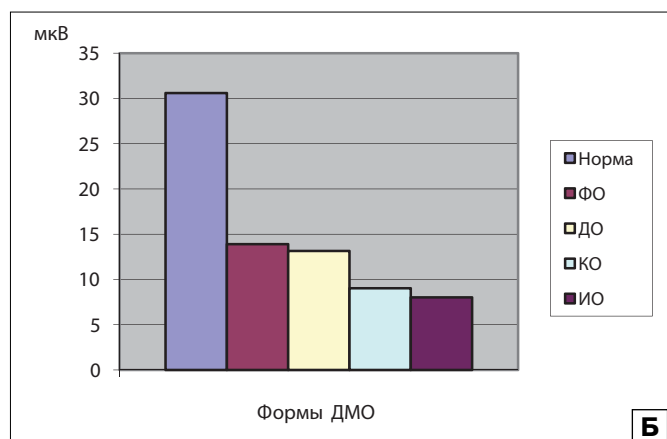
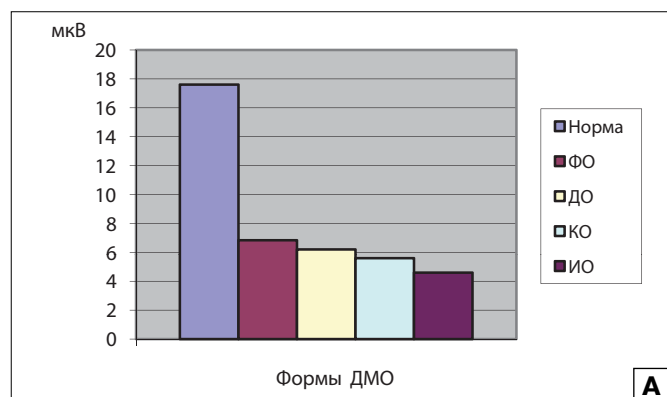


Рис. 1. Амплитуда b-волны МЭРГ на красный (А), зеленый (Б) и синий (В) стимулы.

макулярной области (табл. 5). Отмечено более резкое снижение ретиальной плотности мф-ЭРГ в фовеальной зоне (центральный гексагон) по сравнению с другими кольцами: на 62 и 68% от нормы при ФО и ДО соответственно, на 72% при КО и на 91% при ИО. Амплитуды волн N1 и P1 в первом кольце снижались параллельно. При ФО они почти в 2 раза отличались от величины средней нормы, при ДО — в 2,5 раза, при КО — почти в 4 раза и при ИО — в 11 раз. Таким образом, изменения мф-ЭРГ более выражены при ИО, чем при других формах ДМО.

При всех типах ДМО выявлена сильная прямая корреляция ($r_s=0,9$, $p<0,01$) между амплитудой b-волны МЭРГ на красный стимул и значением ретиальной плотности мф-ЭРГ в фовеальном кольце, а также сильная обратная корреляция ($r_s=0,9$, $p<0,01$) каждого из этих значений с толщиной фовеальной сетчатки по данным ОКТ (рис. 2). Для всех форм ДМО характерна сильная прямая корреляция (с близкими значениями r_s около 0,9, $p<0,01$) между латентностью компонента P50 ПЭРГ и толщиной фовеальной сетчатки, а также сильная обратная корреляция ($r_s=0,9$, $p<0,01$) между этим морфологическим параметром и амплитудой компонента P50 ПЭРГ (рис. 3). Обнаруженная нами объективная ассоциация между увеличением фовеальной толщины сетчатки и снижением функции в центральной ретиальной области согласуется с данными других авторов о значительной корреляции данных морфофункциональных исследований при ДР [31, 41, 52, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД II типа даже при начальном ФО ЭФИ выявляют более глубокие нарушения функции центральной сетчатки, чем это видно офтальмоскопически и по данным ОКТ, которые объективно отражают патологические изменения нейронов внутреннего ядерного слоя сетчатки и межнейронных взаимодействий. ИО характеризуется наиболее значительными изменениями ЭРГ среди всех видов ДМО, связанными с распространенными ишемическими процессами в сетчатке. Для оценки топографии, глубины и распространенности ретиальных нарушений, характера поражения макулярной области и его патогенеза у больных ДР необходимо выполнять комплекс электрофизиологических и морфологических исследований. Сравнительный анализ динамики стандартных видов ЭРГ, ПЭРГ, МЭРГ и мф-ЭРГ и их ассоциации с данными морфометрических исследований повышают эффективность дифференциальной диагностики макулярных отеков у больных СД. Дифференциальные критерии разных форм ДМО могут явиться основой их функциональной классификации, имеющей практическое значение и позволяющей прогнозировать прогрессирование ДМО, снижение зрительных функций и способствовать уточнению тактики ведения больных.

Таблица 4. Амплитуда (А, мкВ) и латентность (Т, мс) а- и в-волн макулярной ЭРГ на красный (R), зеленый (G) и синий (B) стимулы

МЭРГ			Контроль		Формы ДМО							
					ФО		ДО		КО		ИО	
			М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75
R	a	A	3,4	2,7 / 4,9	2	1,1 / 2,7	2	1,39 / 2,76	2	1 / 2,5	2	1,26 / 2,2
		T	25	23 / 26,6	28	27,5 / 30	29,8	27 / 30,7	30	28 / 32	27,5	26 / 28,6
	b	A	17,6	13,9 / 20,6	7,2	5,6 / 9,4	6,4	3,84 / 7,3	5,2	3,26 / 6,8	4,4	3 / 4,7
		T	54,5	52 / 57,5	58	55,8 / 60	58	56,6 / 61,3	60	57,5 / 62,5	61	60,3 / 62,6
G	a	A	5	3,9 / 6,1	2,56	2 / 3,8	2	1,8 / 4	2	1 / 3,4	2	1,9 / 3
		T	26,6	25 / 27,5	29,5	27,5 / 31,6	31	28 / 32,3	30	27,9 / 32,9	33,7	31 / 35,5
	b	A	30,6	26,9 / 35,7	13,9	10 / 16	13,2	8,8 / 17,4	9	6 / 12	8	5,9 / 8,7
		T	61	55,8 / 69,5	62	60 / 70,8	63	61 / 69	65,8	62,5 / 70	75,8	70,7 / 78,4
B	a	A	9	4 / 14	3,6	1,9 / 5	3,7	1,8 / 5	2,3	1,8 / 3	2,3	1,9 / 3,6
		T	29	28 / 30	33	31,6 / 36	33	31,8 / 35	34	31 / 37,5	33,3	31 / 36
	b	A	45,9	43 / 57	23	13 / 38	18,8	13,4 / 26,7	10	8 / 12,7	9	5 / 11
		T	68,5	61 / 75	78	73 / 87	78	75 / 87	82	74 / 88	80	75,9 / 80

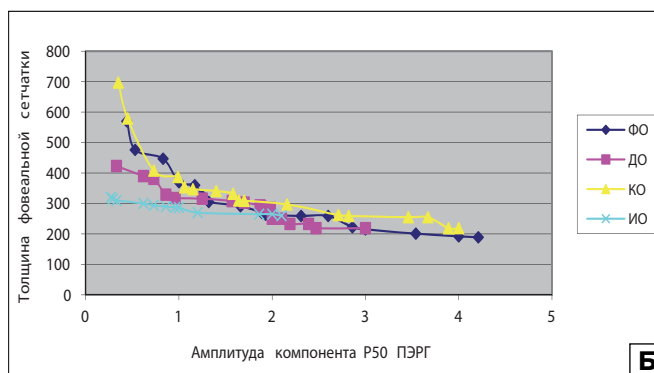
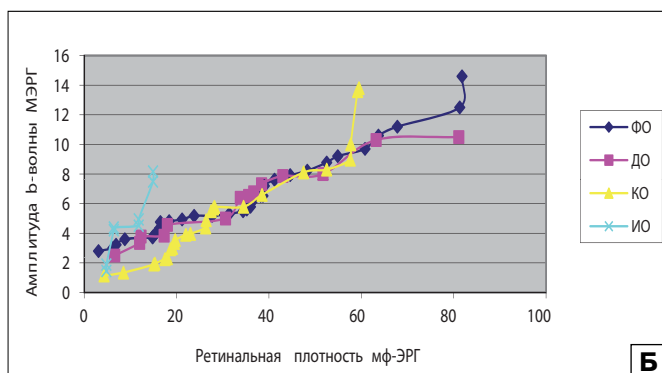
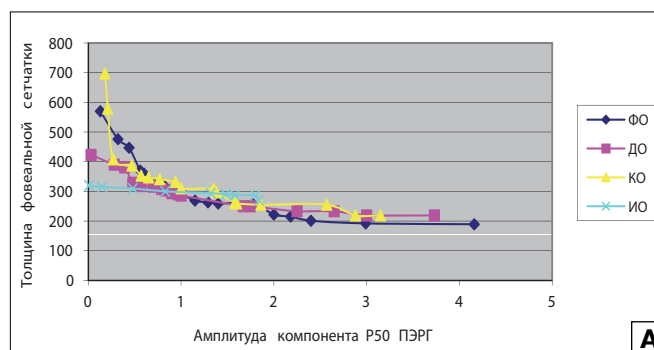
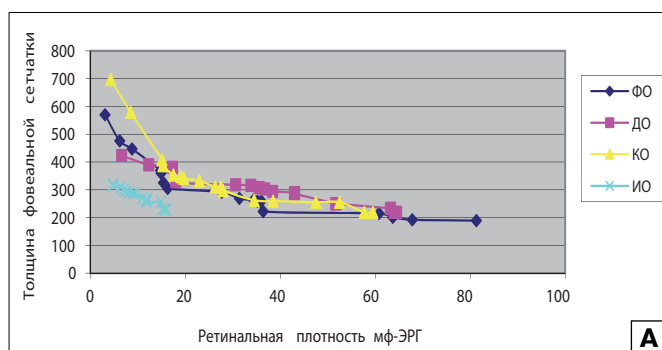


Рис. 2. Корреляции между ретиальной плотностью мф-ЭРГ в фoveальном кольце и толщиной фoveальной сетчатки по данным ОКТ (А) и с амплитудой в-волны МЭРГ на красный стимул (Б) при разных типах ДМО.

Рис. 3. Корреляции между амплитудой компонента P50 ПЭРГ на стимул 15 (А) и 60 (Б) угловых градусов и толщиной фoveальной сетчатки по данным ОКТ при всех типах ДМО.

Таблица 5. Амплитуда (мкВ), плотность (нВ/град²) и латентность (мс) компонентов мультифокальной ЭРГ

Компоненты мф-ЭРГ: анализ по кольцам		Норма		Формы ДМО							
				ФО		ДО		КО		ИО	
		М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75	М	25 / 75
1-е кольцо	P1 плотность	101	93,8 / 113	37,5	16,45 / 45,53	33	18,00 / 43,00	27	17,75 / 36,50	9	6,00 / 12,58
	N1 амплитуда	0,48	0,43 / 0,59	0,21	0,09 / 0,29	0,19	0,11 / 0,22	0,15	0,08 / 0,23	0,07	0,02 / 0,13
	P1 амплитуда	1,6	1,46 / 1,7	0,63	0,24 / 0,7	0,54	0,27 / 0,65	0,4	0,29 / 0,76	0,14	0,09 / 0,19
	N1 латентность	22	20 / 23	23,50	21,28 / 28,40	24,50	19,60 / 28,40	26,40	21,05 / 28,90	30,4	28,93 / 31,63
	P1 латентность	44	42 / 46	45,55	42,38 / 50,00	45,7	38,20 / 47,00	46	44,05 / 49,00	46,6	42,30 / 49,25
2-е кольцо	P1 плотность	42	37 / 49	23,70	9,48 / 28,23	19	16,10 / 26,60	16,7	10,10 / 21,95	7	7,08 / 7,93
	N1 амплитуда	0,38	0,31 / 0,46	0,17	0,10 / 0,21	0,15	0,11 / 0,21	0,13	0,06 / 0,20	0,1	0,09 / 0,12
	P1 амплитуда	0,9	0,8 / 1	0,51	0,20 / 0,61	0,5	0,35 / 0,57	0,38	0,25 / 0,59	0,16	0,15 / 0,17
	N1 латентность	20,6	19,6 / 22,5	21	20,2 / 23,50	22,5	21,1 / 25,50	23,50	21,50 / 25,40	24	22,53 / 25,98
	P1 латентность	41	39 / 41	43,10	40,83 / 45,03	43,20	40,20 / 45,10	46	43,60 / 48,00	46,30	43,13 / 49,23
3-е кольцо	P1 плотность	28	22 / 32,7	14,45	9,48 / 18,88	14	11,20 / 19,10	9,80	6,30 / 14,40	6	3,60 / 8,28
	N1 амплитуда	0,32	0,29 / 0,38	0,16	0,12 / 0,24	0,16	0,13 / 0,23	0,14	0,08 / 0,19	0,08	0,05 / 0,11
	P1 амплитуда	0,87	0,7 / 1	0,42	0,29 / 0,58	0,36	0,32 / 0,50	0,33	0,25 / 0,49	0,18	0,11 / 0,26
	N1 латентность	19,6	18,6 / 20,6	22,50	20,60 / 23,50	22,60	20,30 / 23,70	23,50	20,60 / 24,50	28,40	26,20 / 28,65
	P1 латентность	38,2	37,2 / 39	42	40,20 / 43,10	42,20	40,20 / 43,40	43,10	42,05 / 46,50	48	46,28 / 50,00
4-е кольцо	P1 плотность	16	13,2 / 20	9	5,75 / 11,60	9	8,70 / 10,60	7	4,05 / 9,35	2,30	1,98 / 2,63
	N1 амплитуда	0,3	0,25 / 0,34	0,16	0,10 / 0,21	0,16	0,13 / 0,21	0,11	0,09 / 0,17	0,05	0,03 / 0,06
	P1 амплитуда	0,78	0,59 / 0,89	0,39	0,25 / 0,51	0,39	0,27 / 0,46	0,33	0,20 / 0,44	0,10	0,09 / 0,12
	N1 латентность	18,6	18,6 / 20,6	22,50	21,28 / 23,75	22,80	19,60 / 23,50	23,50	19,10 / 25,50	28,40	25,48 / 28,90
	P1 латентность	38,2	36,4 / 39,2	43,05	39,95 / 43,50	43,10	39,20 / 44	44,10	41,10 / 47,00	46,03	44,78 / 48,25
5-е кольцо	P1 лотность	13	11 / 17	6,3	3,78 / 7,38	6,10	4,90 / 8,60	3,60	2,65 / 5,30	1,30	1,08 / 1,43
	N1 амплитуда	0,34	0,25 / 0,41	0,15	0,10 / 0,22	0,14	0,11 / 0,19	0,11	0,07 / 0,15	0,04	0,03 / 0,05
	P1 амплитуда	0,81	0,62 / 0,99	0,34	0,22 / 0,43	0,36	0,29 / 0,50	0,22	0,17 / 0,33	0,08	0,06 / 0,08
	N1 латентность	19,6	18,6 / 21	22,50	21,50 / 25,50	22,50	21,50 / 25,50	24,50	21,50 / 27,90	26,45	24,75 / 28,15
	P1 латентность	39,1	37,2 / 40,8	44,05	41,85 / 46,00	44	40,60 / 46,10	45,10	42,10 / 48,50	49	46,55 / 50,98

Литература

1. Азим Заде Гоми А.А. Интравитреальное введение кеналога в лечении макулярного отека при диабетической ретинопатии. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006. 109 с.
2. Аракелян М.А., Мансурина Н.Б., Шамшинова А.М. Локальная и мультифокальная ЭРГ в диагностике диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 2009. № 1. С. 36–39.
3. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета. СПб.: Изд-во СПб МАПО. 2004. 382 с.
4. Зуева М.В., Цапенко И.В., Нероев В.В. и др. Роль электроретинографии в диагностике и изучении патогенеза диабетической ретинопатии / Клиническая физиология зрения. М.: МБН, 2002. С. 347–358.
5. Иванишко Ю.А. О «рабочей» классификации ДМП / Тез. докл. I Всерос. семинара «Макула-2004». Ростов-на-Дону. 2004. С. 46–49.
6. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Клиническая классификация диабетической макулопатии // Офтальмохирургия и терапия. 2003. Т. 3, № 1–2. С. 42–45.
7. Кацнельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина, 1990. 272 с.
8. Либман Е.С., Толмачев Р.А., Шахова Е.В. Эпидемиологические характеристики инвалидности вследствие основных форм ма-

- кулопатии / Тез. докладов II Всерос. семинара «Макула-2006». Ростов-на-Дону, 2006. С. 15–21.
9. Лысенко В.С. Современные представления о патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестник РАМН. 2003. № 5. С. 44–47.
 10. Нероев В.В., Зуева М.В., Рябина М.В. и др. Специфика изменения ретинального электрогенеза при интравитреальном введении каналога у пациентов с диабетическим макулярным отеком / Матер. конф. ИГБ РАМН «Сахарный диабет и глаз». 2006. С. 170–174.
 11. Нероев В.В., Цапенко И.В., Лысенко В.С. и др. Динамика изменения функциональной активности сетчатки после лазерной коагуляции ретинальных друз / Тез. докл. II Всерос. семинара «Макула – 2006». Ростов-на-Дону, 2006. С. 103–105.
 12. Цапенко И.В. Ритмическая электроретинография: физиологические особенности и роль в диагностике заболеваний сетчатки. Дис... канд. биол. наук. М. 1996. 194 с.
 13. Шашинова А.М. Электроретинография в офтальмологии. М.: МБН. 2009. 303 с.
 14. Bach M., Hawlina M., Holder G.E. et al. Standard for Pattern Electrorretinography // Doc. Ophthalmol. 2000. V. 101. P. 11–18.
 15. Bearse M.A., Sutter E.E. Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram // J. Opt. Soc. Amer. A. Opt. Image Sci Vis. 1996. V. 13. P. 634 – 640.
 16. Bek T. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis // Acta Ophthalmol. Scand. 1999. V. 77. P. 376–380.
 17. Bhagat N., Grigorian R.A., Tutela A., Zarbin M.A. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment // Surv. Ophthalmol. 2009. V. 54, N 1. P. 1–32.
 18. Birch D.G., Fish G.E. Focal cone electroretinograms: aging and macular disease // Doc. Ophthalmol. 1988. V. 69, N 3. P. 211–220.
 19. Birch D.G. The focal and multifocal electroretinogram / In: Fishman G.A., Birch D.G., Harding G.E., Brigell M.G., editors. Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway. 2nd Edition, San Francisco: The Foundation of the AAO. 2001. P. 177–195.
 20. Bresnick G.H. Diabetic macular edema. A review // Ophthalmology. 1986. V. 93, N 7. P. 989–997.
 21. Bresnick G.H., Korth K., Groo A., Palta M. Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy // Arch. Ophthalmol. 1984. V. 102. P. 1307–1311.
 22. Cai J., Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions // Eye (Lond). 2002. V. 16. P. 242–260.
 23. Coupland S.G. A comparison of oscillatory potential and pattern electroretinogram measures in diabetic retinopathy // Doc. Ophthalmol. 1987. V. 66, N 3. P. 207–218.
 24. Cunha-Vaz J.G., Travassos A. Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema // Surv. Ophthalmol. 1984. V. 28 (Suppl). P. 485–492.
 25. Ehrlich R., Harris A., Ciulla T.A. et al. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process // Acta Ophthalmol. 2010. V. 88. P. 279–291.
 26. Farahvash M.-S., Pharm S.M. Multifocal electroretinogram in clinically significant diabetic macular edema // Archives of Iranian Medicine. 2006. V. 9, N 3. P. 261–265.
 27. Fish G.E., Birch D.G. The focal electroretinogram in the clinical assessment of macular function // Ophthalmol. 1989. V. 96. P. 109–114.
 28. Fortune B., Schneck M.E., Adams A.J. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis Sci 1999. V. 40. P. 2638–2651.
 29. Greenstein V.C., Chen H., Hood D.C. et al. Retinal function in diabetic macular edema after focal laser photocoagulation // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V. 41. P. 3655–3664.
 30. Holder G.E., Brigell M., Hawlina M. et al. Standard for pattern electroretinography 2007 update // Doc. Ophthalmol. 2007. V. 114. P. 111–116.
 31. Holm K., Larsson J., Lövestam-Adrian M. In diabetic retinopathy, foveal thickness of 300 μ m seems to correlate with functionally significant loss of vision // Doc. Ophthalmol. 2007. V. 114, N 3. P. 117–124.
 32. Hood D., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition) // Doc. Ophthalmol. 2012. V. 124, N 1. P. 1–13.
 33. Hood D.C., Frishman L.J., Saszik S., Viswanathan S. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. V. 43. P. 1673–1685.
 34. Hood D.C., Odel J.G., Chen C.S., Winn B.J. The Multifocal Electroretino-gram // J. Neuro-Ophthalmol. 2003. V. 23. P. 225–235.
 35. Hood D.C., Seiple W., Holopigian K., Greenstein V. A comparison of the components of the multifocal and fullfield ERGs // Vis. Neurosci. 1997. V. 14. P. 533–544.
 36. Kang H., Xu Y.S., Zhang H., Du B. Characters of multifocal electroretinogram in different grades of diabetic macular edema [Article in Chinese] / Zhonghua Yan Ke Za Zhi (Chinese Journal of Ophthalmology). 2011. V. 47, N 8. P. 709–714.
 37. 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. P. 367–373.
 38. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy // Diabetes Care. 1992. V. 15. P. 1875–1891.
 39. Lang G.E. Optical coherence tomography findings in diabetic retinopathy // Dev. Ophthalmol. 2007. V. 39 (Diabetic Retinopathy). P. 31–47.
 40. Laursen M.L., Moeller F., Sander B., Sjoelie A.K. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema // Brit. J. Ophthalmol. 2004. V. 88. P. 1173–1190.
 41. Ma J., Yao K., Jiang J. et al. Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in diabetic macular edema before and after vitrectomy // Doc. Ophthalmol. 2004. V. 109, N 2. P. 131–137.
 42. Marmor M.F., Fulton A.B., Holder G.E. et al. ISCEV standard for clinical electroretinography (2008 update) // Doc. Ophthalmol. 2009. V. 118. P. 69–77.
 43. Miyake Y., Miyake K., Shiroyama N. Classification of aphakic cystoid macular edema with focal macular electroretinograms // Amer. J. Ophthalmol. 1993. V. 116. P. 576–583.
 44. Palmowski A.M., Sutter E.E., Bearse M.A., Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997. V. 38. P. 2586–2596.
 45. Rotsos T.G., Moschos M.M. Cystoid macular edema // Clinical Ophthalmol. 2008. V. 2, N 4. P. 919–930.
 46. Scholl S., Kirchhof J., Augustin A.J. Pathophysiology of macular edema. // Int. J. Ophthalmol. 2010. V. 224 (1). P. 8–15.
 47. Schuman J.S., Puliafito C.A., Fujimoto J.G. Optical coherence tomography of ocular diseases. 2nd edition. Slack Inc. 2004. 714 p.
 48. Simonsen S.E. The value of the oscillatory potentials in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy // Acta Ophthalmol (Copenh). 1980. V. 58. P. 865–878.
 49. Singh A., Stewart J.M. Pathophysiology of diabetic macular edema // Int. Ophthalmol. Clin. 2009. V. 49. P. 1–11.
 50. Song M.K., Roufogalis B.D., Huang T.H.W. Role of Peroxisome proliferator activator receptor γ in diabetic retinopathy pathophysiology // J. Diabetes Metab. 2012. S3:005. doi: 10.4172/2155-6156.S3-005.
 51. Terasaki H., Kojima T., Niwa H. et al. Changes in focal macular electroretinograms and foveal thickness after vitrectomy for diabetic macular edema // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. V. 44, N 10. P. 4465–4472.
 52. Tyrberg M., Ponjavic V., Lövestam-Adrian M. Multifocal electroretinogram (mfERG) in patients with diabetes mellitus and an enlarged foveal avascular zone (FAZ) // Doc. Ophthalmol. 2008. V. 117, N 3. P. 185–189.
 53. Weiner A., Christopoulos V.A., Gussler C.H. et al. Foveal cone function in nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997. V. 38. P. 1443–1449.
 54. Wenick A.S., Bressler N.M. Diabetic Macular Edema: Current and emerging therapies // Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2012. V. 19, N 1. P. 4–12.

55. *Wilkinson C., Ferris F.L. 3rd, Klein R.E. et al.* (Global Diabetic Retinopathy Project Group). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales // *Ophthalmology*. 2003. V. 110, N 9. P. 1677–1682.
56. *Wu D., Jiang F., Liang J. et al.* Multifocal electroretinogram in cystoid macular edema [Article in Chinese] // *Yan Ke Xue Bao* (Eye Science). 2003. V. 19, N 4. P. 253–256.
57. *Yamaguchi Y., Otani T., Kishi S.* Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation // *Amer. J. Ophthalmol.* 2003. V. 135, N 1. P. 116–118.
58. *Yamamoto S., Yamamoto T., Hayashi M., Takeuchi S.* Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001. V. 239. P. 96–101.
59. *Zueva M., Neroev V., Tsapenko I. et al.* The dynamics of ERG and OCT data after intravitreal triamcinolone acetonide injection in diffuse diabetic macular edema // *Doc. Ophthalmol.* 2006. V. 112. P. 88.

Electroretinography in the Diagnosis of Different Forms of Diabetic Macular Edema

V.V. Neroev, N.B. Mansurina, M.V. Zueva, V.S. Lysenko

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

We analyzed alterations of standard and special kinds of ERG in comparison with the data of optical coherence tomography (OCT) to identify the criteria for differential diagnosis of different forms of diabetic macular edema (DME). 68 patients with type 2 diabetes mellitus with different forms of DME: diffuse (DE), focal (FE), cystoid (CE) and ischemic (IE) were examined. Even in cases of initial FE, the ERGs detected more profound functional disturbances in the central retina, than could be revealed by fundus examination and from OCT data. Of all DME types, IE showed the most significant ERG changes. A strong direct correlation was shown between the amplitude of macular ERG (MERG) b-wave in response to red flashes and the retinal density of the P1 component of multifocal ERG (mf-ERG) in the fovea hexagon, as well as a strong inverse correlation between these potentials and foveal thickness. For all forms of DME a strong direct correlation was established between the P50 pattern ERG (PERG) latency and foveal thickness, and a strong inverse correlation between the P50 PERG amplitude and foveal thickness. A comparative analysis of the standard types of ERG, PERG, MERG and mf-ERG and their associations with the data of morphological examinations are important for the efficiency of differential diagnostics of DME.

Key words: diabetes mellitus, diabetic macular edema: diffuse, focal, cystoid, ischemic; standard ERG, pattern ERG, macular ERG, multifocal ERG, optical coherence tomography.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:54–61

Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис

В.В. Нероев, О.С. Слепова, М.В. Рябина, Л.В. Карапетян

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

У 28 пациентов с односторонней влажной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) исследовано содержание VEGF в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) до и после лечения Луцентисом. Проведен сравнительный анализ показателей уровня VEGF в глазах с влажной ВМД — хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) и с сухой ВМД (парные глаза с друзьями). Выявлена взаимосвязь между исходными показателями, динамикой VEGF (в СЖ глаз с ХНВ и парных глаз) и морфофункциональным результатом лечения Луцентисом. Отсутствие достоверной связи между результатами лечения Луцентисом и содержанием VEGF в СК свидетельствует о преимущественно локальном действии препарата.

Ключевые слова: влажная возрастная макулярная дегенерация, Луцентис, VEGF, слезная жидкость, сыворотка крови.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:62–66

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — прогрессирующее заболевание, которое характеризуется поражением центральной зоны сетчатки. ВМД является лидирующей причиной необратимой потери зрения у пожилых людей в развитых странах, представляя собой серьезную медико-социальную проблему [1, 2, 4, 5]. Различают сухую и влажную формы ВМД. Последняя характеризуется развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) с различными ее проявлениями: макулярным отеком, кровоизлияниями, отслойкой пигментного эпителия и/или нейроэпителия.

Фундаментальные исследования на линейных животных показали, что в патогенезе ВМД, наряду с генетическими факторами, первичным старением пигментного эпителия и мембраны Бруха, важную роль играет гипоксия, иммунное воспаление и иммунопатологические реакции [6].

Прогрессирование ВМД сопровождается усугублением локальной ишемии, нарушением тканевой перфузии, что, в свою очередь, приводит к гиперпродукции ангиогенных ростовых факторов [3]. Дис-

баланс между про- и антиангиогенными факторами приводит к нарушению физиологической стабильности сосудистой системы, запуская патологический ангиогенез [7–9]. Установлено, что в этом процессе участвует целый ряд ростовых факторов: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста семейства фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF-β), фактор некроза опухоли (TNF-α), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), индуцируемый гипоксией фактор (HIF), стромальный фактор роста (SDF) и другие [9–11].

В настоящее время общепризнано, что ключевым регулятором ангиогенеза при разных заболеваниях, сопровождающихся неоваскуляризацией, в частности при ВМД, является семейство VEGF. Доказано, что при гипоксии синтез VEGF в клетках ретинального пигментного эпителия (РПЭ) значительно увеличивается. Связываясь с клетками эндотелия хориокапилляров, VEGF запускает сигнальный каскад, который вызывает синтез белков,

контролирующих клеточную пролиферацию, что в итоге приводит к развитию аномальных сосудов [12, 13]. Ключевая роль VEGF в развитии влажной формы ВМД явилась патогенетическим обоснованием для применения антиVEGF-терапии, которая в последние годы активно внедрена в офтальмологическую практику [14]. Однако, несмотря на явные успехи, достигнутые с помощью препаратов, содержащих антитела к VEGF, остается ряд неясных вопросов, связанных с их применением: резистентность к лечению, прогрессирование патологического процесса, а также частота инъекций. Это определяет актуальность изучения особенностей иммунологического реагирования на антиVEGF-терапию и возможностей раннего прогнозирования ее эффективности.

ЦЕЛЬЮ работы явилось исследование VEGF в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) до и на фоне лечения Луцентисом больных с влажной формой ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдались 28 больных (10 мужчин, 18 женщин) в возрасте от 41 до 73 лет (средний возраст $57 \pm 22,6$ года) с влажной ВМД. Всем пациентам кроме стандартного офтальмологического обследования проводились оптическая когерентная томография и фоторегистрация глазного дна. Объектом исследования явились как пораженные ХНВ глаза, так и парные глаза, в которых была диагностирована сухая форма ВМД (твердые и мягкие друзы, пигментные миграции).

Лечение неоваскулярной ВМД заключалось в 3 ежемесячных инъекциях препарата Луцентис (в дозе 0,5 мг) по стандартной методике.

Иммунологические исследования проводились до начала терапии, а также перед каждой последующей инъекцией. VEGF определяли с помощью иммуноферментного анализа в СК и СЖ (тест-системы Human VEGF-A BioLISA, Bender Med-Systems; чувствительность 7,26 пг/мл, диапазон концентраций от 16 до 2000 пг/мл). Контролем служили пробы СЖ 12 глаз и СК 6 добровольцев той же возрастной группы без глазной патологии. Пробы хранились при $t^{\circ} -70^{\circ}\text{C}$.

Статистический анализ проведен по программе BIOSTATD для малых выборок (критерии χ^2 и Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективная оценка результатов анти-VEGF-терапии показала, что повышение зрительных

функций на фоне резорбции макулярного отека и кровоизлияний, отслойки пигментного эпителия и/или нейроэпителия было достигнуто в 16 глазах с ХНВ (57,1 %). Стабилизация зрительных функций (уменьшение экссудативной активности без повышения остроты зрения) наблюдалась в 6 глазах (21,4 %). У оставшихся 6 пациентов (6 глаз; 21,4 %) отмечено снижение зрительных функций после каждой последующей инъекции препарата по причине формирования грубой фиброзной ткани в фовеальной области.

Иммунологические исследования показали, что до начала терапии среднее содержание VEGF в СЖ пораженных ХНВ глаз составило 1329 ± 231 пг/мл, в парных глазах — 1577 ± 234 пг/мл, что в целом лишь незначительно превышало контрольные значения (1140 ± 40 пг/мл). Вместе с тем отмечен широкий разброс индивидуальных показателей (от 585 до 1907 пг/мл в глазу с ХНВ).

Содержание VEGF в СК при ВМД во всех случаях было ниже, чем в СЖ, и варьировало в пределах 25–647 пг/мл, в среднем составляло 260 ± 48 пг/мл, лишь незначительно превышая контрольные значения (192 ± 62 пг/мл; $p = 0,423$).

Ретроспективный анализ выявил зависимость результата антиVEGF-терапии от иммунного фона (таблица). Улучшение или стабилизация процесса отмечена у всех пациентов с высоким, по сравнению с контролем ($p = 0,001$), исходным уровнем VEGF в СЖ глаз с ХНВ (1685 ± 83 пг/мл). Следует отметить, что у этих пациентов содержание VEGF в СЖ глаз с ХНВ всегда было выше, чем в парных глазах (849 ± 207 пг/мл; $p = 0,002$).

Терапевтический эффект достигнут и у большинства пациентов со средним (близким к группе контроля) содержанием VEGF в СЖ глаз с ХНВ (1084 ± 44 пг/мл). В парных глазах VEGF составлял 1053 ± 47 пг/мл; $p = 0,650$. Характерно, что у всех этих больных уровень VEGF в СК был заметно выше (316 ± 58 пг/мл), чем у остальных наблюдавшихся пациентов (66 ± 14 пг/мл; $p = 0,001$).

При минимальном, сниженном по сравнению с контролем ($p = 0,001$), уровне VEGF в СЖ глаз с ХНВ (750 ± 46 пг/мл) применение Луцентиса привело к положительному морфофункциональному результату только в половине случаев. В остальных глазах наблюдалось прогрессирование заболевания. Принципиальным отличием между пациентами с положительным и отрицательным результатами лечения явилось

Таблица. Результаты лечения Луцентисом в зависимости от исходного иммунного фона

Иммунный фон до лечения			n	Терапевтический эффект		
Уровень VEGF, пг/мл	СЖ		СК	улучшение или стабилизация	ухудшение	
	ХНВ	друзы				
Высокий	1685 ± 83	849 ± 207	79 ± 22	8	8 (100 %)	–
Средний	1084 ± 44	1053 ± 47	316 ± 58	12	10/12 (83,3 %)	2/12 (16,7 %)
Низкий	757 ± 38	621 ± 35	25 ± 0,5	8	4/8 (50 %)	–
	745 ± 92	1056 ± 123	35 ± 1,3		–	4/8 (50 %)

соотношение исходного уровня VEGF в пораженном ХНВ и парном глазах. У пациентов с положительной динамикой лечения в глазах с ХНВ содержание VEGF в СЖ (757 ± 38 пг/мл) было достоверно выше, чем в парном глазу (621 ± 35 пг/мл; $p = 0,040$), тогда как у пациентов с отрицательной динамикой лечения, напротив, более высокий уровень отмечался в парном глазу (745 ± 92 и 1056 ± 123 пг/мл соответственно).

Статистически достоверной разницы результатов лечения в зависимости от исходных уровней VEGF в СК (вне связи с СЖ) не обнаружено. Однако следует отметить, что при более высоком уровне (272 ± 66 пг/мл) положительный эффект наблюдался несколько чаще, чем при низком (38 ± 9 пг/мл) уровне VEGF в СК (85,7 и 57,1 % соответственно; $p = 0,56$).

Наблюдения в динамике зафиксировали несколько путей реагирования больных на антиVEGF-терапию в зависимости от локального иммунного фона. Наиболее явно это проявилось при сопоставлении пациентов с исходно высоким и низким уровнем VEGF в СЖ глаз с ХНВ. При высоких фоновых значениях наблюдалось их постепенное снижение после каждой последующей инъекции Луцентиса вплоть до нормализации, что коррелировало с выраженной положительной динамикой или стабилизацией зрительных функций (рис. 1).

У больных с низким фоновым уровнем VEGF в СЖ глаз с ХНВ применение Луцентиса, напротив, вызывало повышение содержания VEGF. Причем в случаях положительного клинического исхода эта тенденция была стойкой, вплоть до достижения контрольных значений (рис. 2). При ухудшении зрительных функций изменение содержания VEGF носило волнообразный (непоследовательный) характер (рис. 3). Следует отметить, что такой тип реакции на антиVEGF-терапию имел место при ХНВ в сочетании с массивными кровоизлияниями.

Интравитреальные инъекции Луцентиса сопровождались изменением уровня VEGF в СЖ не только

в пролеченных глазах с ХНВ, но и в СЖ парных глаз. Характер изменений в большинстве случаев был параллельным и однонаправленным.

После инъекций Луцентиса у большинства пациентов (85,7 %) отмечался сдвиг уровня VEGF в СК с тенденцией к увеличению исходно низких и снижению высоких значений. Однако изменения были выражены слабо и не подтверждались статистически.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные данные подтвердили представление о целенаправленном воздействии Луцентиса на локальную выработку VEGF, индикатором которой служило содержание этого фактора в СЖ. Возможным объяснением широкого разброса показателя VEGF могут быть особенности клинической картины, давность процесса, а также участие целого ряда других иммунологически активных факторов (ангиогенных, провоспалительных) в патогенезе ХНВ наряду с VEGF, которые могут доминировать на разных этапах развития патологии.

Вполне ожидаемым явилось вызванное антиангиогенной терапией снижение исходно повышенного уровня VEGF до нормальных значений, сочетавшееся с положительным морфофункциональным эффектом лечения. При исследовании содержания VEGF в СЖ глаз с ХНВ в динамике наше внимание привлек тот факт, что лечение Луцентисом могло вызывать не только снижение исходно высокого уровня, но и парадоксальное (учитывая состав препарата) повышение низкого уровня VEGF. При этом в случаях нормализации содержания VEGF в СЖ результат терапии также оказывался положительным. В целом это указывает на иммуномодулирующий эффект Луцентиса, который широко в литературе не обсуждается и, по-видимому, нуждается в целенаправленном изучении.

Случаи неуспеха применения Луцентиса, по нашим наблюдениям, также ассоциировались с исходно низким уровнем VEGF в СЖ глаз с ХНВ. У пациен-

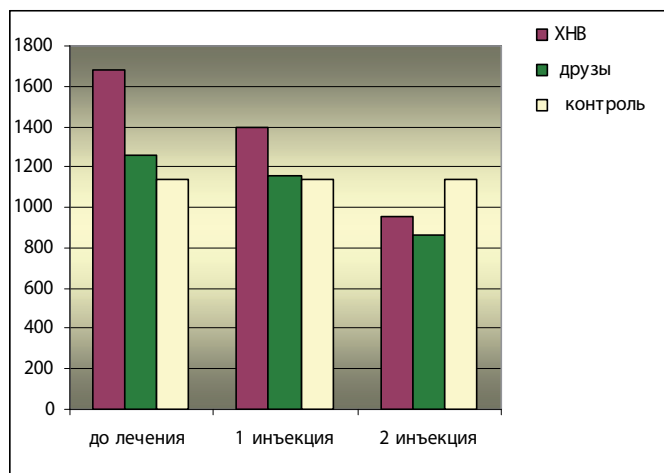


Рис. 1. Изменение содержания VEGF у пациентов с исходно высоким его уровнем в СЖ глаз с ХНВ при положительном терапевтическом эффекте Луцентиса.

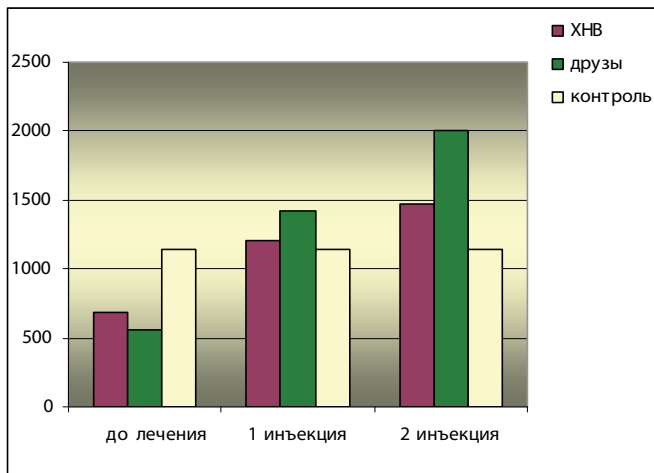


Рис. 2. Изменение содержания VEGF у больных с исходно низким его уровнем в СЖ глаз с ХНВ при положительном терапевтическом эффекте Луцентиса.

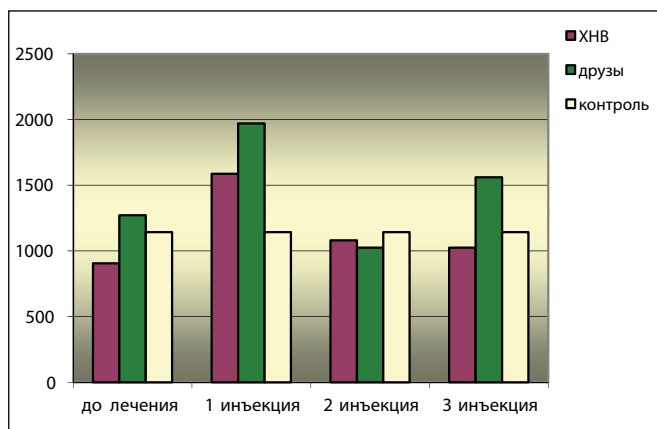


Рис. 3. Изменение содержания VEGF у больных с исходно низким его уровнем в СЖ глаз с ХНВ при ухудшении клинической картины на фоне лечения Луцентисом.

тов отсутствовала тенденция к нормализации VEGF (нестабильная динамика). Характерным критерием для них являлась значимая разница между низким уровнем VEGF в СЖ глаз с ХНВ и парного глаза.

Трудно объяснимой остается и отмеченная нами определенная динамика содержания VEGF в СЖ парного глаза в ответ на лечение Луцентисом, хотя сам факт содружественной иммунологической реакции (а также биохимической, электрофизиологической) установлен и обсуждается в литературе в аспекте двусторонней офтальмопатологии.

Следует отметить, что мы не обнаружили достоверной связи между результатами лечения Луцентисом и содержанием VEGF в СК, а также изменением его после интравитреальных инъекций препарата, что в целом подтверждает преимущественно локальное действие Луцентиса.

Обобщая представленный материал, мы полагаем, что для углубления понимания причин столь широкого разброса индивидуальных показателей уровня VEGF в СЖ и СК у больных с влажной ВМД, расшифровки тонких механизмов действия Луцентиса требуются дальнейшие целенаправленные исследования. Независимо от этого, полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода, актуальности иммунологического контроля

при решении вопроса о назначении антиангиогенной терапии и прогнозировании ее эффективности.

ВЫВОДЫ

В большинстве случаев в СЖ наблюдался более высокий уровень VEGF, чем в СК, что свидетельствует о локальной выработке VEGF.

Интравитреальное введение Луцентиса вызывает изменение содержания VEGF в СЖ и в значительно меньшей степени — в СК. Это проявляется снижением или повышением уровня VEGF (в зависимости от исходных показателей), что в целом свидетельствует об иммунокорригирующем эффекте препарата.

Применение Луцентиса у больных с низким фоновым уровнем VEGF в СЖ может быть причиной неуспеха антиVEGF-терапии.

Литература

1. Офтальмология. Национальное руководство // Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008.
2. Слепова О.С. Роль иммунологических факторов в патогенезе дистрофических заболеваний сетчатки. Анализ современного состояния проблемы // Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы: сб. науч. тр. М. 2007. С. 255–259.
3. Bandello F., Battaglia Parodi M. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators // Anti-VEGF. 2010. P. 4–19.
4. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States // Arch Ophthalmol. 2004. Vol. 122. P. 477–85.
5. Distler J.H.W., Hirth A., Kurowska-Stolarska M. et al. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis // Q. J. Nucl Med. 2003. Vol. 47. P. 149–161.
6. Ferrara N., Gerber H.P., Le Coutre J. The biology of VEGF and its receptors // Nat Med. 2003. Vol. 9. P. 669–676.
7. Friedman D.S., O'Colmain B.J., Munoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // Arch Ophthalmol. 2004. Vol. 122. P. 564–572.
8. Honda M., Sakamoto T., Ishibashi T. et al. Experimental subretinal neovascularization is inhibited by adenovirus-mediated soluble VEGF/flt-1 receptor gene transfection: a role of VEGF and possible treatment for SRN in age-related macular degeneration // Gene Ther. 2000. Vol. 7. P. 978–985.
9. Ishibashi T., Hata Y., Yoshikawa H. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1997. Vol. 235. P. 159–167.
10. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // Nature. 1997. Vol. 386. P. 671–674.
11. Shima D.T., Adamis A.P., Ferrara N. et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor as the mitogen // Mol Med. 1995. Vol. 1. P. 182–193.

The Change of VEGF Content in the Tear Fluid and Blood Serum of Patients with the Wet Form of Age Macular Degeneration Treated by Lucentis

V.V. Neroev, O.S. Slepova, M.V. Rjabina, L.V. Karapetyan

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

The paper shows the results of a study of 28 patients with unilateral wet age-related macular degeneration (AMD) who were tested for the content of VEGF in the tear fluid (TF) and blood serum (BS) before and after treatment with Lucentis. A comparative analysis of the levels of VEGF in eyes with wet AMD — choroidal neovascularization (CNV) — and dry AMD (fellow eyes with drusen). The relation was found between baseline values, the dynamics of VEGF (in the TF of eyes with CNV and the fellow eyes) and the morphofunctional result of Lucentis treatment. The absence of statistically significant correlation between the Lucentis treatment outcome and the VEGF content in BS testifies to the predominantly local action of the drug.

Key words: wet age macular degeneration, Lucentis, VEGF, tear fluid, blood serum.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:62–66

Луцентис улучшает и сохраняет зрение у пациентов с влажной формой ВМД¹



Реклама
96901/LUC/A4/02.13/1000

мир прекрасен > его надо видеть

Краткое описание Луцентис/Lucents®

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 продолжаются до достижения максимальной стабильной остроты зрения, определяемой на трех последовательных 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. **Предосторожности.** Процедура введения лекарственного средства в стекловидное тело может вызывать такие осложнения, как эндофтальмит, интраокулярное воспаление, регматогенная отслойка сетчатки, разрывы сетчатки и катаракта вследствие ятрогенной травмы. Инъекции ранибизумаба следует всегда проводить в асептических условиях. В течение 1 недели после инъекции необходимо наблюдать за больным с целью выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии возможных осложнений и их коррекции. У пациентов после введения препарата Луцентис отмечалось временное (в течение 60 мин после инъекции) повышение ВГД. Иногда, на фоне введения ранибизумаба отмечались случаи стойкого повышения ВГД, в связи с чем необходимы контроль ВГД, перфузии диска зрительного нерва и их коррекция в случае необходимости. При инъекции в стекловидное тело ингибиторов эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) возможно развитие артериальных тромбозомболических осложнений. При наличии у пациентов факторов риска развития тромбозомболических 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. **Побочное действие.** 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 артралгия. Часто – дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрывы сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия, снижение остроты зрения, кровоизлияние в стекловидное тело, 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, отделение 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, боль в роговице, 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, разрывы сетчатки и катаракту вследствие ятрогенной травмы. * – наблюдалось только у пациентов с ДМО. **Форма выпуска.** Раствор для внутриглазного введения с содержанием ранибизумаба 10 мг/мл, по 0,23 мл во флаконе. 1 флакон в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения содержимого из флакона, шприцем, иглой для инъекций и инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также полную инструкцию по применению. **Новartis Фарма AG, Швейцария, произведено Новartis 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 «Новartis Фарма»,
115035, Москва, ул. Садовническая, 82 стр. 2
Тел. +7 (495) 967-12-70, Факс +7 (495) 967-12-68,
www.novartis.ru



Улучшает зрение. Возвращает надежду.

Влияние однократного интравитреального введения бевацизумаба на остроту зрения и агрегацию тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита

В.В. Нероев¹, В.Э. Танковский¹, А.В. Григорьев¹, О.Е. Серебрякова¹, Н.А. Уракова²

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

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Цель работы — оценить влияние однократного интравитреального введения бевацизумаба на остроту зрения и агрегацию тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита. Обследованы 20 больных (20 глаз): 10 больным (I группа) проводили комплексное консервативное лечение, 10 больным (II группа) помимо комплексного консервативного лечения однократно интравитреально вводили бевацизумаб. В обеих группах после лечения выявлено достоверное повышение остроты зрения, но острота зрения в группе II увеличилась значительно, чем в группе I. Лишь после интравитреального введения бевацизумаба отмечено снижение агрегационной активности тромбоцитов. Данные являются предварительными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, сосудистый эндотелиальный фактор роста, бевацизумаб.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:67–70

Тромбоз вен сетчатки — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое составляет около 60 % всей острой сосудистой патологии органа зрения, стоит на втором месте по тяжести поражения сетчатки и прогноза после диабетической ретинопатии и в 15 % случаев является причиной инвалидности по зрению [3–5, 13].

Очевидно, что для нормальной циркуляции крови в ретинальных венах ее реологические свойства имеют большое значение [2, 7, 10]. Многие авторы сообщают о повышении агрегационной активности тромбоцитов при тромбозах вен сетчатки, тем самым подчеркивая важную роль этого фактора в патогенезе заболевания [1, 6, 28].

Агрегация тромбоцитов — сложный многоступенчатый процесс, в результате которого синтезируются и секретируются в сосудистое русло различные биохимические факторы. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF) является одним из важнейших ангиогенных

факторов в норме и при патологии, стимулирующих пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также фактором вазопроницаемости [9, 34]. В сетчатке и хориоиде VEGF продуцируют перициты, эндотелиоциты, клетки пигментного эпителия, клетки Мюллера, глиальные и ганглиозные клетки [8, 21]. Также известно, что VEGF синтезируется в мегакариocyтах, впоследствии аккумулируется в α -гранулах тромбоцитов [24] и высвобождается из них во время агрегации [11, 36, 37]; а ингибируя агрегацию тромбоцитов, можно снизить секрецию ими VEGF *in vitro* и *in vivo* [36].

Одним из важнейших биологических свойств VEGF является его способность повышать проницаемость сосудистой стенки: VEGF в 50 тыс. раз активнее гистамина [33]. Предполагается, что повышение концентрации VEGF является одним из механизмов развития отека сетчатки, в том числе макулярного, при тромбозах вен сетчатки и при сахарном диабете, а высота макулярного отека коррелирует с уровнем VEGF во внутриглазной жидкости [26, 27].

Бевацизумаб (Авастин, Genentech, Inc, CA) — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с VEGF и нейтрализует его [18]. Бевацизумаб используется в лечении таких офтальмологических заболеваний, как хориоидальная неоваскуляризация, пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая макулопатия, тромбоз вен сетчатки [15]. При окклюзиях ретинальных вен бевацизумаб применяется в целях воздействия на кистовидный макулярный отек [16, 20]: интравитреальное введение препарата приводит к значительному повышению остроты зрения и уменьшению центральной толщины сетчатки [14].

Системное применение бевацизумаба связано с повышенным риском развития венозных и артериальных тромбоэмболий [25, 30, 31, 35].

В других исследованиях обнаружено, что VEGF и VEGF-рецепторы являются медиаторами агрегации тромбоцитов [23, 32] и, возможно, через взаимодействие с ними бевацизумаб принимает участие в первичном гемостазе. Уже доказано наличие VEGF-R матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) в тромбоцитах, а также функционирование VEGF-R₁ и VEGF-R₂ на тромбоцитах [22, 29]. *In vitro* VEGF стимулирует тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов. Это означает, что эндогенно секретируемый тромбоцитарный VEGF может функционировать как регулятор активации тромбоцитов по принципу положительной обратной связи [32]. Теоретически взаимодействие бевацизумаба с VEGF, секретируемым тромбоцитами в процессе их активации, может привести к снижению агрегационной активности тромбоцитов, замедленному первичному гемостазу и к повышению риска появления геморрагий.

Другие исследователи изучали активацию тромбоцитарных FcγRIIIa-рецепторов и индукцию агрегации тромбоцитов на трансгенных мышах [23]. В присутствии нефракционированного гепарина формировались иммунные комплексы (бевацизумаб — VEGF — гепарин), активирующие тромбоциты через FcγRIIIa-рецепторы. Однако без гепарина активации тромбоцитов не происходило; ни VEGF, ни бевацизумаб, ни их сочетание не индуцировали агрегацию тромбоцитов [17, 23].

Таким образом, взаимосвязь VEGF и антиVEGF с одной стороны и агрегации тромбоцитов с другой является малоизученной.

ЦЕЛЬ работы — оценить влияние однократного интравитреального введения бевацизумаба на остроту зрения и агрегацию тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 20 больных (20 глаз) — 12 мужчин и 8 женщин в возрасте от 25 до 81 года (средний возраст — 53,7 года) — с тромбозами вен сетчатки на фоне ангиита. Тромбоз центральной вены сетчатки

(ЦВС) диагностирован у 16 больных, тромбоз ветви ЦВС — у 4.

Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с проводимым лечением. I группу составили 10 больных, которым проводилось комплексное консервативное лечение тромбоза вен сетчатки на фоне ангиита (антибиотикотерапия, противовирусная терапия, местная и системная кортикостероидная терапия, при необходимости — лазеркоагуляция ишемических зон сетчатки). Острота зрения у пациентов I группы до начала лечения составила от 0,01 до 0,6, в среднем $0,21 \pm 0,07$. Пациентам II группы (10 больных) помимо комплексного консервативного лечения однократно интравитреально вводили бевацизумаб по стандартной методике: под локальной анестезией, в проекции *pars plana* на 6 часах, в дозе 0,05 мл. Острота зрения у пациентов II группы до начала лечения составила от 0,1 до 0,6, в среднем $0,3 \pm 0,06$. Перед интравитреальным вмешательством со всеми пациентами была проведена беседа о возможных осложнениях в ходе и после процедуры и взято информированное согласие на *off-label* применение препарата; ограниченное клиническое исследование было одобрено Этическим комитетом.

Всем больным проведено стандартное офтальмологическое обследование, а также клинический анализ крови и исследование тромбоцитарного звена гемостаза. Для исследования агрегационной активности тромбоцитов использовали венозную кровь, для определения количества тромбоцитов — капиллярную кровь. Материал для анализа был взят до начала лечения, после проведенного курса и через 1, 3, 6 месяцев после его окончания.

Тромбоцитарное звено гемостаза определяли путем измерения агрегационной активности тромбоцитов с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации НПФ «БИОЛА» (Россия) по турбидометрическому методу. Данный метод основан на анализе флуктуаций светопропускания (ФСП-метод), вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале [12, 19], и на графическом отображении измерения коэффициента пропускания исследованной плазмы, богатой тромбоцитами. Определение агрегационной активности тромбоцитов проводили в образцах обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) по методу Борна. Нормальная агрегационная активность тромбоцитов характеризовалась их дезагрегацией на 4-й минуте исследования в присутствии индуктора аденозиндифосфата (АДФ) и на 2-й минуте в его отсутствие (спонтанная агрегация). Результаты измерения фиксировали при помощи компьютерной программы в виде агрегационной кривой.

Статистический анализ проведен по точному критерию Фишера, коэффициенту Пирсона, критерию Уилкоксона для попарно связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ состояния тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов I группы до начала лечения выявил повышенную агрегационную активность тромбоцитов у 40 %, а нормальную и пониженную активность — у 60 %. Достоверного изменения агрегации тромбоцитов в ходе лечения у больных I группы не было выявлено, однако имелась тенденция к ее повышению ($p > 0,05$) (рис. 1).

Анализ состояния тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов II группы до начала лечения выявил повышенную агрегационную активность тромбоцитов у 70 % больных, а нормальную и пониженную активность — у 30 %. Достоверного снижения агрегации тромбоцитов в ходе лечения у больных II группы не было выявлено, однако имелась отчетливая тенденция к ее снижению через 1 месяц после введения препарата ($p > 0,05$) (рис. 2).

После проведенного курса комплексной консервативной терапии острота зрения пациентов I группы повысилась на 0,3 у 10 %, на 0,2 у 40 %, на 0,08 у 10 %, на 0,03 у 10 %, не изменилась у 30 %, составив в среднем по группе $0,33 \pm 0,1$, $p < 0,05$.

При дальнейшем наблюдении достоверного повышения остроты зрения у больных I группы не выявлено, однако отмечена тенденция к ее повышению (рис. 3).

После курса комплексной консервативной терапии в сочетании с интравитреальным введением бевацизумаба острота зрения пациентов II группы повысилась на 0,3 у 20 %, на 0,2 у 30 %, на 0,1 у 30 %, не изменилась у 20 %, составив в среднем по группе $0,49 \pm 0,05$, $p < 0,05$. При дальнейшем наблюдении у больных II группы выявлена тенденция к понижению остроты зрения (рис. 3).

Таким образом, интравитреальное введение бевацизумаба оказывает положительное действие на одно из основных звеньев патогенеза тромбоцитарного процесса — на агрегацию тромбоцитов, приводит к ее снижению и нормализации в 90 % случаев. Механизм данного эффекта не совсем ясен. Предполагаем, что взаимодействие бевацизумаба с VEGF, секретируемым тромбоцитами в процессе их активации, приводит к снижению агрегационной активности. Мы оцениваем эти данные как предварительные, требующие дальнейшего изучения.

Результаты проведенного исследования показали, что комплексная консервативная терапия тромбозов ретинальных вен на фоне ангиита в сочетании с интравитреальным введением бевацизумаба приводит к существенному и быстрому повышению остроты зрения с дальнейшей тенденцией к ее снижению через месяц после курса лечения, что, вероятно, связано с прекращением действия бевацизумаба.

ВЫВОДЫ

Комплексная консервативная терапия тромбозов вен сетчатки на фоне ангиита оказывает положитель-

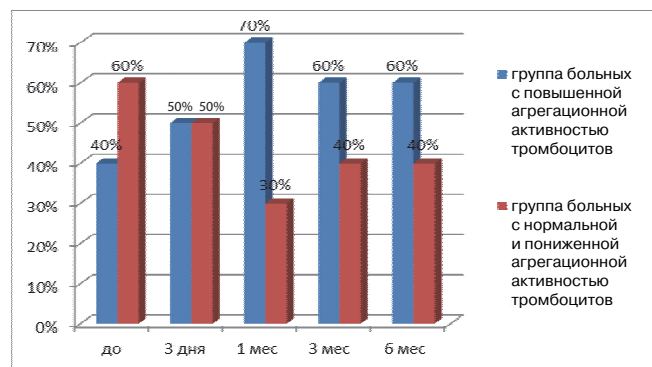


Рис. 1. Уровень агрегационной активности тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита в зависимости от сроков проведения комплексной консервативной терапии без интравитреального введения бевацизумаба.

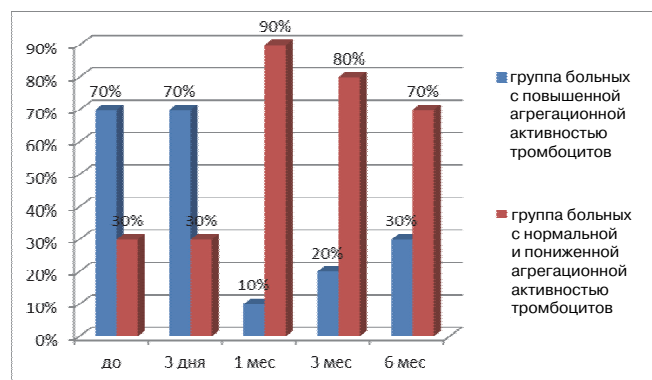


Рис. 2. Уровень агрегационной активности тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита в зависимости от сроков проведения комплексной консервативной терапии в сочетании с интравитреальным введением бевацизумаба.

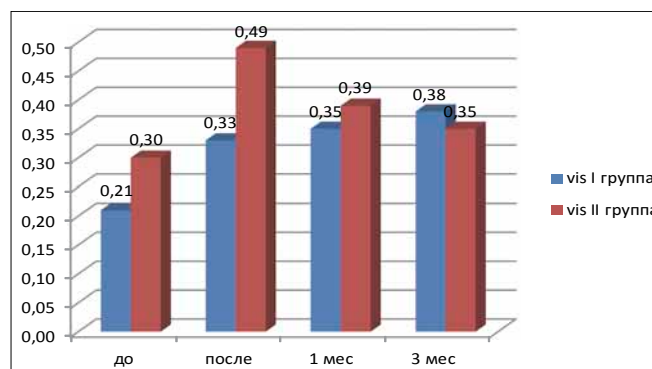


Рис. 3. Динамика остроты зрения больных с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита в зависимости от сроков проведения комплексной консервативной терапии без (I группа) и в сочетании с интравитреальным введением бевацизумаба (II группа).

ный функциональный эффект, однако при сочетании терапии с однократным интравитреальным введением бевацизумаба указанный эффект достигается быстрее.

При однократном интравитреальном введении бевацизумаба при окклюзиях ретинальных вен на фоне ангиита имеется тенденция к снижению агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о системном влиянии на агрегацию тромбоцитов местного (интравитреального) введения бевацизумаба.

Литература

- Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2004. Т. 3, № 4. С. 39–42.
- Качинельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.А. Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина. 1990. 270 с.
- Нероев В.В., Танковский В.Э. Основные направления лечения тромбозов вен сетчатки // Рус. офтальмол. журн. 2000. № 1. С. 22–27.
- Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М.: Воениздат. 2000. 262 с.
- Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. М.: Медицина. 2003. 172 с.
- Тартаковская А.И., Трутнева К.В., Полякова Л.Я., Михайлов Н.А. Опыт клинико-экспериментального использования отечественного препарата Урокиназа // Сб. науч. работ I съезда офтальмологов Закавказья. Тбилиси, 1976. С. 221–227.
- Abe S., Shiono T. Retinohoroidal circulatory disturbances and blood component abnormalities // Nippon Gakkai Zasshi. 1995. Vol. 99, № 3. P. 255–261.
- Adamis A.P., Miller J., Bernal M. et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy // Am J Ophthalmol. 1994. Vol. 118, N 4. P. 445–450.
- Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders // N Engl J Med. 1994. Vol. 331, P. 1480–1487.
- Bandello F., D'Angelo S.V., Parlovechia M. et al. Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with central retinal vein occlusion // Thromb. Haemost. 1994. Vol. 72, N 7. P. 9–43.
- Banks R.E., Forbes M.A., Kinsey S.E. et al. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology // Br J Cancer. 1998. Vol. 77. P. 956–964.
- Born G., Hume M. Effects of the numbers and sizes of platelet aggregates on the optical density of plasma // Nature. 1967. Vol. 215. P. 1027–1029.
- Central Vein Occlusion Study Group: A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: The Central Vein Occlusion Study Group N report // Ophthalmology. 1995. Vol. 102. P. 1434–1444.
- Chang L.K., Spaide R.F., Klancnik J.M. et al. Long-term outcomes of a prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion // Retina. 2011. Vol. 31, N 5. P. 821–828.
- Collet L., Larson T.A., Bakri S.J. Bevacizumab for ophthalmic disease // US Ophthalmic Review. 2007. P. 20–24.
- Ehlers J.P., Char Decros F., Fekrat S. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion // Retina. 2011. Vol. 31, N 9. P. 1856–1862.
- Fehr M., Catschegn S., Reinhart W.H., et al. The influence of bevacizumab on platelet function // Swiss Med Wkly. 2011. Vol. 141. w13243.
- Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer // Nat Rev Drug Discov. 2004. Vol. 3. P. 391–400.
- Gabbasov Z., Popov E., Gavrilov I., Pozin E. Platelet aggregation: the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension // Thromb Res. 1989. Vol. 4, N 3. P. 215–223.
- Gregori N.Z., Rattan G.H., Rosenfeld P.J. et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion // Retina. 2009. Vol. 29. P. 913–925.
- Hoch R.V., Soriano P. Roles of PDGF in animal development // Development. 2003. N 130. P. 4769–4784.
- Kato O., Tauchi H., Kawaishi K. et al. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor gene, KDR, in hematopoietic cells and inhibitory effect of VEGF on apoptotic cell death caused by ionizing radiation // Cancer Res. 1995. Vol. 55, N 23. P. 5687–5692.
- Meyer T., Robles-Carillo L., Robson T. et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice // J Thromb Haemost. 2009. Vol. 7, N 1. P. 171–181.
- Mohle R., Green D., Moore M.A. et al. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets // Proc Natl Acad Sci USA. 1997. Vol. 94. P. 663–668.
- Nalluri S.R., Chu D., Kerszetes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients // JAMA. 2008. Vol. 300, N 19. P. 2277–2285.
- Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion // Eye (Lond). 2008. Vol. 22. P. 42–48.
- Park S.P., Ahn J.K., Mun G.H. Aqueous vascular endothelial growth factor levels are associated with serous macular detachment secondary to branch retinal vein occlusion // Retina. 2010. Vol. 30. P. 281–286.
- Priluck L.A. Impending central retinal vein occlusion associated with increased platelet aggregability // Ann. Ophthalmol. 1979. Vol. 11, N 11. P. 79–84.
- Salgado R., Benoy I., Bogers J. et al. Platelets and vascular endothelial growth factor (VEGF): A morphological and functional study // Angiogenesis. 2001. Vol. 4, N 1. P. 37–43.
- Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N. et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab // J Natl Cancer Inst. 2007. Vol. 99, N 16. P. 1232–1239.
- Schutz F.A.B., Je Y., Azzi G.R. et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes // Annals of Oncology 2010, doi:10.1093/annonc/mdq587.
- Selheim F., Holmsen H., Vassbotn F.S. Identification of functional VEGF receptors on human platelets // FEBS Lett. 2002. Vol. 512, N 1–3. P. 107–110.
- Senger D.R., Connolly D.T., Van de Water L. et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor // Cancer Res. 1990. Vol. 50, N 6. P. 1774–1778.
- Shima D., Adamis A.P., Ferrara N. et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factor in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen // Mol. Med. 1995. Vol. 1, N 2. P. 182–193.
- Shord S.S., Bressler L.R., Tierney L.A. et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab // Am J Health Syst Pharm. 2009. Vol. 66. P. 999–1013.
- Solanilla A., Villeneuve J., Auguste P. et al. The transports of high amounts of vascular endothelial growth factor by blood platelets underlines their potential contribution in systemic sclerosis angiogenesis // Rheumatology. 2009. Vol. 48. P. 1036–1044.
- Yogi A., O'Connor S.E., Callera G.E. et al. Receptor and nonreceptor tyrosine kinases in vascular biology of hypertension // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010. Vol. 19, N 2. P. 169–176.

The Changes of Visual Acuity and Platelet Aggregation in Patients with Retinal Vein Occlusion Accompanied by Angiitis after a Single Intravitreal Injection of Bevacizumab

V.V. Neroev¹, V.E. Tankovsky¹, A.V. Grigoriev¹, O.E. Serebryakova¹, N.A. Urakova²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

² Moscow A.I. Evdokimov State Medical and Stomatological University
nataliya.urakova@mail.ru

The study reports an evaluation of changes of visual acuity and platelet aggregation in patients with retinal vein occlusion due to angiitis after a single intravitreal injection of Bevacizumab. 20 patients (20 eyes) were observed: 10 patients (group I) received complex conservative treatment, while other 10 patients (group II) were additionally given the one-time intravitreal injection of Bevacizumab. After treatment, visual acuity showed a statistically significant increase in both groups, but the level in group II was substantially higher than in group I. Importantly, only after the intravitreal injection of Bevacizumab platelet aggregation activity was found to drop. The data are presented on the preliminary basis and need further investigation.

Key words: platelet aggregation, VEGF, Bevacizumab.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:67–70

Особенности кровотока в сосудах глаза у пациентов с риск-формами периферических хориоретинальных дистрофий

О.Г. Поздеева, О.Р. Дулыба

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
МБУЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Челябинска»

Изучен характер нарушений гемодинамики в глазной артерии, центральной артерии сетчатки (ЦАС) и в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) у молодых пациентов с риск-формами периферических витреохориоретинальных дистрофий. В ЦАС снижение скоростных показателей кровотока отмечалось только при переднезадней оси более 25,74 мм, что соответствует данным литературы. Однако в ЗКЦА параметры гемодинамики были снижены независимо от клинической рефракции глаза — как при миопии любой степени, так и при эметропии. Максимальное снижение скоростных показателей кровотока в ЦАС и ЗКЦА отмечено у пациентов с двусторонним дистрофическим процессом.

Ключевые слова: периферические витреохориоретинальные дистрофии, решетчатая дистрофия, дистрофия по типу «след улитки», гемодинамика.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:71–75

Периферические витреохориоретинальные дистрофии (ПВХРД) привлекают внимание офтальмологов своей частотой, разнообразием клинических форм, нередкими случаями осложненного течения с развитием регматогенной отслойки сетчатки и инвалидизацией пациентов молодого трудоспособного возраста [2, 7, 10]. Все авторы сходятся во мнении, что наиболее опасными в плане угрозы отслойки сетчатки являются решетчатая дистрофия, а также дистрофия по типу «след улитки», которую рассматривают как одну из разновидностей «решеток» [9, 13, 16] или как самостоятельную клиническую форму [7, 10].

В современной литературе решетчатая дистрофия описана как резко отграниченная зона, располагающаяся вдоль зубчатой линии. Ее главным признаком является сеть «переплетающихся белых линий» на поверхности очага (рис. 1, 2). «Следы улитки» — единичные или множественные полупрозрачные участки овальной формы сероватого цвета с четко очерченными белесыми границами и мелкими желто-белыми отложениями на внутренней поверхности сетчатки (рис. 3, 4) [3, 7, 10].

Патология, как правило, носит двусторонний характер, выявляется как на отслоенной сетчатке, так и на периферии парного глаза и часто сочетается с деструкцией стекловидного тела [7, 13, 15]. Разрывы сетчатки при решетчатой дистрофии формируются вдоль ее заднего края (рис. 5), а при ПВХРД по типу «след улитки» — на поверхности очага (см. рис. 3) [7].

Высокая частота выявления ретинальных дистрофий и разрывов сетчатки среди обследованных здоровых лиц, которая составляет 11,4–21,2%, подчеркивает актуальность изучения патогенеза развития ПВХРД для своевременной диагностики и профилактики возможных осложнений [12].

Установлено, что решетчатая дистрофия является ранней формой, пик ее накопления приходится на второе десятилетие жизни (11–17 лет). Есть мнение, что эти клинические формы ПВХРД чаще встречаются у лиц с разными степенями миопической рефракции, и общее количество таких изменений на периферии сетчатки достоверно зависит от длины переднезадней оси (ПЗО) глазного яблока [6]. Однако целый ряд авторов оспаривают мнение о роли ПЗО



Рис. 1. Пациент Г., 19 лет, решетчатая дистрофия. Эмметропия.



Рис. 2. Пациент Р., 25 лет, решетчатая дистрофия. Эмметропия.



Рис. 3. Пациент А., 19 лет, «след улитки» с разрывами. Эмметропия.



Рис. 4. Пациент Б., 17 лет, «след улитки». Миопия слабой степени.



Рис. 5. Пациент Ш., 18 лет, решетчатая дистрофия с разрывами. Эмметропия.

в патогенезе таких дистрофий, как «след улитки» и решетчатая [5, 7, 8].

Местные изменения гемодинамики при дистрофических заболеваниях сетчатки все чаще упоминаются в качестве одного из этиологических факторов. Ухудшение кровообращения в сосудах глаза у больных с дегенеративными процессами на периферии сетчатки указывает на важную патогенетическую роль гемодинамики в развитии этой патологии [4, 14]. Изменения регионарной гемодинамики обусловлены преимущественно изолированным поражением микроциркуляторного русла глаза. Выраженность изменений на глазном дне может коррелировать со степенью нарушений кровотока в сосудах глазного яблока и орбиты [7, 12]. Поэтому изучение этих аспектов патогенеза ПВХРД у пациентов молодого возраста с разными видами клинической рефракции представляется актуальным.

ЦЕЛЬ исследования — изучение особенностей гемодинамики в глазной артерии (ГА), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) на основе доплерографических исследований у пациентов молодого возраста с решетчатой дистрофией и дистрофией «след улитки» при разных видах клинической рефракции глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе офтальмологического центра «Патология рефракции и лазерная хирургия» Челя-

бинской городской клинической больницы № 2 обследованы 43 пациента (65 глаз) — 13 мужчин и 30 женщин в возрасте 18–25 лет с ПВХРД, из них 18 пациентов с эмметропией, 11 — с миопией слабой, 11 — средней и 3 — высокой степени. У 21 пациента процесс носил односторонний, а у 22 — двусторонний характер. ПВХРД по типу «след улитки» диагностирована у 15 пациентов, решетчатая —

у 28. Среди них дистрофии без разрывов сетчатки выявлены у 20 больных (32 глаза) и с разрывами — у 23 (33 глаза). Наличие разрыва в зоне дистрофии определяло осложненный характер течения заболевания, его отсутствие — неосложненный. Группу контроля составили 10 здоровых лиц (20 глаз) в возрасте 20–22 лет с аналогичными видами рефракции.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее сбор анамнеза, визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, обратную офтальмоскопию, офтальмоскопию с налобным офтальмоскопом Скепенса, биомикроскопию сетчатки с линзой Гольдмана, ультразвуковое исследование (УЗИ) глазного яблока — триплексное сканирование (сочетание серошкального сканирования, импульсной доплерографии и цветного доплеровского картирования). Видео съемку периферии глазного дна проводили через линзу Гольдмана на щелевой лампе Inami L-0240 (INAMI, Япония) с адаптированной видеокамерой.

Оценка показателей кровотока в ГА, ЦАС и ЗКЦА проводилась при помощи ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) на многоцелевой диагностической системе Vivid-3 (General Electric, Израиль) с использованием линейного датчика с частотой 13,3 МГц в импульсном режиме. Гемодинамические характеристики определяли в ГА на отрезке до образования ее дуги над зрительным нервом (на расстоянии 10,1–14,9 мм от заднего полюса глазного яблока), в ЦАС — в 1,5–3,0 мм от заднего полюса в пределах диска зрительного нерва, в ЗКЦА —

в 0,7–0,33 мм от заднего полюса глазного яблока в непосредственной близости от зрительного нерва. Количественная оценка глазного кровотока включала определение максимальной систолической скорости ($V_{\max}$), минимальной диастолической скорости ($V_{\min}$), усредненной по времени скорости кровотока (V_{med}) в м/с; индекса периферического сопротивления Пурсело (R_i), характеризующего резистивность микроциркуляции; пульсаторного индекса Гослинга (P_i), характеризующего упруго-эластические свойства артерий эластического типа.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием прикладного пакета программы Statistica 7.0, StatSoft, inc. Минимальный уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки полученных результатов пациенты были разделены на группы в зависимости от ПЗО глаза. В 1-ю группу вошли пациенты с ПЗО, равной $23,37 \pm 0,52$ мм, во 2-ю группу — с ПЗО $26,41 \pm 0,67$ мм. При сравнении характера гемодинамики в основных сосудах глазного яблока и орбиты максимальные изменения выявлены в ЗКЦА: все скоростные показатели кровотока снижены; пульсаторный индекс (P_i), характеризующий упругоэластические свойства артерий, — в 1,5 раза выше нормы у пациентов 1-й группы; выражена тенденция к повышению индекса периферического сопротивления (резистентности — R_i) сосудистой стенки. Изменение скоростных показателей в ЗКЦА может быть продемонстрировано на примере усредненной по времени скорости кровотока (рис. 6). В ЦАС отмечалось статистически значимое снижение $V_{\max}$, $V_{\min}$ и V_{med} , которое обусловило достоверное повышение R_i и P_i только у пациентов 2-й группы (рис. 7). В 1-й группе показатели кровотока в ЦАС не отличались от нормы. Изменений гемодинамики в ГА не выявлено.

Анализ особенностей кровоснабжения в ЗКЦА при билатеральном поражении периферии глазного дна выявил достоверное снижение всех скоростных показателей кровотока у пациентов с решетчатой дистрофией и дистрофией «след улитки». При односторонних дистрофиях показатели гемодинамики не отличались от группы контроля. На парных здоровых глазах выявлено снижение

V_{med} и $V_{\min}$. Уменьшение скоростных показателей кровотока в ЦАС в систолу и диастолу отмечено на глазах с двусторонними ПВХРД. При односторонних формах снижение $V_{\min}$ и V_{med} на фоне неизменной $V_{\max}$ обусловило повышение относительных величин R_i и P_i . На парных глазах достоверно снижена только средняя скорость кровотока в ЦАС. В ГА статистически значимое снижение кровотока установлено только при одностороннем процессе.

Дистрофии по типу «решетки» и «следа улитки» без разрывов мы расценивали как неосложненную форму, а с разрывами — осложненную. Исходя из этого параметра, были сформированы следующие группы: I — без разрывов в зоне дистрофии, II — с разрывами. Сравнение проводили с группой контроля и показателями на парных здоровых глазах. Достоверное снижение параметров кровотока в обеих группах отмечалось только в ЦАС (таблица, рис. 8). Следует отметить, что все скоростные показатели снижались равномерно, поэтому относительные величины (R_i , P_i) оставались неизменными. В ЗКЦА снижение $V_{\max}$, $V_{\min}$, V_{med} относительно нормы выявлено у пациентов с неосложненным течением и на парных здоровых глазах (таблица, рис. 9). Анализ результатов исследования

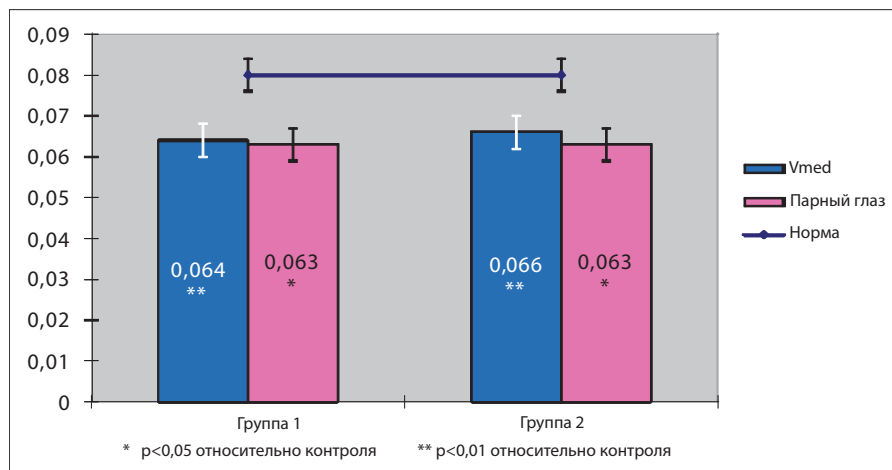


Рис. 6. V_{med} в ЗКЦА при разной длине ПЗО у пациентов с ПВХРД.

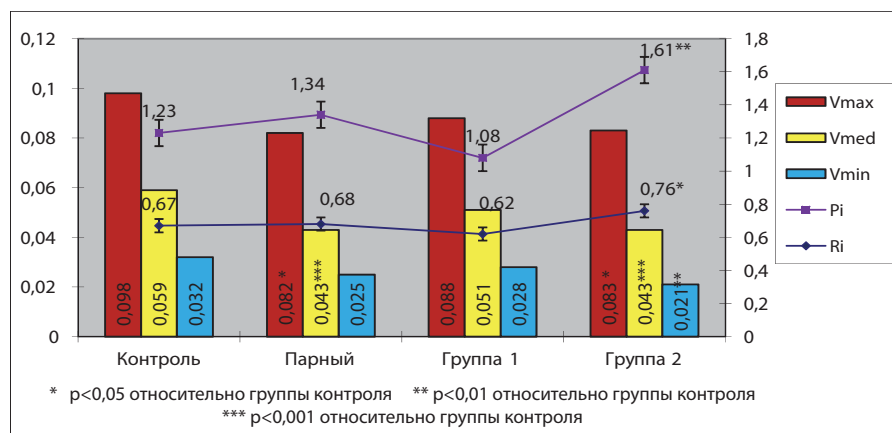


Рис. 7. Характер кровотока в ЦАС при разной длине ПЗО у пациентов с ПВХРД.

Таблица. Характер кровотока в ЦАС и ЗКЦА при неосложненном и осложненном характере течения ПВХРД

Показатели		I группа n = 32	II группа n = 33	Парный глаз n = 21	Контроль n = 20
ЦАС	V max, м/с	0,082±0,013*****	0,091±0,033	0,095±0,03	0,098±0,011
	V min, м/с	0,02±0,009*****	0,022±0,01*****	0,029±0,011	0,032±0,008
	V med, м/с	0,042±0,008*****	0,047±0,019*	0,044±0,015*****	0,059±0,008
	Ri	0,72±0,16	0,73±0,17	0,68±0,17	0,67±0,02
	Pi	1,33±0,41	1,53±0,67	1,34±0,55	1,22±0,1
ЗКЦА	V max, м/с	0,093±0,016****	0,12±0,022	0,118±0,036	0,127±0,01
	V min, м/с	0,038±0,013*	0,041±0,014	0,038±0,017*	0,049±0,013
	V med, м/с	0,064±0,016***	0,08±0,014	0,069±0,022**	0,08±0,013
	Ri	0,57±0,14	0,64±0,14	0,63±0,12	0,63±0,01
	Pi	0,87±0,29*	1,139±0,54	1,054±0,31	1,006±0,04

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно группы контроля; ** – $p < 0,05$ относительно группы контроля и дистрофии с разрывами; *** – $p < 0,01$ относительно группы контроля и дистрофии с разрывами; **** – $p < 0,01$ относительно группы контроля, дистрофии с разрывами и парных глаз; ***** – $p < 0,001$ относительно группы контроля.

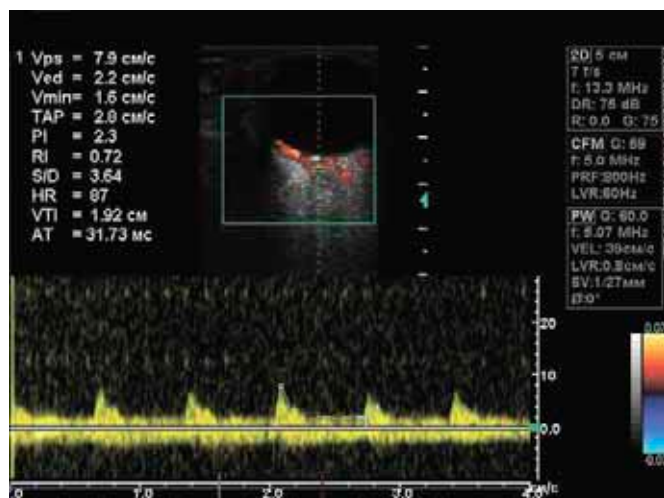


Рис. 8. Спектр кровотока в ЦАС при осложненном течении ПВХРД.

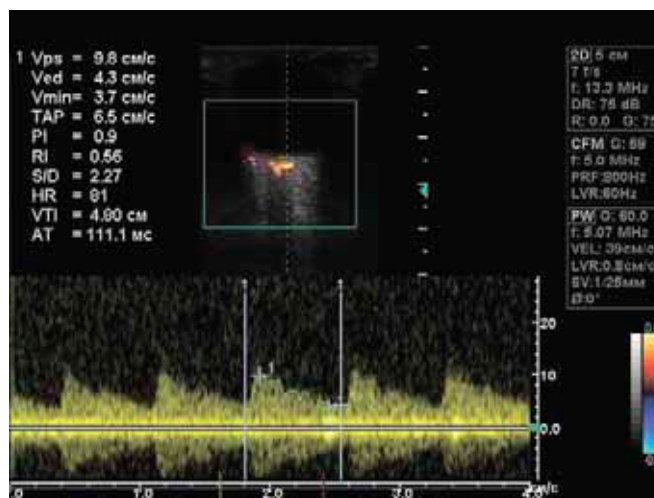


Рис. 9. Спектр кровотока в ЗКЦА при неосложненном течении ПВХРД.

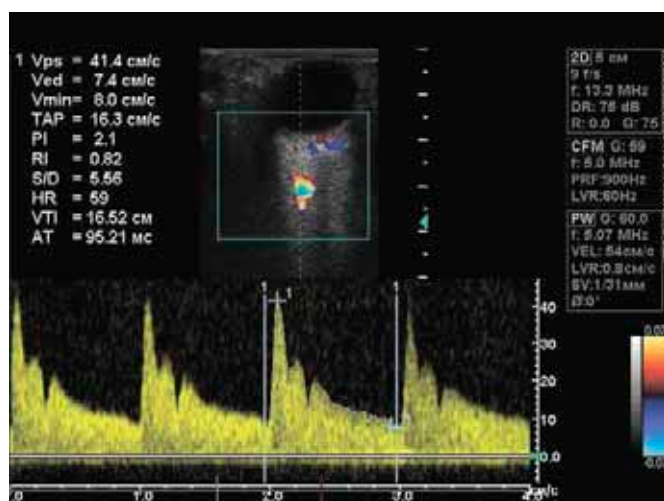


Рис. 10. Спектр кровотока в ГА при осложненном течении ПВХРД.

кровотока в ГА выявил достоверное снижение относительно контроля только скорости кровотока в систолу, Ri и Pi у пациентов без разрывов в зоне ПВХРД. При разрывах в очаге дистрофии и на парных глазах уровень кровотока в ГА не отличался от значений в контрольной группе (рис. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно исследованиям последних лет, достоверным отличием микроциркуляции миопического глаза от нормы является снижение показателей кровенаполнения в структурах хориоидеи и сетчатки [11]. При исследовании пациентов с ПВХРД (решетчатой и по типу «следа улитки») различия в параметрах гемодинамики в зависимости от ПЗО глазного яблока выявлены в ЦАС, где снижение скоростных показателей кровотока отмечалось только при ПЗО более 25,74 мм, что соответствует литературным данным. Однако в

ЗКЦА параметры гемодинамики были снижены у всех пациентов с ПВХРД, независимо от клинической рефракции глаза — как при миопии любой степени, так и при эметропии. Максимальное снижение скоростных показателей кровотока в ЦАС и ЗКЦА наблюдалось у пациентов с двусторонним дистрофическим процессом. При локализации дистрофии только на одном глазу снижена скорость кровотока в систолу в ГА и в диастолу в ЦАС. Отличия выявлены и при анализе показателей гемодинамики у пациентов без разрывов и с разрывами в очаге дистрофии. Так, неосложненным формам решетчатой дистрофии соответствовали достоверно низкие скоростные параметры кровотока в ЗКЦА и ГА. При наличии разрывов сетчатки (осложненное течение) показатели гемодинамики в этих сосудах не отличались от нормы. В ЦАС снижение кровотока было отмечено в обеих группах.

ВЫВОДЫ

Максимальное снижение кровотока в ЦАС и ЗКЦА у пациентов без разрывов в очаге решетчатой дистрофии и дистрофии по типу «след улитки» позволяет предполагать низкую перфузию кровью периферии сетчатки с развитием гипоксии и ишемии тканей как основы для формирования ПВХРД.

Снижение скоростных показателей гемодинамики в ЗКЦА, независимо от величины ПЗО, а в ЦАС — при длине ПЗО более 25,74 мм сопровождалось повышением P_i в 1,5 раза.

При билатеральном поражении периферии сетчатки снижены параметры кровотока в ЗКЦА и ЦАС, а при одностороннем процессе — только в ЦАС.

Литература

- Баталова О.М., Лысков А.Г., Малиновская М.А., Ефремова И.Ю. Исследование частоты встречаемости периферических дистрофий сетчатки в зависимости от длины глазного яблока // Актуальные проблемы офтальмологии: IV Всерос. научн. конф. молодых ученых: Сб. научн. работ / Под ред. Тахчиди Х.П. М.: Офтальмология. 2009. С. 66–68.
- Бездетко П.А., Шкиль Е.А., Соболева И.А. Значение нарушения гемодинамики в бассейне задних длинных цилиарных артерий у больных с периферическими дистрофиями сетчатки // Офтальмол. журнал. 1991. № 2. С. 85–89.
- Кански Дж. Дж. Клиническая офтальмология / Под ред. Еричева В.П. М., 2006. 733 с.
- Киселева Т.Н. Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза // Вестн. офтальмологии. 2004. № 4. С. 3–5.
- Кудинова-Савченко Н.А., Веснина Н.А., Крыжова Н.Н. Периферические витреохориоретинальные дистрофии у пациентов с разными видами аметропии // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии — 2009: Сб. научн. статей / ФГУ «МНТК "Микрохирургия глаза"». М., 2009. С. 212.
- Мироненко Л.В., Соколов В.А., Коростелева Е.В. Решетчатая дистрофия сетчатки при различных видах рефракции // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии — 2010: Сб. тезисов / ФГУ «МНТК "Микрохирургия глаза"». М., 2010. С. 220.
- Поздеева О. Г. Периферические витреохориоретинальные дистрофии у лиц молодого возраста: особенности клиники, диагностика, патогенез, комплексное лечение: Дис... докт. мед. наук. М., 2005.
- Поздеева О.Г., Соляникова О.В. Изменения параметров кровотока сосудов глаза и орбиты у лиц молодого возраста с ПВХРД при неосложненном течении и возникновении разрыва и отслойки сетчатки // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии — 2006. Матер. научно-практ. конф. М., 2006. С. 126–132.
- Саксонова Е.О., Елисеева Р.Ф., Нестеров В.А., Малащенко Е.Н. О классификации периферических витреохориоретинальных дистрофий // Матер. V Всесоюз. съезда офтальмологов. М., 1979. Т. 3. С. 106–108.
- Саксонова Е.О., Захарова Г.Ю., Платова Л.А. и др. Периферические витреохориоретинальные дистрофии и профилактика отслойки сетчатки // Актуальные вопросы патологии сетчатой оболочки и зрительного нерва: Респ. сб. научн. тр. М. 1982. С. 144–152.
- Сорокин Е.Л., Алишунин Л.В., Данилов О.В. Состояние микроциркуляции глаза при периферических витреохориоретинальных дистрофиях в миопическом глазу // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 4. С. 77–79.
- Червоняк И.А., Панова И.Е., Тагиева Е.П. Клинические особенности течения периферических витреохориоретинальных дистрофий у детей с прогрессирующей близорукостью // Сб. тр. научно-практ. конф. по офтальмохирургии с междунар. участ. «Восток–Запад». 2011 / Под ред. Бикбова М.М. Уфа: ДизайнПолиграфСервис, 2011. С. 444.
- Шершневская С.Ф., Уздин М.И. К характеристике некоторых экваториальных и паразекваториальных дистрофий сетчатой оболочки при ее отслойке // Офтальмол. журн. 1972. № 3. С. 175–178.
- Шкиль Е.А. Гемодинамика в бассейне задних длинных цилиарных артерий у больных с патологией периферии глазного дна: Дис... канд. мед. наук. Харьков, 1991.
- Lewis H. Peripheral retinal degenerations and the risk of retinal detachment // Am. J. Ophthalmol. 2003. V. 136, N 1. P. 155–160.
- Shukla M.A. possible relationship between lattice and snail track degeneration of the retina // Am. J. Ophthal. 1981. V. 92, N 4. P. 482–485.

Eye Hemodynamic Features in Patients with Risk Forms of Peripheral Chorioretinal Dystrophies

O.G. Pozdeeva, O.R. Dulyba

Chelyabinsk City Clinical Hospital No 2, Chelyabinsk State Medical Academy, Russia
dulyba@inbox.ru

We studied the disturbances of blood flow in the ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and short posterior ciliary arteries (SPCA) of young patients with risk forms of peripheral vitreochorioretinal dystrophies (PVCRD). In CRA slower blood flow was only noted for axial length over 25.74 mm, which corresponds to literary data. However, in SPCA hemodynamic parameters were reduced regardless of clinical refraction, both in myopia of any degree and in emmetropia. The maximum drop of blood flow velocity in the CRA and SPCA was observed in patients with bilateral degenerative process.

Key words: Peripheral retinal dystrophy, lattice degeneration, “snail track” degeneration, ocular hemodynamics.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:71–75

Влияние комбинации «дорзопт и глаупрост» на гидродинамику и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

В.В. Страхов¹, В.В. Алексеев¹, Н.В. Корчагин¹, С.Ю. Казанова², Н.А. Воронин³, Б.Х. Вали¹

¹ ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

² ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 1», Ярославль

³ ООО ПЦ «Будь Здоров!», Ярославль

Изучено влияние комбинации аналога простагландина (глаупрост) и ингибитора карбоангидразы (дорзопт) на гидродинамику и гемодинамику глаза, и проведена оценка состояния зрительных функций при использовании медикаментозной комбинации у 30 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Исследование проводилось в течение 6 месяцев. За указанный период пятикратно оценивалось состояние гидродинамики и гемодинамики глаз. Установлено, что применение комбинации дорзопта и глаупроста в лечении пациентов с ПОУГ позволяет добиться существенного и стабильного снижения офтальмотонуса в среднем на 6 мм Нг или на 23–25 % от начальной величины ВГД. Использование указанных препаратов приводит к достоверному улучшению условий внутриглазного кровообращения. Отмечено как нарастание самих показателей объемного кровотока, так и уменьшение их межкюлярной асимметрии. За счет выраженного снижения ВГД в сочетании с улучшением внутриглазной гемодинамики применение ингибитора карбоангидразы и аналога простагландина позволяет рассчитывать на стабилизацию зрительных функций у пациентов с ПОУГ.

Ключевые слова: глаукома, дорзопт, глаупрост, гидродинамика, гемодинамика, асимметрия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:76–80

Ведущим направлением в медикаментозном лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является гипотензивная терапия. Снижение внутриглазного давления (ВГД) устраняет основное патогенетическое звено заболевания — патологическую компрессию волокон зрительного нерва в области решетчатой пластинки, замедляет процесс апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и способствует стабилизации зрительных функций. В настоящее время наиболее эффективными и безопасными препаратами, снижающими офтальмотонус, признаны аналоги простагландинов и ингибиторы карбоангидразы. Помимо основного, гипотензивного эффекта у этих лекарственных средств отмечается возможное влияние на локальную гемодинамику [1, 2, 4–8]. Одним из биохимических эффектов ингибиторов карбоангидразы является повышение концентрации в тканях углекис-

лого газа, вызывающего вазодилатацию. Ингибиторы карбоангидразы снижают продукцию водянистой влаги за счет блокады образования угольной кислоты, снижения продукции HCO_3^- и увеличения позитивного ионного градиента. Простагландины представляют собой медиаторы воспаления, и поэтому применение их аналогов способствует возникновению реактивной гиперемии. Препараты указанных групп широко применяются в офтальмологической практике. Различие механизмов снижения офтальмотонуса позволяет комбинировать их при лечении пациентов с ПОУГ.

ЦЕЛЬ нашего исследования — изучение влияния комбинации аналога простагландина (глаупрост) и ингибитора карбоангидразы (дорзопт) на гидродинамику и гемодинамику глаза и оценка состояния зрительных функций при использовании медикаментозной комбинации у пациентов с ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 30 пациентов с ПОУГ. Средний возраст составил $67,3 \pm 2,9$ года. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. За указанный период пятикратно оценивалось состояние гидро- и гемодинамики глаз. До начала исследования каждый из пациентов проходил двухнедельный период «отмывания» медикаментозных препаратов, в течение которого в оба глаза прекращалось закапывание антиглаукомных капель, применявшихся ранее. После этого проводилось первичное обследование. Затем в глаза с недостаточной компенсацией ВГД назначалась комбинация ингибитора карбоангидразы — дорзопт по 1 капле 2 раза в день и аналога простагландинов — глаупрост по 1 капле 1 раз в день. 15 пациентам потребовалось применение препаратов в оба глаза (30 глаз), 15 использовали капли только в один глаз (15 глаз). Таким образом, комбинация дорзопта и глаупроста использовалась на 45 глазах. Среди них, по данным периметрии и офтальмоскопии, периметрическая и офтальмоскопическая симптоматика 24 глаз соответствовала I стадии глаукомы, 13 глаз — II стадии, 8 глаз — III стадии заболевания. Контроль ВГД и глазного кровотока выполнялся через неделю после назначения указанной медикаментозной комбинации, спустя месяц после начала лечения, через 3 и 6 месяцев применения дорзопта и глаупроста.

Состояние глазной гидродинамики оценивалось по уровню тонометрического ВГД (тонометрия по Маклакову) и истинного ВГД (P_o), регистрируемого методом динамической контурной тонометрии (Pascal, Швейцария). На момент первичного обследования уровень тонометрического ВГД по Маклакову 21 глаза не превышал 26 мм рт. ст., офтальмотонус 22 глаз находился в диапазоне 27–32 мм рт. ст., ВГД 2 глаз превышало 32 мм рт. ст.

Гемодинамика глаз исследовалась с применением офтальмоплетизмографии (офтальмоплетизмограф ОП-А, СКТБ «Оптимед»). Величина объемного кровотока оценивалась по 3 показателям: амплитуда пульсового объема, пульсовой и минутный объем глаза. Амплитуда пульсового объема (А) представляет собой величину колебаний переднего сегмента глазного яблока во время сердечного цикла. Пульсовой объем (ПО) отражает систолический прирост объема глазного яблока в течение одного сердечного цикла. Минутный объем (МО) — объем крови, протекающей через гемодинамическое русло глаза за минуту. Временной профиль пульсовой волны характеризовали показатели времени анакроты, времени катакроты и анакротокатакротического отношения. Время анакроты (t_a) — время нарастания объема глаза за счет притока систолической порции крови. Время катакроты (t_k) — период преобладания оттока крови над ее притоком в глазное яблоко. Анакротокатакротическое отношение (t_a/t_k) — показатель, отражающий соотношение указанных периодов в течение сердечного цикла.

Кроме того, оценивалась межокулярная асимметрия (А) каждого из показателей объемного внутриглазного кровотока. При расчете асимметрии у пациентов с односторонней глаукомой из величины показателя больного глаза вычиталось значение соответствующего параметра здорового глаза. У пациентов с двусторонней глаукомой из величины показателя глаза, худшего по данным периметрии, вычиталось значение параметра глаза с более благоприятным периметрическим статусом.

Для оценки зрительных функций всем пациентам в ходе исследования дважды выполнялась статическая компьютерная периметрия на перифраге «Периком» (СКТБ «Оптимед», Москва). Первый раз — после двухнедельного «отмывания» антиглаукомных капель, до назначения дорзопта и глаупроста, второй раз — через 6 месяцев применения препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом комбинация дорзопта и глаупроста достаточно хорошо переносилась пациентами. Незначительные негативные эффекты, такие как дискомфорт после инстилляций, горечь во рту, ощущение покалывания, умеренный зуд век, отмечены у 12 пациентов как реакция на применение дорзопта. Умеренная гиперемия конъюнктивы, жжение после закапывания проявились в ответ на использование глаупроста у 2 пациентов. Указанные явления были неинтенсивными и кратковременными, проявлялись только в момент инстилляций и несущественно влияли на качество жизни пациентов. Из серьезных побочных эффектов лишь у одной пациентки была отмечена выраженная аллергическая реакция в виде интенсивной гиперемии век и конъюнктивы, зуда век, что потребовало отмены препаратов через неделю использования. Однако аллергическая реакция у этой пациентки проявлялась и на все прочие гипотензивные капли, в связи с чем ей была выполнена лазерная трабекулопластика.

Комбинация дорзопта и глаупроста достаточно эффективно снижала офтальмотонус. Из 45 глаз только в одном случае снижение ВГД оказалось недостаточным и потребовало выполнения лазерной трабекулопластики, в связи с чем пациент выбыл из исследования через месяц использования препаратов. Динамика средней величины ВГД в группе исследования на протяжении всего исследования представлена в таблице 1.

Средний уровень ВГД до начала исследования характеризовался умеренной гипертензией и в среднем составил $27,36 \pm 0,82$ мм рт. ст. по данным тонометрии по Маклакову, и $23,66 \pm 1,11$ мм рт. ст. по результатам динамической контурной тонометрии. Через неделю применения медикаментозной комбинации отмечен выраженный гипотензивный эффект. ТонOMETрическое ВГД в среднем снизилось на 6,25 мм рт. ст. (23 % от исходной величины),

Таблица 1. Динамика офтальмотонуса на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста ($M \pm m$)

Показатель	До применения препаратов	Через неделю	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ВГД по Маклакову, мм рт. ст.	27,36 $\pm$ 0,82	21,11 $\pm$ 0,62 ¹	21,05 $\pm$ 0,65 ¹	20,93 $\pm$ 0,50 ¹	21,02 $\pm$ 0,48 ¹
Po (Pascal), мм рт. ст.	23,66 $\pm$ 1,11	17,76 $\pm$ 0,61 ¹	18,20 $\pm$ 0,65 ¹	18,71 $\pm$ 0,71 ¹	18,50 $\pm$ 0,60 ¹

Примечание. ¹ — $p < 0,001$ при сравнении с начальным исследованием.

Po (тонометрия по Pascal) — на 5,9 мм рт. ст. (25 % от начального значения). Снижение ВГД оказалось статистически значимым ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что все пациенты, вошедшие в группу наблюдения, до начала исследования уже получали медикаментозную терапию в течение года и более. Монотерапию аналогами простагландинов применяли 11 человек, β -блокаторами — 5 человек. Комбинированную терапию получали 14 человек (фиксированные и нефиксированные комбинации β -блокатор + ингибитор карбоангидразы, β -блокатор + аналог простагландина). Таким образом, гипотензивный эффект комбинации дорзопт + глаупрост оказался весьма существенным, особенно если учесть, что терапию получали пациенты с длительным заболеванием. Достигнутый гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Колебания средних значений офтальмотонуса при дальнейшем контроле на всех последующих точках исследования не превышали 1 мм рт. ст. и не достигали статистически достоверных различий. Нормализация офтальмотонуса оказалась стабильной, снижения гипотензивного эффекта препаратов за период наблюдения не отмечено.

При этом было установлено, что снижение офтальмотонуса сопровождалось изменением условий объемного внутриглазного кровообращения на фоне инстилляций дорзопта и глаупроста (табл. 2).

Изменения временного профиля пульсовой волны характеризовались тенденцией к сокращению времени анакроты, удлинению времени катакроты и снижению анакротокатакротического отношения. Выявленные изменения отражают снижение резистентности сосудистого русла глаза, указывают на облегчение доступа систолической порции крови в глаз. Обозначенные изменения оказались наиболее выраженными спустя неделю

после начала инстилляций. В дальнейшем величина временных параметров постепенно возвращалась к сходным значениям.

Через неделю применения капель было отмечено существенное нарастание объемных показателей офтальмоплетизмографии: амплитуда пульсового объема увеличилась на 0,05 мм³ (10 % от первоначального значения), пульсовой объем возрос на 0,53 мм³ (10 % от начальной величины), минутный объем — на 37,7 мм³ (11 %). Увеличение объемных показателей офтальмоплетизмографии спустя неделю инстилляций оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$). При дальнейшем наблюдении отмечалось некоторое уменьшение объемных показателей кровотока. На всех последующих точках исследования различия параметров объемного внутриглазного кровообращения при сравнении с исходными значениями не достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$). Тем не менее величина показателей офтальмоплетизмографии в среднем продолжала оставаться выше начальной. Таким образом, совместное применение дорзопта и глаупроста вызывает достоверное улучшение внутриглазной гемодинамики.

Одним из основных факторов, влияющих на интенсивность внутриглазной гемодинамики при ПОУГ, традиционно считается экстравазальное ВГД. Ранее проведенные исследования указывают на существование обратной зависимости между величиной офтальмотонуса и объемным внутриглазным кровотоком [3]. При нормализации офтальмотонуса уменьшение экстравазальной нагрузки способствует расширению внутриглазного гемодинамического бассейна и облегчает доступ крови в сосудистое русло глаза. Вместе с тем в рамках данного исследования не было выявлено достоверных корреляционных связей между уровнем ВГД и величиной офтальмоплетизмографических параметров.

Таблица 2. Динамика офтальмоплетизмографических параметров на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста ($M \pm m$)

Показатель	До применения препаратов	Через неделю	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ta, с	0,34 $\pm$ 0,03	0,32 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,02
tk, с	0,56 $\pm$ 0,02	0,59 $\pm$ 0,02 ¹	0,59 $\pm$ 0,03	0,61 $\pm$ 0,03 ¹	0,58 $\pm$ 0,02
ta/tk	0,64 $\pm$ 0,08	0,54 $\pm$ 0,03 ¹	0,56 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,04 ¹	0,61 $\pm$ 0,04
A, мм ³	0,52 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,04 ¹	0,55 $\pm$ 0,05	0,54 $\pm$ 0,04	0,55 $\pm$ 0,05
ПО, мм ³	5,24 $\pm$ 0,44	5,77 $\pm$ 0,38 ¹	5,55 $\pm$ 0,54	5,46 $\pm$ 0,45	5,63 $\pm$ 0,52
МО, мм ³	347,7 $\pm$ 27,9	385,4 $\pm$ 27,1 ¹	361,2 $\pm$ 32,5	345,1 $\pm$ 26,5	358,3 $\pm$ 30,7

Примечание. ¹ — $p < 0,05$ при сравнении с начальным исследованием.

Характер изменений офтальмотонуса за период наблюдения отличался от динамики показателей объемного внутриглазного кровообращения (рис. 1).

Если снижение ВГД носило монотонный характер и мало отличалось на различных точках исследования, то величина объемных показателей внутриглазной гемодинамики была непостоянной на протяжении исследования. Возрастание объемного кровотока, существенное через неделю применения комбинации дорзопта и глаупроста, в последующем оказалось менее выраженным.

Этот факт может быть обусловлен влиянием иных факторов, помимо офтальмотонуса, на объемный кровоток глаза. Такими факторами, вероятно, являются биохимические эффекты применявшихся препаратов. В частности, вазодилатирующий эффект локального накопления CO_2 при использовании ингибиторов карбоангидразы, отмеченный рядом исследователей ранее [1, 4–8]. Последующее снижение объемного кровотока на фоне стабильно нормализованного ВГД объясняется адаптацией тканей глазного яблока к гиперкапнии и снижением чувствительности сосудов к уровню CO_2 , вследствие чего вазодилатирующий эффект препарата ослабевает.

При оценке межочулярной асимметрии объемного внутриглазного кровообращения отмечено, что на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста асимметрия всех объемных гемодинамических показателей офтальмоплетизмографии парных глаз достоверно уменьшалась ($p < 0,05$). С течением времени объем перфузии в парных глазах постепенно выравнивался. Через 6 месяцев величина асимметрии объемных параметров оказалась минимальной (рис. 2).

Уменьшение межочулярной асимметрии объемного кровотока отражает улучшение местной гемодинамики и тем самым указывает на приближение к физиологическим условиям внутриглазного кровообращения. Также это свидетельствует о том, что при использовании комбинации дорзопта и глаупроста нарастание объемного кровотока более значимо в глазах с изначально худшими гемодинамическими показателями.

Снижение офтальмотонуса и нарастание объемного внутриглазного кровотока при ПОУГ являются благоприятными факторами, способствующими стабилизации глаукомного процесса. Сравнительный анализ состояния полей зрения до и спустя 6 месяцев применения комбинации дорзопта и глаупроста не показал отрицательной динамики в пределах изучаемого временного отрезка. За период наблюдения, по данным периметрии, среднее количество нормальных ответов на стимул даже несколько увеличилось: с $109,55 \pm 5,24$ до $109,90 \pm 5,29$. Вместе с тем изменения не выходили на уровень статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время общее количество скотом в поле зрения имело тенденцию

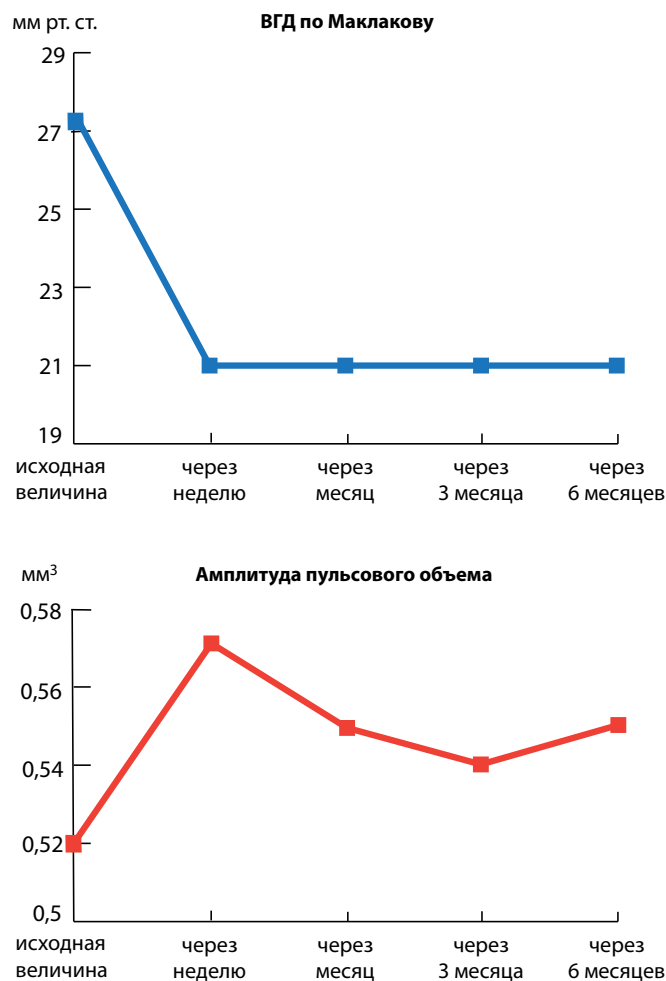


Рис. 1. Динамика офтальмотонуса и амплитуды пульсового объема внутриглазного кровотока на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста.

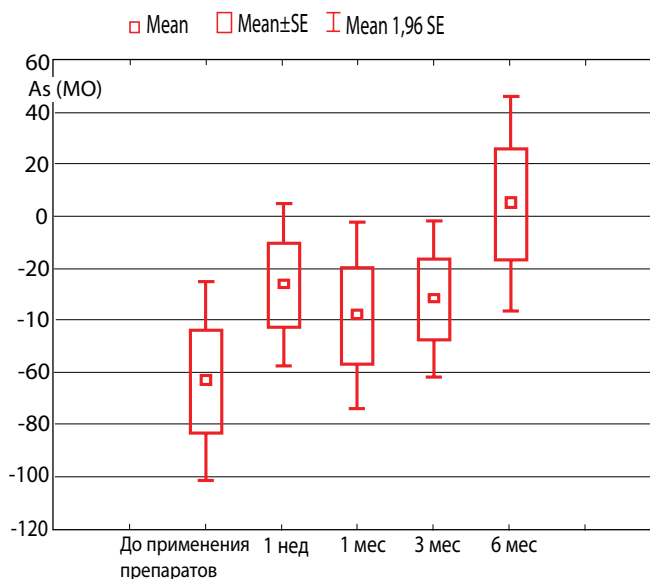


Рис. 2. Динамика асимметрии минутного объема внутриглазного кровотока (As (MO), мм³) на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста.

к снижению с $2,47 \pm 0,79$ в начале исследования до $2,44 \pm 0,90$ через 6 месяцев наблюдения, хотя различия между этими значениями не достигали статистически достоверной величины. Для уверенного заключения о стабилизации глаукомного процесса необходимо динамическое наблюдение полей зрения в течение по крайней мере 18 месяцев. Вместе с тем отсутствие отрицательной динамики за 6 месяцев исследования является обнадеживающим фактом и позволяет рассчитывать на сохранение зрительных функций у пациентов с ПОУГ в дальнейшем.

ВЫВОДЫ

1. Применение комбинации дорзопта и глаупроста в лечении пациентов с ПОУГ позволяет добиться существенного и стабильного снижения офтальмотонуса, в среднем на 6 мм рт. ст., или на 23–25 % от начальной величины ВГД.

2. Использование указанных препаратов приводит к достоверному улучшению условий внутриглазного кровообращения. Отмечено как нарастание самих показателей объемного кровотока, так и уменьшение их межулярной асимметрии.

3. За счет выраженного снижения ВГД в сочетании с улучшением внутриглазной гемодинамики применение ингибитора карбоангидразы и аналога простагландина позволяет рассчитывать на стабилизацию зрительных функций у пациентов с ПОУГ.

Литература

1. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2012. № 2. С. 25–29.
2. Ловпаче Дж.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами // Российский офтальмологический журнал. 2012. № 1. С. 42–45.
3. Страхов В.В., Алексеев В.В., Корчагин Н.В. Офтальмоплетизмография с минимальной компрессионной нагрузкой в норме и при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. 2009. №3. С. 34–37.
4. Galassi F., Sodi A., Renieri G. et al. Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar hemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma // Ophthalmologica. 2002. Vol. 216. P. 123–128.
5. Kaup M., Plange N., Niegel M., Remky A., Arend O. Effects of brinzolamide on ocular hemodynamics in healthy volunteers // Br. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 88. P. 257–262.
6. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients // Cur. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. P. 67–73.
7. Martinez A., Sanchez M. Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5 % on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. P. 1120–1134.
8. Siesky B., Harris A., Sines D. et al. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma // J. Ocul. Pharm. Ther. 2006. Vol. 22. P. 353–362.

The Effect of Dorzopt and Glauprost Combination on Eye Hydrodynamics and Hemodynamics in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

V.V. Strakhov¹, V.V. Alekseev¹, N.V. Korchagin¹, S.Y. Kazanova², N.A. Voronin³, B.H. Vali¹

¹ Yaroslavl State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Clinical Hospital No 1, Yaroslavl, Russia

³ Be Healthy! Medical Company, Yaroslavl, Russia
vval-2006@yandex.ru

The paper studies the effect of dorzopt and glauprost combination on hydrodynamics and hemodynamics of the eye and assesses the status of visual functions in 30 patients with primary open-angle glaucoma treated with this combination. The follow-up was 6 months: during this period eye hydrodynamics and hemodynamics was measured 5 times. The combination of dorzopt and glauprost was found to attain IOP reduction by an average of 6 mm Hg, or by 23–25% of its initial value and significant improve eye hemodynamics. The volumetric blood flow grew, while the asymmetry of this parameter between the eyes reduced. Due to a significant IOP reduction matched with improved intraocular hemodynamics, the drug combination considered may be promising as regards visual function stabilization in patients with primary glaucoma.

Key words: glaucoma, dorzopt, glauprost, hydrodynamics, hemodynamics, asymmetry.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:76–80

Исследование прямой и содружественной аккомодации парных глаз при различной клинической рефракции

Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова

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

Для исследования прямой и содружественной аккомодации (СА) парных глаз обследованы 99 пациентов с различной рефракцией в возрасте 7–25 лет. Исследования проводили при помощи автоматического бинокулярного авторефрактометра «открытого поля» Grand Seiko WR-5100K. В условиях эметропии производили разделение полей зрения двух глаз таким образом, чтобы предъявленный в зоне ближайшего видения объект был виден только одному глазу, соответственно, справа или слева от перегородки. На фиксирующем глазу регистрировали прямую аккомодацию (ПА), на парном — СА. Объективно установлен факт СА парного нефиксирующего глаза. При гиперметропии, эметропии, миопии слабой и средней степени СА была практически равна прямой. При высокой и особенно анизометропической миопии выявлена несогласованность (несимметричность) ПА и СА. Данный симптом может иметь диагностическое и прогностическое значение в клинике прогрессирующей близорукости.

Ключевые слова: содружественная аккомодация, прямая аккомодация.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:81–83

Под прямой аккомодацией (ПА) понимают аккомодацию глаза, которому предъявлен объект фиксации. Под содружественной аккомодацией (СА) понимают пассивную аккомодацию нефиксирующего парного глаза при предъявлении стимула к аккомодации фиксирующему глазу.

Известны единичные исследования ПА и СА для близы у здоровых детей и при содружественном аккомодационном косоглазии. Так, К.А. Адигезалова-Полчаева исследовала СА с помощью приставления положительных и отрицательных стекол в условиях полной коррекции гиперметропии и косоглазия. Показано, что при зрении двумя глазами амблиопичный глаз также аккомодирует. После выключения фиксирующего, ведущего глаза объем монокулярной аккомодации амблиопичного глаза снижается до 1,0–2,0 дптр, а при нецентральной фиксации амблиопичный глаз вообще не аккомодирует [1].

В.И. Поспелов, В.С. Стальнов [3] измеряли содружественную (пассивную) аккомодацию путем стимуляции аккомодации парного, неисследуемого глаза (его ПА) с помощью приставления отрицательных стекол возрастающей оптической силы. Рефракцию исследуемого глаза измеряли до и во время

стимуляции ПА парного глаза с помощью ручного авторефрактометра Retinomax K-plus-2. Разницу между результатами измерений принимали за величину СА, возникающей в ответ на стимуляцию ПА парного глаза. Данная методика не позволяет одновременно измерить ПА, и ее значение принимается за должное, т. е. за расчетную норму при данном стекле или при данном расстоянии до объекта фиксации. Однако объективный аккомодационный ответ при миопии, как правило, не соответствует аккомодационной задаче и бывает снижен на 1,0–1,5 дптр и более [2, 5]. Авторефрактометр Grand Seiko WR-5100K исключает возможность ошибок, связанных с приборной аккомодацией, так как использует прозрачное окно вместо мишени. Измерения можно проводить как без коррекции, так и с оптической коррекцией в условиях одновременного предъявления объекта фиксации в открытом поле на расстоянии от 5 м до 20 см.

ЦЕЛЬ работы — разработать методику исследования СА у пациентов с миопией и изучить ее состояние.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 99 пациентов с различной рефракцией в возрасте от 7 до 25 лет. Было

сформировано 6 групп: 26 пациентов с миопией слабой степени, 25 пациентов с миопией средней степени, 13 пациентов с высокой миопией, 12 пациентов с анизометропией, 12 пациентов с эметропией, 11 пациентов с гиперметропией слабой степени.

Пациентов обследовали на Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5100K. Определяли рефракцию при взгляде вдаль (фиксационная мишень расположена на расстоянии 5 м). Затем определяли объективный аккомодационный ответ в пробной оправе с полной коррекцией имеющейся аметропии при предъявлении объекта фиксации (текст № 4 таблицы для близи) на расстоянии 33 см. Исследование проводили как при бинокулярной (бинокулярный аккомодационный ответ — БАО), так и при монокулярной (монокулярный аккомодационный ответ — МАО) фиксации взора. В последнем случае перед парным глазом в оправу помещали заслонку (рис. 1).

Затем разделяли поля зрения двух глаз таким образом, чтобы предъявленный в зоне ближайшего видения объект был виден только одному глазу, соответственно, справа или слева от перегородки (рис. 2). При этом взгляд парного глаза устремлен в открытое пространство. Перед правым глазом помещали объект фиксации в зоне ближайшего видения и измеряли рефракцию сначала на этом глазу, затем на парном, открытом, но не фиксирующем. При этом на фиксирующем глазу регистрировали ПА, на парном — СА. Затем меняли положение объекта фиксации и вновь регистрировали ПА и СА. Поскольку, как уже было сказано, измерения проводят в условиях полной коррекции аметропии (т. е. в условиях эметропизации), полученное значение динамической рефракции соответствует аккомодационному ответу на 33 см [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом по группам СА практически равна прямой: $-1,69 \pm 0,17$ дптр и $-1,63 \pm 0,15$ дптр соответственно (табл. 1). При этом выявлено отставание величины ПА от расчетной, которая для расстояния

33 см в условиях полной коррекции (т. е. для эметропизированного глаза) составляет $-3,0$ дптр. Также, согласованно с прямой, отстает и СА. В таблице 1 обращает на себя внимание неравенство СА правого и левого глаза: при фиксации левым глазом СА правого оказалась выше, чем в обратной ситуации — СА левого. Более того, СА правого глаза несколько превышала ПА левого ($-1,78 \pm 0,16$ и $-1,60 \pm 0,15$) соответственно, $p > 0,05$). Установлено также, что ПА при открытом нефиксирующем парном глазе меньше, чем при монокулярной и бинокулярной фиксации (табл. 1).

Поскольку в таблице 1 выявлена разница OD — OS, а в 80 % случаев по всей группе — сенсорное доминирование правого глаза, мы решили провести сравнение показателей на ведущих (ВГ) и неведущих (НГ) глазах.

При сравнении ПА и СА на ВГ и НГ мы обнаружили, что в группах с миопией слабой степени и анизомипией ПА и СА на ВГ больше, чем на НГ. В группах с миопией средней и высокой степени ПА и СА больше на неведущих глазах (табл. 2).

Обращает на себя внимание разница величин ПА и СА в обследованных группах (табл. 2). Из величины ПА вычитали соответствующую ей величину СА парного глаза: ПА ведущего сравнивали с СА неведущего глаза и наоборот. При фиксации объекта ведущим и неведущим глазом СА парного глаза при гиперметропии и эметропии в точности соответствовала ПА ведущего (разница составляла 0,02 и 0,06 дптр соответственно). При фиксации объекта ведущим глазом СА парного глаза при слабой и средней миопии в точности соответствовала ПА ведущего (разница составляла 0,03 и 0,06 дптр соответственно). В обратной ситуации, т. е. при фиксации неведущим глазом, погрешность величины СА была значительно больше: при слабой миопии она превышала прямую на 0,16 дптр, при средней была ниже на 0,23 дптр. При миопии высокой степени, наоборот, СА парного глаза была более синхронной при фиксации неведущим глазом (разница ПА и СА составляла всего 0,08). При фиксации же объекта ведущим глазом СА парного превышала прямую ведущего глаза на 0,27 дптр.

Еще более выраженной и разнонаправленной оказалась несогласованность ПА и СА парных глаз при анизометропии. При фиксации ведущим глазом СА неведущего глаза отставала на 0,33 дптр, а при фиксации неведущим глазом СА ведущего превышала прямую на 0,48 дптр. По нашему мнению, выявленный симптом несогласованности прямой и содружественной аккомодации может иметь диагностическое и



Рис. 1. Исследование объективного аккомодационного ответа на аппарате Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5100K.



Рис. 2. Способ исследования прямой и содружественной аккомодации парных глаз.

Таблица 1. Величина монокулярного, бинокулярного, прямого (ПА) и содружественного (СА) аккомодационного ответа на 33 см

Глаз	N	Средняя рефракция, дптр	МАО на 33 см, дптр	БАО на 33 см, дптр	ПА	СА
OD	99	-1,50 ± 1,57	-1,75 ± 0,10	-1,83 ± 0,13	-1,65 ± 0,16	-1,78 ± 0,16
OS	99	-2,90 ± 1,49	-1,95 ± 0,11	-1,79 ± 0,15	-1,60 ± 0,15	-1,61 ± 0,19
OU	198	-2,20 ± 1,06	-1,85 ± 0,11	-1,81 ± 0,14	-1,63 ± 0,15	-1,69 ± 0,17

Таблица 2. Прямая и содружественная аккомодация ведущего (ВГ) и неведущего (НГ) глаза при различной клинической рефракции

Показатель	Миопия слабой степени		Миопия средней степени		Миопия высокой степени		Анизометропия		Гиперметропия слабой степени		Эмметропия	
	ВГ	НГ	ВГ	НГ	ВГ	НГ	ВГ	НГ	ВГ	НГ	ВГ	НГ
ПА	-1,61 ± 0,14	-1,52 ± 0,16	-1,83 ± 0,27	-1,9 ± 0,25	-1,6 ± 0,21	-1,8 ± 0,21	-1,69 ± 0,23	-1,35 ± 0,23	-1,95 ± 0,15	-1,93 ± 0,17	-2,05 ± 0,14	-2,01 ± 0,17
СА	-1,68 ± 0,16	-1,58 ± 0,14	-1,66 ± 0,2	-1,89 ± 0,19	-1,72 ± 0,25	-1,87 ± 0,25	-1,83 ± 0,31	-1,36 ± 0,31	-1,91 ± 0,16	-1,93 ± 0,16	-1,94 ± 0,15	-1,98 ± 0,15
Δ ПА-СА	+0,16*	-0,03+	-0,23*	+0,06+	-0,08*	+0,27+	+0,48*	-0,33+	-0,02*	-0,02+	-0,06*	-0,07+

Примечание. * – Δ = ПА НГ – СА ВГ; + – Δ = ПА ВГ – СА НГ.

прогностическое значение и может быть использован в мониторинге расстройств аккомодации и оценке эффективности лечения. Целесообразно, на наш взгляд, продолжить исследования выявленного симптома.

ВЫВОДЫ

1. Разработан способ объективной одновременной регистрации ПА и СА парных глаз. Объективно установлен факт СА нефиксирующего глаза.

2. СА в норме и у пациентов с миопией соответствует прямой.

3. И СА, и ПА при открытом нефиксирующем парном глазе ниже, чем при монокулярной и бинокулярной фиксации.

4. Подтверждено отставание ПА (аккомодационного ответа) к объекту, расположенному на расстоянии 33 см, и выявлено синхронное с ним отставание СА.

5. При высокой и особенно анизометропической миопии выявлена несогласованность (несиммет-

ричность) ПА и СА. Данный симптом может иметь диагностическое и прогностическое значение в клинике прогрессирующей близорукости.

Литература

1. Адигезалова-Полчаева К.А. Содружественная бинокулярная и монокулярная аккомодация вблизи при амблиопии в зависимости от характера фиксации // Эффективные методы диагностики и лечения при тяжелой патологии органа зрения: тез. докл. межд. конф. Одесса. 1985. С. 195–197.
2. Колотов М.Г. Объективный аккомодационный ответ при миопии и возможности его оптимизации. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 1999. 21 с.
3. Поспелов В.И., Стальнов В.С. Содружественная аккомодация глаз при дисбинокулярной амблиопии // Сибирское медицинское обозрение. Красноярск. 2006. Том 42. № 5. С. 34–37.
4. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Патент РФ № 2447827 от 20.04.2012 «Способ одновременного исследования прямой и содружественной аккомодации парных глаз». Бюл. № 11, 2012.
5. Gwiazda J., Thorn F., Bauer J., Held R. Myopic children show insufficient accommodative response to blur // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993. V. 34. P. 690–694.

The study of direct and consensual accommodation of fellow eyes in various clinical refractions

E.P. Tarutta, N.A. Tarasova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
tar221@yandex.ru

To assess direct and consensual accommodation of the fellow eyes, we examined 99 patients aged 7 to 25 with different refraction errors. A new method of measuring consensual accommodation using Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5100K was applied. A special device was used under emmetropisation to separate visual fields of the two eyes so that the target shown in the near vision area could only be seen momentarily by one eye. either on the right or on the left of the partition. At this time, the fellow eye had no target to be fixed on, so direct accommodation was measured for one eye and consensual accommodation for the other eye. The fact that the nonfixing fellow eye had consensual accommodation was established objectively. Consensual accommodation was practically equal to direct accommodation in hyperopia, emmetropia, mild and moderate myopia. In contrast to this, a mismatch and asymmetry of consensual and direct accommodation was revealed in high myopia and, especially, in anisometropia. This symptom may have a diagnostic and prognostic value for the clinical picture of progressive myopia.

Key words: consensual accommodation, direct accommodation.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:81–83

ИЗБАВЛЕНИЕ ОТ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ¹⁻³

 **ALLERGAN**
ophthalmology

**МОЩНЫЙ
ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ^{1,2}**

ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ²

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ^{2,3}



АКЬЮЛАР **ЛС**



кеторолака
триметамол 0,4%
капли глазные

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

Р/0021/2013
Акьюлар ЛС – ЛП-001529, «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) 974-0353, факс: +7 (495) 974-0354

1. Nicholas J. Synder RW. Topical non-steroidal anti-inflammatory agents in ophthalmology. Curr Opin Ophthalmol. 1998; 9(4): 40-44.
2. Bucci FA, Jr, Waterbury LD, Amico LM. Prostaglandin E2 Inhibition and Aqueous Concentration of KeraLac 0.4% (Acular LS) and Nepafenac 0.1% (Nevanac) in Patients Undergoing Phacoemulsification. Am J Ophthalmol. 2007; 144 (1): 146-147.
3. Heier JS. Vitreous NSAID concentrations and PGE2 levels in vitrectomy. Retina. 2009; 29: 1310-1313.

Нарушения синаптоархитектоники сетчатки при развитии ретинопатии у крыс OXYS и их коррекция антиоксидантами группы экранированных фенолов

А.А. Жданкина¹, Г.А. Кон¹, М.Б. Плотников², С.В. Логвинов¹

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

² ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАН

Развитие у крыс OXYS ретинопатии, близкой к возрастной макулярной дегенерации у человека, сопровождается снижением, по сравнению с контрольными крысами Вистар, количества функционально активных асимметричных положительно и отрицательно изогнутых синапсов и выраженными дегенеративными изменениями сохранившихся синапсов с преобладанием светлого типа деструкции: набуханием отростков, дезагрегацией синаптических везикул и отеком митохондрий. Контрастирование сетчатки фосфорно-вольфрамовой кислотой позволило выявить снижение высоты, размытость контуров и неравномерность прокрашивания плотных проекций синапсов, что свидетельствует о нарушении синаптической передачи при нормальной структуре синапса. Прием антиоксидантов из группы экранированных фенолов — диборнола и тиофана — существенно снизил выраженность структурных нарушений синаптических контактов в сетчатке крыс OXYS, что указывает на связь их развития с окислительным стрессом и открывает широкие перспективы использования этих антиоксидантов в терапии свободнорадикальных патологий в офтальмологии.

Ключевые слова: синаптоархитектоника сетчатки, крысы OXYS, возрастная хориоретинальная дегенерация сетчатки, диборнол, тиофан.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:85–90

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) становится основной причиной нарушения и потери зрения у людей старше 50 лет в развитых странах. Эффективных способов лечения ВМД пока нет, что в значительной степени обусловливается неполным пониманием патогенеза заболевания. С возрастом растет вероятность развития нейродегенеративных изменений. В зрительной системе такие изменения происходят как в корковой зоне анализатора, так и в самой сетчатке, старение которой сопровождается атрофией и гибелью нейронов и глии, нарушением синаптической передачи в цепи нейронов сетчатки [1, 5, 20]. Сохранность нейронной популяции сетчатки, а следовательно, и зрительных функций при старении в значительной степени определяет степень и характер повреждения синаптических контактов. Патогенез ВМД тесно связан с гипок-

сией и воспалением [12]. Основным повреждающим звеном при ВМД считают окислительный стресс — нарушение баланса в системах генерации и детоксикации активных форм кислорода. Закономерно, что уже в течение многих лет активно проводятся исследования, направленные на оценку потенциала антиоксидантов в профилактике и/или лечении ВМД, в том числе их способности предупреждать или корригировать повреждения синаптического пула сетчатки. Как показали исследования последних лет, получить объективную оценку эффективности терапии и профилактики ВМД позволяет включение в эксперименты линии крыс OXYS — модели преждевременного старения и связанных с ним заболеваний. Развивающаяся у крыс OXYS уже в молодом возрасте ретинопатия по клиническим проявлениям и морфологическим признакам соответствует сухой,

атрофической форме ВМД у людей. Однако у части животных (~10–15 %) с возрастом развивается неоваскуляризация. На сегодня это уже признанная модель ВМД, которая плодотворно используется для оценки эффективности новых методов лечения и профилактики этого заболевания [6, 12, 17].

ЦЕЛЬЮ настоящей работы явилось исследование характера нарушений синаптоархитектоники сетчатки глаз крыс OXYS при развитии ретинопатии и оценка способности антиоксидантов группы экранированных фенолов — диборнола и тиофана — влиять на их развитие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 15 крысах-самцах линии OXYS в возрасте 6 месяцев и 5 крысах Вистар того же пола и возраста, полученных из Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН. Все животные были разделены на 4 группы. Крысы опытных групп ($n = 5$) получали внутрижелудочно диборнол или тиофан в дозе 100 мг/кг массы тела, растворенные в 1 мл крахмальной слизи, один раз в сутки в течение 30 дней. Крысы группы сравнения ($n = 5$) — 1 мл 1 % крахмальной слизи по той же схеме. Крысы Вистар явились интактным контролем.

Материалом исследования служили сетчатки глаз экспериментальных животных. Крыс декапитировали под эфирным наркозом, центральные участки задней стенки глаз фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на 0,2 М какодилатном буфере (рН 7,4), постфиксировали в 2 % растворе четырехокиси осмия и заливали в смесь смол эпон-аралдит. На ультратоме LKB-4 (Швеция) готовили полутонкие срезы и окрашивали их 0,1 % раствором толудинового синего. Просмотр и фотографирование полутонких срезов проводили на микроскопе Carl Zeiss Axiostar plus. На полученных снимках осуществляли подсчет удельной площади наружного и внутреннего плексиформных слоев. Для изучения филаментозных образований субсинаптических единиц сетчатки контрастировали в 5 % растворе фосфорно-вольфрамовой кислоты (ФВК) на абсолютном спирте в течение 3 часов и заливали в смесь смол эпон-аралдит. На ультратоме LKB-4 (Швеция) готовили ультратонкие срезы, помещали их на медные сетки и изучали в электронном микроскопе JEM-7A. Для оценки изменения синаптоархитектоники фотографировали по 10 случайно выбранных полей зрения внутреннего плексиформного слоя с 5 срезов каждой сетчатки при стандартном увеличении 8500. На photographиях при конечном увеличении 30 000 определяли количество межнейрональных контактов (площадь поля зрения — 50 $\mu\text{м}^2$) и численную плотность синапсов на 100 $\mu\text{м}^2$ нейропиля. Длину активной зоны контакта (АЗК) и высоту плотных проекций определяли с помощью тестовой решетки с шагом 3 $\mu\text{м}$. Подсчитывали численную плотность

симметричных и асимметричных плоских, положительно и отрицательно искривленных синапсов.

Для оценки достоверности различий при сравнении средних величин использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные таблиц представлены в виде ($M \pm m$), где M — выборочное среднее, m — ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал, что у крыс OXYS отмечается значительное истончение наружного сетчатого слоя сетчатки — в 2 раза относительно аналогичного показателя у крыс Вистар (табл. 1, рис. 1). Он представлен преимущественно ленточными синапсами — электронно-плотными трехламеллярными структурами, тесно связанными с инвагинирующими постсинаптическими элементами биполярных и горизонтальных нейронов. У крыс линии OXYS синаптические ленты отличаются размытостью контуров, утратой характерной

Таблица 1. Удельная площадь наружного и внутреннего плексиформных слоев сетчатки у крыс OXYS (%) без коррекции и на фоне лечения диборнолом и тиофаном

Удельная площадь	НСС	ВСС
Вистар	$4,34 \pm 0,24$	$(22,44 \pm 1,62)$
OXYS	$2,07 \pm 0,24^*$	$(20,95 \pm 1,26)$
OXYS + диборнол	$3,46 \pm 0,33^{\#}$	$(26,83 \pm 1,05)^{\#}$
OXYS + тиофан	$2,21 \pm 0,20^*$	$(22,06 \pm 0,56)$

Примечание. Здесь и далее по тексту: * — достоверность различий ($p_1 < 0,05$) при сравнении с интактным контролем Вистар;

$\#$ — достоверность различий ($p_2 < 0,05$) между группой OXYS без лечения и опытными группами (OXYS + диборнол и OXYS + тиофан).

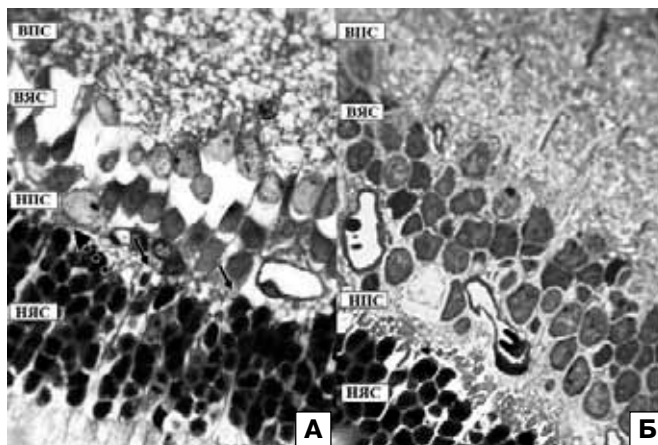


Рис. 1. Сетчатка крыс OXYS без коррекции (А) и с коррекцией тиофаном (Б). Истончение наружного плексиформного слоя (НПС) сетчатки (стрелки), контакт нейросенсорной клетки и ассоциативного нейрона (пунктирная стрелка). НЯС — наружный ядерный слой, ВЯС — внутренний ядерный слой, ВПС — внутренний плексиформный слой. Окраска толудиновым синим. Ув. 1000.

трехламеллярной ультраструктуры, агглютинацией везикул. Немногочисленные обычные синапсы наружного плексiformного слоя претерпевают изменения по светлomu типу.

Внутренний плексiformный слой сетчатки позвоночных, в том числе и крыс, во много раз толще наружного плексiformного слоя, наиболее сложно организован и содержит большую часть всех синапсов сетчатки. Изучение изменений структурной организации синапсов внутреннего плексiformного слоя и их способности к пластичности позволило установить степень нарушения межнейронных взаимодействий в сетчатке крыс OXYS. Нами выявлены реактивные изменения синаптических контактов по светлomu типу с набуханием отростков, дезагрегацией синаптических везикул и отеком митохондрий (рис. 2). Количественный анализ внутреннего сетчатого слоя сетчатки показал, что у крыс OXYS численная плотность синаптических контактов в 2,8 раза меньше, чем у контрольных крыс Вистар. При этом снижено количество как симметричных (незрелых синапсов), так и асимметричных, функционально зрелых контактов — в 2,2 и 3,3 раза соответственно ($p < 0,05$; табл. 1). Среди асимметричных синапсов число плоских неактивных снижено вдвое, а количество положительно (синапсов, находящихся в стадии экзоцитоза) и отрицательно (синапсов, соответствующих фазе восстановления) искривленных — меньше в 4,8, и 4,5 раза ($p < 0,05$; табл. 2).

Важной частью синаптического контакта является участок пресинаптической мембраны, где происходит выброс медиатора в синаптическую щель, — активная зона синапса, обеспечивающая подход синаптических пузырьков к пресинаптической мембране и выделение их содержимого в синаптическую щель. Морфометрический анализ активной зоны контактов у крыс OXYS выявил значимое снижение количества синапсов с длиной активной зоны < 100 , $100-200$, $200-300$, $300-500$ и $500-700$ мкм и > 700 мкм (табл. 3). На внутренней поверхности мембраны активной зоны расположены многочисленные филаментозные утолщения, образующие правильную гексагональную решетку, — плотные проекции синапса, влияющие на движение органелл и синаптических пузырьков. Высота плотных проекций также отражает его функциональное состояние. У крыс OXYS наблюдается снижение количества синапсов с высотой плотных проекций типа А (более 60 нм) — в 3,4 раза, типа В (50–60 нм) — в 7,4 раза и типа С (менее 50 нм) — в 2 раза (табл. 4).

Курсовое введение антиоксидантов группы экранированных фенолов — диборнола и тиофана ограничило дегенеративные изменения синаптических контактов сетчатки крыс OXYS. Оба препарата проявили одинаковую степень и направленность воздействия на синаптический аппарат сетчатки: численная плотность контактов превышала значения контрольной группы OXYS в 1,8 раза. Однако

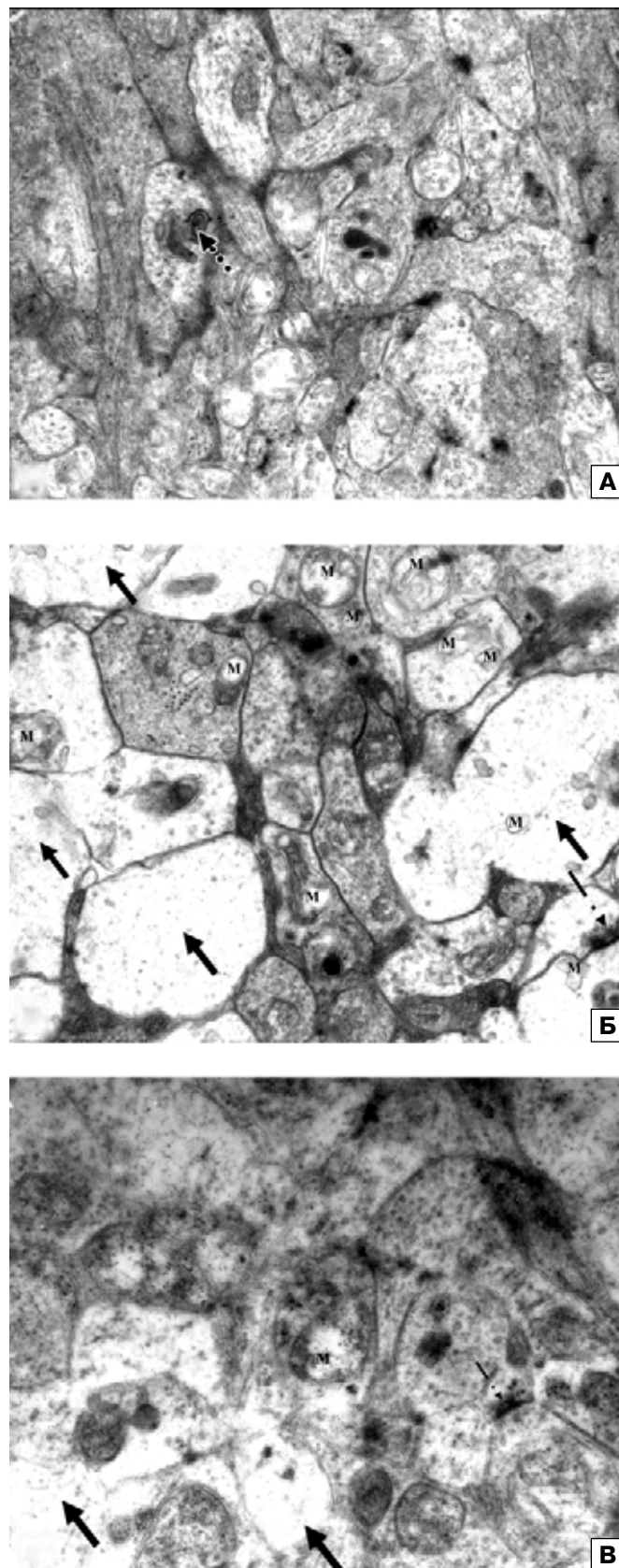


Рис. 2. Внутренний плексiformный слой крыс линии Вистар (А), OXYS без лечения (Б) и OXYS на фоне коррекции диборнолом (В). Миелиноподобные тельца (пунктирная стрелка), разрушение крист митохондрий (М). Изменение отростков по светлomu типу (стрелки), дезориентация и агглютинация синаптических везикул (стрелка «точка-пунктир»). Электронограммы. Ув. 8500.

Таблица 2. Количественная характеристика ФВК позитивных синапсов внутреннего плексиформного слоя сетчатки крыс OXYS без коррекции и на фоне лечения диборнолом и тиофаном

Группы животных	Общая численная плотность синапсов	Симметричные синапсы	Асимметричные синапсы			
			общее число	плоские синапсы	«+» изогнутые синапсы	«-» изогнутые синапсы
Вистар	16,70 ± 0,50	5,56 ± 0,31	11,14 ± 0,31	4,46 ± 0,31	4,36 ± 0,23	2,24 ± 0,20
OXYS	5,92 ± 0,21*	2,50 ± 0,21*	3,42 ± 0,21*	2,02 ± 0,19*	0,90 ± 0,10*	0,5 ± 0,07*
OXYS + диборнол	10,54 ± 0,33**	3,04 ± 0,31*	7,50 ± 0,22**	1,84 ± 0,13*	2,54 ± 0,22**	2,92 ± 0,18
OXYS + тиофан	10,54 ± 0,37**	3,02 ± 0,19*	7,52 ± 0,34**	2,46 ± 0,18*	2,82 ± 0,19**	2,24 ± 0,21

Таблица 3. Содержание синапсов внутреннего плексиформного слоя сетчатки с различной длиной АЗК у крыс OXYS без коррекции и на фоне лечения диборнолом и тиофаном

Удельная площадь	< 100 мкм	100–200 мкм	200–300 мкм	300–500 мкм	500–700 мкм	> 700 мкм
Вистар	1,14 ± 0,19	2,9 ± 0,26	4,16 ± 0,18	4,86 ± 0,33	2,64 ± 0,23	1,00 ± 0,15
OXYS	0,08 ± 0,04*	1,00 ± 0,15*	1,12 ± 0,13*	2,42 ± 0,16*	1,12 ± 0,12*	0,22 ± 0,06*
OXYS + диборнол	1,74 ± 0,21**	2,18 ± 0,18#	2,16 ± 0,12**	2,58 ± 0,14*	1,70 ± 0,15*	0,22 ± 0,07*
OXYS + тиофан	1,32 ± 0,16#	2,30 ± 0,16#	2,12 ± 0,17**	2,28 ± 0,14*	1,78 ± 0,16*	0,18 ± 0,06*

Таблица 4. Содержание асимметричных синапсов внутреннего плексиформного слоя сетчатки с различной высотой плотных проекций (на 100 мкм²) у крыс OXYS без коррекции и на фоне лечения диборнолом и тиофаном

Группы	< 50 нм	50–60 нм	> 60 нм
Вистар	4,82 ± 0,20	5,18 ± 0,19	1,14 ± 0,14
OXYS	2,4 ± 0,15*	0,7 ± 0,13*	0,34 ± 0,09*
OXYS + диборнол	4,22 ± 0,15**	2,68 ± 0,16**	0,62 ± 0,10
OXYS + тиофан	4,30 ± 0,19**	2,48 ± 0,23**	0,74 ± 0,12

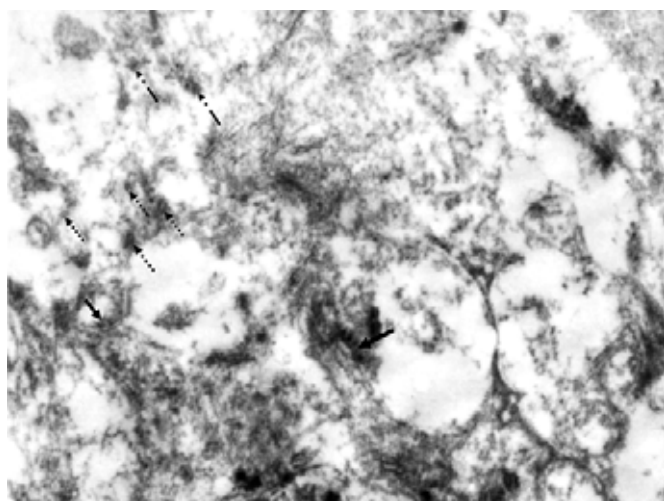


Рис. 3. Внутренний плексиформный слой сетчатки крыс OXYS в возрасте 6 мес, получавших диборнол в качестве коррекции хориоретинальной дегенерации. Неравномерность прокрашивания плотных проекций асимметричных положительно и отрицательно изогнутых синапсов (стрелки). Симметричные синапсы (пунктирная стрелка), асимметричные синапсы ювенильного типа (стрелка «точка-пунктир»). Электронная микрофотография. Контрастирование ФВК. Ув. 8500.

эти показатели все же оставались на 36,9 % ниже аналогичных значений, зарегистрированных у крыс Вистар ($p < 0,05$; табл. 2).

Сохранность синаптической популяции и синаптической передачи между ассоциативными и ганглионарными нейронами в сетчатке крыс OXYS, получавших диборнол и тиофан, обеспечивалась в основном за счет асимметричных положительно и отрицательно изогнутых синапсов с высотой плотных проекций < 50 и 50–60 нм (табл. 2 и 4). На фоне приема тиофана и диборнола наблюдалась высокая сохранность контактов с длиной АЗК < 100, 100–200 и 200–300 мкм ($p < 0,05$; табл. 3, рис. 3), что, на наш взгляд, является признаком активации неосинаптогенеза у крыс OXYS.

ОБСУЖДЕНИЕ

Окислительный стресс, являясь основным механизмом повреждения тканей при гипоксии, может быть и причиной, и следствием патологических изменений в сетчатке: склеротических повреждений сосудов хориоидеи, нарушения кровотока в них, деструкции пигментного эпителия. Такие

изменения приводят к ишемии сетчатки, усугубляя гипоксию. Накопление окислительных повреждений в клетках ретинального пигментного эпителия (РПЭ) рассматривают как ключевой момент в инициации ВМД [1, 12, 16, 17]. Ранее мы показали, что в основе развития ретинопатии у крыс OXYS также лежат структурно-функциональные изменения РПЭ, нарушение экспрессии в нем ключевых регуляторов ангиогенеза — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его антагониста — фактора пигментного эпителия (PEDF) и, как следствие, нарушение микроциркуляции в хориоиде [17]. В возрасте 6 месяцев у крыс OXYS мы наблюдали выраженные дегенеративные изменения не только РПЭ и сосудов, но и нейронного аппарата сетчатки — нейросенсорных клеток, ассоциативных и ганглионарных нейронов [12, 17]. Аналогичные изменения ганглионарных нейронов и астроцитов в сетчатке J. Ramirez и соавт. [21] наблюдали и у людей при ВМД. Они показали, что обширные зоны ишемии и потеря клеток астроглии, характерные для нормального старения, могут приводить к массовой гибели ганглионарных нейронов, вызванной окислительным стрессом.

Ганглионарные нейроны входят в периферическое звено зрительного анализатора и играют большую роль в процессе интеграции зрительного сигнала в сетчатке и передачи его в кору больших полушарий, а субстратом этих процессов являются синаптические контакты — ключевое место коммуникации нейронов. Именно поэтому изменения морфологического и функционального состояния синапсов отражают характер межнейронных взаимоотношений и степень пластичности клеточной системы. Для сетчатки, как части мозга, вынесенной на периферию, актуальны все закономерности повреждения и реорганизации нейронов мозга [2]. Так, в условиях ишемии мозга на фоне повышенного содержания глутамата в межклеточном пространстве нормальная афферентная активация может быть достаточной для индукции необратимых процессов в синапсах и нейронах всех глутаматергических систем [9, 14, 16]. Начальные изменения синапсов проявляются как набухание и отеки синаптических терминалей, агглютинация синаптических пузырьков, повреждение митохондрий [10], что мы наблюдали в синапсах сетчатки крыс OXYS в нашем исследовании. Уменьшение площади наружного плексиформного слоя сетчатки, значительное снижение плотности контактов внутреннего сетчатого слоя, в основном за счет дегенерации зрелых и активно функционирующих асимметричных положительно и отрицательно изогнутых синапсов, свидетельствуют о выраженном поражении нейросетчатки крыс OXYS. Аналогичную картину мы наблюдали ранее при фотоповреждении сетчатки и диабетической ретинопатии [4].

Известно, что снижение высоты плотных проекций и нечеткость контуров свидетельствуют о протеолитической деструкции филаментозных

образований синапса, которая приводит к нарушению синаптической передачи при нормальной структуре синаптических везикул [9]. В зависимости от функциональных нагрузок нейронов синапс может менять кривизну и высоту плотных проекций, а также длину активной зоны [11, 13]. К факторам, вызывающим перестройку субсинаптических единиц, относят внутриклеточную аутоинтоксикацию, активацию гидролитических ферментов, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и метаболический ацидоз [10]. Результаты морфометрического анализа высоты плотных проекций и длины активных зон контактов внутреннего плексиформного слоя сетчатки крыс OXYS указывают на повреждение синапсов с высокими (тип А), средними и низкими (тип С) плотными проекциями, а также с длиной активной зоны < 100, 100–200, 200–300, 300–500, 500–700 и > 700 мкм. Этот факт свидетельствует о снижении синаптической пластичности и угнетении процессов неосинаптогенеза у крыс OXYS в возрасте 6 месяцев.

В качестве профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся выраженной ишемией, гемореологическими изменениями и нарушением баланса между генерацией и детоксикацией активных форм кислорода, хорошо зарекомендовали себя фенольные антиоксиданты [15, 18]. Высокая антирадикальная активность диборнола (4-метил-2,6-диизоборнилфенола) обусловлена наличием объемных заместителей в ортоположении фенольного кольца — изоборнильных групп и необъемного в паразамещении, представленного метильной группой, что согласуется с представлениями о влиянии орто- и паразаместителей фенольного кольца на выраженность антирадикальной активности [3, 7]. Тиофан — ([3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид) — принадлежит одновременно к классам серосодержащих и пространственно-затрудненных фенольных органических соединений и является высокоэффективным полифункциональным ингибитором ПОЛ [8, 19, 22]. Курсовое введение препаратов оказало выраженный синаптопротекторный эффект, ограничив дегенерацию синапсов ювенильного типа и незрелых синапсов, тем самым, вероятно, создав предпосылки к постепенному восстановлению нормальной структуры синапсов для передачи сигналов по нейронной цепи сетчатки преждевременно стареющих крыс линии OXYS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало снижение общей численной плотности и наличие выраженных дегенеративных изменений сохранившихся синапсов с преобладанием светлого типа деструкции: набухания отростков, дезагрегации синаптических везикул и отека митохондрий в сетчатках преждевременно стареющих крыс линии OXYS. Контрастирование сетчатки фосфорно-вольфрамовой кислотой позволило выявить снижение высоты, размытость кон-

туров и неравномерность прокрашивания плотных проекций синапсов. Положительные результаты коррекции структурных нарушений синаптических контактов сетчаток крыс ОХYS антиоксидантами группы экранированных фенолов — диборнолом и тиофаном — могут свидетельствовать о дисбалансе систем генерации и детоксикации активных форм кислорода на фоне выраженной ишемии и открывают широкие перспективы использования этих препаратов для профилактики и лечения свободно-радикальных патологий в офтальмологии.

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, № 2. С. 26–34.
2. Боголепов Н.Н. Ультраструктура синапсов в норме и патологии. М.: Медицина. 1975. С. 96.
3. Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Синтез и исследование производных изоборнилфенола // Химия и технология растительных веществ: Тез. докл. V Всерос. научн. конф. Уфа. 2008. С. 27.
4. Варакута Е.Ю. Закономерности дегенерации и адаптации сетчатки глаз при экспериментальных ретинопатиях, коррекция биофлавоноидами. Автореф. дис... докт. мед. наук. Томск. 2008.
5. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: ИКАР, 2011. 92 с.
6. Колосова Н., Лебедев П., Фурсова А. и др. Преждевременно стареющие крысы ОХYS как модель сенильной катаракты человека // Успехи геронтологии. 2003. Т. 12. С. 143–148.
7. Плотников М.Б., Смолякова В.И., Краснов Е.А. и др. Синтез и биологическая активность производных изоборнилфенола // Химико-фармацевтический журнал. 2010. № 10. С. 9–12.
8. Просенко А.Е., Терах Е.И., Горюх Е.А. и др. Синтез и исследование антиокислительных свойств бис-[ω-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкил]сульфидов // Журн. прикл. химии. 2003. Т. 76, № 2. С. 256–260.
9. Семченко В.В., Боголепов Н.Н., Степанов С.С. Синаптоархитектоника коры большого мозга. Омск.: Омск. мед. акад. 1995, 125 с.
10. Семченко В.В., Степанов С.С. Система субсинаптических единиц как универсальный системообразующий и регулируемый фактор синапсов головного мозга // Бюл. exper. биол. и мед. 1997. Т. 124, № 7. С. 4–12.
11. Семченко В.В., Степанов С.С., Сергеева Е.Д. Структурные основы изменения кривизны синаптических контактов сенсорной коры и коры мозжечка в норме и при острой ишемии // Бюл. exper. биол. и мед. 1995. Т. 119, № 4. С. 443–446.
12. Фурсова А.Ж. Хориоретинальная дистрофия: особенности развития у преждевременно стареющих крыс линии ОХYS и коррекция митохондриальным антиоксидантом. Автореф. дис... докт. мед. наук. Новосибирск, 2009.
13. Calverley R.K.S., Jones D.G. Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity // Brain Research Reviews. 1990. N 15. P. 215–249.
14. Fujiwara T., Morimoto K., Kakita A., Takahashi H. Dynein and dynactin components modulate neurodegeneration induced by excitotoxicity // J Neurochem. 2012. V. 122, N 1. P. 162–74.
15. Grassi D., Desideri G. and Ferri C. Flavonoids: Antioxidants Against Atherosclerosis // Nutrients. 2010. V. 2. P. 889–902.
16. Kostandy B.B. The role of glutamate in neuronal ischemic injury: the role of spark in fire // Neurol Sci. 2012. V. 33, N 2. P. 223–237.
17. Markovets A.M., Saprunova V.B., Zhdankina A.A. et al. Alterations of retinal pigment epithelium cause AMD-like retinopathy in senescent-accelerated OXYS rats // AGING. 2010. V. 2, N 12. P. 1–11.
18. Nakayama M., Aihara M., Chen Yi.-N. et al. Neuroprotective effects of flavonoids on hypoxia-, glutamate-, and oxidative stress-induced retinal ganglion cell death // Molecular Vision. 2011. V. 17. P. 1784–1793.
19. Ovchinnikova L.P., Rotskaia U.N., Vasiunina E.A. et al. Antioxidative activity of thiophane [bis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propyl)sulfide // Bioorg Khim. 2009. V. 35, N 3. P. 417–423.
20. Rajawat Y.S., Bossis I. Autophagy in aging and in neurodegenerative disorders // Hormones (Athens). 2008. V. 7, N 1. P. 46–61.
21. Ramirez J.M., Ramirez A.I., Salazar J.J. et al. Changes of astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration // Exp Eye Res. 2001. V. 73, N 5. P. 601–615.
22. Storozhok N.M., Krysin A.P., Gureeva N.V. Antioxidant effect of novel probucol analogs and their combinations with alpha-tocopherol // Vopr Med Khim. 2001. V. 47, N 5. P. 517–525.

Работа поддержана РФФИ, проект № 11-04-98034 p_сибирь_a.

Disorders of the retinal synaptic structure during the development of retinopathy in OXYS rats and their correction by antioxidants belonging to the group of shielded phenols

A.A. Zhdankina¹, G.A. Kon¹, M.B. Plotnikov², S.V. Logvinov¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Pharmacology Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia
annazhdank@yandex.ru

The development of retinopathy in OXYS rats, which is similar to age-related macular degeneration in humans, is accompanied by a decrease, as compared to the control Wistar rats, in the number of functionally active asymmetric synapses, curved positively and negatively and by pronounced degenerative changes of the surviving synapses where the light type of destruction is predominant: swelling processes, disaggregation of synaptic vesicles and swelling of mitochondria. Retinal opacification by phosphotungstic acid revealed the reduction of height, blurred contours and uneven staining of dense projections of synapses, which testifies to violated synaptic transmission in the normal synapse structure. The administration of antioxidants from the group of shielded phenols — dibornol and thiophane — significantly reduced the severity of structural abnormalities of synaptic contacts in the retina of OXYS rats, indicating a connection between their development and oxidative stress and opening broad prospects for the use of these antioxidants in the treatment of free radical pathologies in ophthalmology.

Key words: synaptic structure of the retina, OXYS rats, age-related chorioretinal degeneration, dibornol, thiophane.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:85–90

Случай комбинированного лечения осложненного рецидивирующего герпетического кератита с использованием кератоамнионтрансплантации

Г.И. Дрожжина, Т.Б. Гайдамака, Е.В. Вансович

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины»

Приведено описание клинической картины заболевания пациентки с рецидивирующим осложненным герпетическим кератитом, сопровождающимся деструкцией ткани роговицы. Комплексное лечение включало противовоспалительную, противовирусную терапию и кератоамнионтрансплантацию. Получен положительный клинический результат в виде качественной регенерации роговицы, сохранения прозрачности трансплантата и существенного повышения остроты зрения.

Ключевые слова: амниотическая мембрана, герпетический кератит, кератопластика.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:91–93

Трансплантация амниотической мембраны (АМ) является одним из перспективных новых направлений в хирургии глазной поверхности. Хотя АМ впервые использовали в офтальмологии более 70 лет назад, широкая практика трансплантации амниотической мембраны (ТАМ) в клинике началась лишь с 1997 года, когда S. Tseng и соавт. разработали новый способ консервации АМ, который в настоящее время считается стандартным во многих офтальмологических клиниках мира [3–5, 8, 11, 13].

Благодаря своему строению, высокой метаболической активности эпителия, способности синтезировать факторы роста, различные противовоспалительные и ангиогенные факторы, АМ оказывает противовоспалительное, стимулирующее регенерацию роговицы, а также иммуномодулирующее действие, подавляет процессы грубого рубцевания и неоваскуляризации роговицы. Перечисленные свойства позволили широко применять АМ с лечебной целью в качестве трансплантационного материала при различной патологии роговицы.

АМ может быть использована в офтальмохирургии как субстрат для замещения поврежденных тканей глаза, либо в качестве «заплатки» (биологической повязки), либо как их комбинация [13].

Операция по замещению поврежденных тканей глаза называется Inlay-техника (инкрустация). При использовании этой техники АМ применяется в качестве постоянного заменителя базальной мембраны при длительно персистирующих эпителиальных дефектах, изъязвлениях роговицы или при необходимости покрытия дефектов после удаления опухолей конъюнктивы [6].

При использовании биологического покрытия, или патч-техники (onlay or patch technique), большой участок АМ временно размещается на поверхности глаза как естественное покрытие. В отличие от техники трансплантации, где АМ остается постоянно на роговице, при патч-технике АМ обычно сохраняется на поверхности роговицы одну — две недели, а затем рассасывается. Классические показания варьируют от острых ожогов до острого герпетического кератита и острой стадии синдрома Стивенса — Джонсона [6, 9, 10].

Сэндвич-техника (inlay and onlay technique) представляет собой комбинацию двух описанных выше методов и в основном используется при тяжелых поражениях глазной поверхности, например, глубоких и обширных язвах роговицы. Основная цель покрытия — защитить трансплантат амнионом и способствовать его эпителизации.

Эффективность этого метода, по данным разных авторов, достигает 65–80 % при уровне рецидивов 20–35 % [7, 9, 10, 12].

В тяжелых случаях поражения роговицы применяется двойное кератоамнионпокрытие [1]. При кератопластике сохранение прозрачности роговичного трансплантата во многом зависит от скорости эпителизации его передней поверхности. Обе проблемы могут быть разрешены с помощью покрытия пораженной роговицы и трансплантата амниотической оболочкой. По данным В.К. Степанова, О.В. Ивановой [2] при ТАМ у 22 из 30 больных кератитами эпителизация роговицы завершилась в среднем за 10 дней, у остальных пациентов — в среднем за 15 дней. Эпителизация трансплантата зарегистрирована в 83,2 %. Прозрачное приживление трансплантата при бельмах достигнуто в 83,8 %, при дистрофиях роговицы — в 91,1 %. Таким образом, по мнению авторов, кератоамнионпокрытие пораженной роговицы и трансплантата ускоряет их эпителизацию и позволяет достичь высоких лечебных биологических и оптических результатов у большинства больных.

Иллюстрацией может служить следующий клинический случай. Пациентка П., 56 лет, обратилась в Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины с диагнозом: рецидивирующий кератоувеит, десцеметоцеле правого глаза. Из анамнеза известно, что рецидивирующий кератоувеит правого глаза отмечается в течение 5 лет с рецидивами 1–2 раза в год. В мае 2011 года в связи с очередным рецидивом заболевания находилась на стационарном лечении в офтальмологической клинике по месту жительства более 2 месяцев, где больной была надета лечебная мягкая контактная линза (МКЛ) и дано направление в Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины для дальнейшего лечения. При поступлении (06.10.2011) объективно: острота зрения правого глаза = правильная светопроекция; острота зрения левого глаза 0,5 со сферой +1,0 D = 1,0. При

биомикроскопии правый глаз — конъюнктива гиперемирована, лечебная МКЛ лежит хорошо, лимб интенсивно васкуляризован, обширное сосудистое помутнение роговицы с изъязвлением, парацентрально на 7–8 часах десцеметоцеле. Передняя камера — средней глубины, равномерная, радужка отечна, болезненность при пальпации цилиарного тела. Зрачок круглый, малоподвижен. Хрусталик склерозирован. Глубже лежащие среды не просматриваются (рис. 1). Клинический диагноз: правый глаз — рецидивирующий герпетический кератит, язва роговицы с десцеметоцеле, сосудистое помутнение роговицы; левый глаз — гиперметропия слабой степени, начальная возрастная катаракта. Начат курс противовирусной и противовоспалительной терапии. В связи с длительностью заболевания, наличием истончения роговицы и угрозой перфорации на 7-е сутки пациентке произведено комбинированное оперативное вмешательство на правом глазу: послойная кератопластика d = 5,0 мм с биологическим покрытием криоконсервированной (при t -196 °C) АМ (рис. 2). АМ фиксировали эписклерально узловыми швами 10/00. Послеоперационный период протекал без осложнений. На момент выписки (22-е сутки) объективно: правый глаз — конъюнктива розовая, швы состоятельны. АМ частично лизирована, покрывает наружную половину роговицы и весь лимб. Послойный трансплантат хорошо адаптирован, фиксирован круговым швом, в собственной роговице под трансплантатом сосудистое помутнение. Передняя камера средней глубины, равномерная. Зрачок расширяется хорошо. Хрусталик склерозирован. ВГД в норме. Острота зрения правого глаза 0,03 не корр.

Через 1,5 месяца после операции при биомикроскопии правого глаза конъюнктива умеренно гиперемирована, васкуляризация лимба значительно уменьшилась. Послойный трансплантат лежит хорошо, прозрачен, в собственной роговице помутнение. Роговица эпителизирована, поверхность ее гладкая, флюоресцеином не окрашивается. Круговой шов

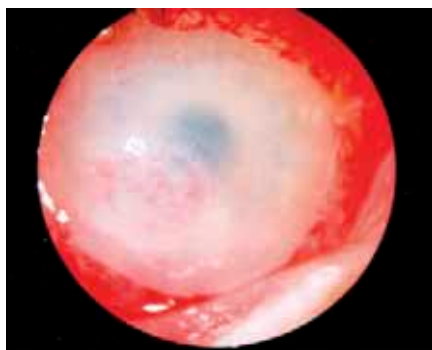


Рис. 1. Пациентка П. Язва роговицы с десцеметоцеле. Сосудистое помутнение роговицы.



Рис. 2. Пациентка П. Амниотическая мембрана покрывает всю поверхность роговицы. Послойный трансплантат хорошо адаптирован. Васкуляризация по всей окружности лимба (3-е сутки после операции).



Рис. 3. Пациентка П. Послойный трансплантат прозрачен. Неинтенсивное помутнение роговицы под трансплантатом (14 мес после операции).

лежит свободно. Передняя камера средней глубины, равномерная, зрачок круглый, подвижен. Хрусталик склерозирован. Острота зрения правого глаза 0,4 не корр. Произведено снятие кругового непрерывного шва с трансплантата.

Через 5 месяцев объективно: правый глаз — конъюнктив розовая, послойный трансплантат прозрачен, хорошо адаптирован. В собственной роговице под трансплантатом неинтенсивное помутнение, сосуды запустели. Глубже лежащие отделы без изменений. ВГД в норме. Острота зрения правого глаза 0,6 не корр.

Через 14 месяцев (ремиссия 1 год) объективно: правый глаз — конъюнктив розовая, лимб незначительно васкуляризирован. Послойный трансплантат прозрачен, хорошо адаптирован. В собственной роговице под трансплантатом неинтенсивное помутнение. Передняя камера средней глубины, зрачок круглый. Хрусталик склерозирован. ВГД в норме (рис. 3). Острота зрения правого глаза 0,6 со сферой +1,0 D = 0,7; острота зрения левого глаза 0,5 со сферой +1,0 D = 0,85.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует высокую эффективность лечения осложненных форм герпетического кератита, сопровождающихся деструкцией ткани роговицы с использованием кератоамнионтрансплантата. Применение амниотической мембраны в виде биологического покрытия (onlay-техника) обеспечило качественную регенерацию роговицы, ускорение эпителизации ее поверхности, способствовало регрессии новообразованных сосудов и сохранению прозрачности роговичного трансплантата.

Литература

1. Батманов Ю.Е., Егорова К.С., Колесникова Л.Н. Применение свежего амниона в лечении заболеваний роговицы // Вестн. офтальмол. 1990. № 5. С. 17–19.
2. Степанов В.К., Иванова О.В. Применение амниотической оболочки в качестве защитного биопокрытия пораженной роговицы и роговичного трансплантата при кератопластике // IX съезд офтальмологов России: тезисы докл. М. 2010. 319 с.
3. Труфанов С.В. Использование консервированной амниотической оболочки человека в реконструктивно-восстановительной хирургии глаза. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2004. 24 с.
4. Федорова Е.А. Применение лиофилизированной амниотической оболочки в лечении воспалительных заболеваний роговицы глаза. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2004. 24 с.
5. De Rotth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane // Arch. Ophthalmol. 1940. Vol. 23. P. 522–525.
6. Espana E.M., Prabhasawat P., Grueterich M. et al. Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias // Br. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 86. P. 640–645.
7. Kheirkhah A., Johnson D.A., Paranjpe D.R. et al. Temporary sutureless amniotic membrane patch for acute alkaline burns // Arch. Ophthalmol. 2008. Vol. 126. P. 1059–1066.
8. Kim J.C., Tseng S. C. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas // Cornea. 1995. Vol. 14. P. 473–484.
9. Seitz B. Amniotic membrane transplantation. An indispensable therapy option for persistent corneal epithelial defects // Ophthalmologe. 2007. Vol. 104. P. 1075–1079.
10. Sippel K.C., Ma J.J., Foster C.S. Amniotic membrane surgery // Curr. Opin. Ophthalmol. 2001. Vol. 12. P. 269–281.
11. Sorsby A., Symons H.M. Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye: Burns of the second degree // Br. J. Ophthalmol. 1946. Vol. 30. P. 337–345.
12. Tsai R. J. Corneal surface reconstruction by amniotic membrane with cultivated autologous limbo-corneal epithelium // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998. Vol. 39. P. 429.
13. Tseng S., Prabhasawat P., Lee S. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction // Am. J. Ophthalmol. 1997. Vol. 124. P. 765–774.

A Case of Combined Treatment of Complicated Recurrent Herpetic Keratitis Using Keratoamniotic Transplantation

G.I. Drozhzhina, T.B. Gaydamaka, E.V. Vansovich

V.P. Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy, NAMS, Odessa, Ukraine
filatovscience@ukr.net

The paper presents a clinical case of a woman patient with complicated recurrent herpetic keratitis accompanied by corneal tissue destruction. Combined treatment included anti-inflammatory, antiviral therapy and keratoamniotic transplantation. A positive clinical outcome in the form of high-quality corneal regeneration, graft transparency and a significant increase in visual acuity was received.

Key words: amniotic membrane, Herpetic keratitis, keratoplasty.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:91–93

Комбинированное местное применение гемазы и гомеопатических препаратов при тромбозе центральной вены сетчатки у пациента с острым лейкозом (случай из практики)

Ю.П. Сотникова, А.М. Елусова, А.К. Дракон

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Представлен клинический случай лечения тромбоза центральной вены сетчатки, развившегося на фоне острого лейкоза. В сочетании с общей терапией по протоколу Hoeltzer-99 проведено интенсивное офтальмологическое лечение, включающее аллопатическую и гомеопатическую терапию. Особенностью данного случая было комплексное использование препаратов различной направленности. При этом впервые многокомпонентный гомотоксикологический препарат Лимфомиозот использован в качестве растворителя фибринолитика гемазы. Полученные результаты подтверждают эффективность подобного подхода.

Ключевые слова: тромбоз центральной вены сетчатки, острый лейкоз, гемаза, гомеопатическая терапия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:94–97

Острый лейкоз (лейкемия) — это быстро развивающееся заболевание костного мозга, при котором происходит бесконтрольное накопление незрелых белых клеток крови в костном мозге, периферической крови и различных внутренних органах [6, 10]. В современном понимании это клональное (онкологическое) заболевание, первично возникающее в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является потеря потомками мутировавшей клетки способности к дифференцировке до зрелых клеток крови. Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и довольно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз [1, 10]. Заболевание возникает в костном мозге, а затем распространяется в кровь, лимфатические узлы, селезенку, печень, центральную нервную систему (ЦНС) и другие органы. Морфологический субстрат острых лейкозов — бластные клетки [1, 12]. Острые лейкозы без лечения приводят к смертельному исходу в течение недель или месяцев. Но если проводить

лечение, прогноз, особенно для детей, часто благоприятен [1–3, 10].

Изменения на глазном дне при остром лейкозе наблюдаются у 70 % больных в виде ангиопатии, выражающейся в извитости и расширении вен сетчатки и ретинальных кровоизлияниях [3]. В 15 % случаев наблюдается застойный диск зрительного нерва (ДЗН) [2]. В наиболее тяжелых случаях появляются ишемические ватообразные очаги в слое нервных волокон, а также перивазаты в виде выступающих и проминирующих в стекловидное тело очагов экссудации [3]. При ангиоспазме и нарушениях микроциркуляции могут возникать относительные и абсолютные скотомы, а также гемиянопии различного характера. Тяжесть изменений коррелирует с тяжестью болезни, и при эффективном лечении основного заболевания улучшается и состояние глазного дна. Однако это не исключает необходимости местной терапии при ретинальных кровоизлияниях и тромбозе.

Достаточно редко возникает тромбоз центральной вены сетчатки (ТЦВС) и отек ДЗН, связанные с

недостаточностью кровообращения во внутренней сонной, позвоночной или базилярных артериях [2]. Стандартная терапия ТЦВС включает в себя фибринолитическую, дезагрегантную терапию, антикоагулянты, стероиды, дегидратацию и ангиоретинопротекторы [5, 11]. Основой комбинированного лечения является тромболитическая терапия, которая ставит своей задачей растворение образовавшегося тромба и восстановление локального кровотока. Одним из наиболее эффективных фибринолитиков для местного применения в офтальмологии считают гемазу. Обладая фибринолитическим и дезагрегирующим действием, гемаза способствует лизированию венозного тромба, быстрейшему восстановлению кровотока по пораженной вене и резорбции геморагий на глазном дне. Препарат используют в виде парабульбарных инъекций по 5000 МЕ 1 раз в день в течение 10 дней [8]. Однако в доступной литературе нами не обнаружено ни одного сообщения об успешном лечении ТЦВС при остром лейкозе. В этой связи считаем целесообразным привести наблюдение из собственной практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент Х., 36 лет, поступил в гематологическое отделение ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 20.08.12 с диагнозом «острый лейкоз, Т-лимфобластный вариант». Осложнения: субдуральные гематомы левой гемисферы различной степени давности, в подострой стадии. САК в лобно-теменной области справа. Кровоизлияние в заднем отделе межполушарной щели. Пациент поступил на фоне купирования острой фазы основного заболевания и предварительно проведенной терапии глюкокортикостероидами и гемотрансфузии тромбоцитарной и эритроцитарной масс.

Общий анализ крови (ОАК) от 20.08.12: Нб 111 г/л, Эр — $3,59 \cdot 10^{12}$ /л, Л — $1,6 \cdot 10^9$ /л, Тр — $46 \cdot 10^9$ /л. Цитологическое исследование костного мозга от 20.08.12: при общей клеточности 15–20 тыс. миелокариоцитов/мкл, полиморфноклеточный костномозговой аспират с расширенным эритро- и лимфопозом, бласты — 3,8 %. Эритроцитарный росток — 37,2 %, лимфоцитарный — 20 %, гранулоцитарный — 37,0 %.

При осмотре офтальмологом: жалобы на резкое снижение зрения левого глаза в течение 16 дней, наличие центральной скотомы. Острота зрения правого глаза 1,5; левого — 0,1, не корректируется.

Положение глазных яблок правильное, движения в полном объеме, конвергенция в норме. Передний отрезок без особенностей. Глазное дно правого глаза: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сосуды сетчатки резко извитые, артерии неравномерного калибра, с прерывающимся током крови, вены извитые, неравномерного калибра, полнокровны, расширены, макулярная область и периферия без очаговых изменений. Глазное дно левого глаза: ДЗН бледно-розовый, границы ступенчаты, экскавация сохра-

нена, по верхнему полюсу языкообразное кровоизлияние с нечеткими контурами, сосуды сетчатки извитые, неравномерного калибра с прерывающимся током крови, вены извитые, неравномерного калибра, полнокровны, расширены, вдоль сосудистых аркад ретинальные кровоизлияния с нечеткими контурами, разнокалиберные, отек макулярной области, в макуле кровоизлияние с четкими контурами в зоне фовеолярной ямки.

Был поставлен диагноз «OS — острое нарушение кровообращения сетчатки, неполный ТЦВС; OU — ангиопатия сетчатки». После согласования с лечащим врачом назначено лечение, включающее местные инъекции препаратов Дексаметазон, Гемаза, Лимфомиозот, Эмоксипин, Эхинацея композитум, а также прием внутрь препарата Вобэнзим (по 10 табл. 3 раза в день).

Обосновывать назначение дексаметазона, гемазы, эмоксипина в рамках данной статьи нет необходимости, т. к. они очень хорошо знакомы российским офтальмологам. А вот на препаратах Лимфомиозот и Эхинацея композитум следует остановиться подробнее. Оба препарата являются гомотоксикологическими средствами, выпускаются немецкой фирмой Heel, входят в регистр лекарственных средств, разрешенных к применению в РФ.

По данным литературы, между цитоплазматической мембраной микроворсинок эпителиоцитов сетчатки и мембраной фоторецепторов обнаруживается щелевидное пространство, образованное интерфоторецепторным матриксом, который синтезируется клетками пигментного эпителия и состоит из хондроитинсульфата (60 %), сиаловой (25 %) и гиалуроновой (15 %) кислот [13]. Нарушение структурной организации матрикса — причина развития различных видов дегенераций сетчатки [4].

Лимфомиозот — препарат, точкой приложения которого является межклеточный матрикс, вызывает усиление его дренажных функций. Его назначение необходимо, так как в задачу лечения входит не только лизировать кровоизлияния, но и способствовать элиминации продуктов лизиса из сетчатки. Показано, что этот препарат активирует в матриксе конечные продукты гликирования [14, 15], способствуя элиминации из него продуктов распада.

Эхинацея композитум имеет многокомпонентный состав и оказывает антигеморрагическое, иммуностимулирующее, противовоспалительное, обезболивающее действие [9]. О.А. Небера и С.А. Небера [7] предложили гомеопатический препарат для рассасывания и профилактики кровоизлияний в сетчатку при сосудистых заболеваниях глаз. Данное средство оказывает комплексное действие на организм и поэтому является универсальным, при этом оно не имеет противопоказаний, не дает аллергических реакций, может сочетаться с приемом других лекарственных препаратов.

Учитывая, что в состав обоих препаратов входят такие вещества, как Phosphorus, Arnica, Lachesis в гомеопатических разведениях, препарат Эхинацея композитум был использован у данного пациента для лечения кровоизлияний в сетчатку.

Препараты вводились одновременно следующим образом: эмоксипин по 0,5 подкожно в область сосцевидного отростка с 2 сторон № 15 на курс, Эхинацея композитум по 1,0 подкожно в область височной ямки с 2 сторон № 15 на курс, гемаза 5000 ЕД разводилась на лимфомиозоте 1,0 парабульбарно № 15 на курс, дексаметазон 0,5 парабульбарно.

С целью уменьшения числа инъекций в качестве растворителя препарата Гемаза мы использовали гомеопатический препарат Лимфомиозот, в котором комплекс активных гомеопатических веществ (в дозе 0,55–1,1 мкл) растворен во вспомогательном веществе — обычном физиологическом растворе. Следовательно, подобное использование лимфомиозота не противоречит инструкции к препарату Гемаза.

Было сделано 4 инъекции дексаметазона в первые дни от начала лечения до офтальмоскопической картины разрешения отека макулы. Инъекции проводились одновременно в виде сеанса через день 3 раза в неделю. Во время курса было 2 перерыва по 4–5 дней, обусловленных нестабильностью общесоматического состояния больного и нахождением в специализированном боксе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 10-й день от начала лечения офтальмоскопически отмечалось значительное уменьшение отека макулы. Острота зрения 0,1. К этому времени было сделано 4 сеанса комбинированных инъекций.

Через 2 недели от начала лечения после 6 сеансов инъекций пациент отметил субъективное разрежение центральной скотомы. Острота зрения 0,1. На 24-й день лечения после 9 сеансов отмечено улучшение остроты зрения до 0,4.

Всего проведено 16 сеансов инъекционного лечения. Офтальмологический статус после завершения лечения следующий: острота зрения правого глаза 1,5; левого глаза — 0,9 (не корректируется). В динамике пациент отмечает значительное улучшение зрительных функций. Глазное дно левого глаза: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, кровоизлияния вдоль сосудистых аркад и в области ДЗН рассосались. В области фовеолярной ямки очаг красного цвета с четкими контурами. Отмечается наличие макулярного рефлекса, офтальмоскопически видимого отека нет. Сосуды сетчатки извитые, неравномерного калибра, артерии сужены, вены полнокровны, соотношение А : В = 1 : 2.

При выписке пациенту рекомендовано продолжить прием препарата Вобэнзим по 7 таблеток 2 раза в день в течение последующего месяца.

Несмотря на то, что офтальмологическое лечение было лишь дополнительным по отношению к лечению основного заболевания и проводилось на фоне терапии по протоколу Hoeltzer-99, была назначена интенсивная схема. Это обусловлено несколькими факторами: достаточно молодым возрастом пациента, его профессией (хирург), необходимостью сохранения бинокулярного зрения.

Улучшение со стороны зрения коррелировало с улучшением общего состояния пациента. По данным КТ головного мозга при выписке, отмечалась положительная динамика. Наблюдаемые пластинчатые субдуральные гематомы в затылочной и теменной областях слева разрешились. Очаговых изменений вещества головного мозга не определялось. ОАК: Нб 115 г/л, Л — $9,09 \cdot 10^9$ /л, Эр — $3,78 \cdot 10^{12}$ /л, Тр — $155 \cdot 10^9$ /л. Цитологическое исследование костного мозга от 18.09.12: при общей клеточности 150–200 тыс. миелокариоцитов/мкл, полиморфноклеточный костно-мозговой аспират. Эритроцитарный росток — 28,4 %, лимфоцитарный — 5,4 %, гранулоцитарный — 38,8 %.

При осмотре через 3 месяца острота зрения правого глаза 1,5; левого глаза — 1,0–1,2. Передний отрезок обоих глаз без патологии. Оптические среды прозрачные. Глазное дно практически одинаковое на обоих глазах. ДЗН бледно-розовые, контуры четкие, сосуды сетчатки узкие, гипотоничные, извитые, сосудистый рисунок обеднен. Сетчатка розовая, блестящая, макулярный рефлекс выражен, отека нет. В сравнении с правым глазом макула на левом глазу имеет более интенсивную окраску.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример свидетельствует о возможности восстановления зрительных функций при тяжелом сосудистом поражении органа зрения у пациентов с острым лейкозом. Успех обеспечивает сочетание общей терапии с комбинированным местным лечением, включающим высокоэффективный препарат Гемаза и современные многокомпонентные гомеопатические средства.

Литература

1. Абдулкадыров К.М. Гематология. М.: ЭКСМО. СПб: Сова, 2004. 928 с.
2. Бездетко П.А., Тарануха О.А. Изменения органа зрения при лейкозах // Здоров'я України. тематичний номер, червень 2009. С. 30–31.
3. Гусева М.Р. Изменения органа зрения у детей при общих заболеваниях // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001. № 4. С. 135–141.
4. Жукова С.И., Шуко А.Г., Малышев В.В. Пигментная абитрофия сетчатки. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 112 с.
5. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. 4-е изд., стер. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 120 с.
6. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. М.: Медицина, 1990. 272 с.
7. Небера О.А., Небера С.А. Гомеопатическое средство для рассасывания и профилактики кровоизлияний в сетчатку при

- сосудистых заболеваниях глаз. Патент на изобретение РФ № 2242237 (публикация: 20.12.2004.; приоритет от 4.06.2003).
8. Нероев В.В., Лысенко В.С. Лечение геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях сетчатки // Пособие для врачей. М. 2004. С. 1–10.
 9. Общая терапия 2010–2011. Каталог препаратов фирмы «Хеель». ЗАО Арнебия. 2012.
 10. Радченко В.Г. Основы клинической гематологии. М.: Диалект. 2003. 304 с.
 11. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М. 4-й филиал Воениздата. 2000. С. 183–238.
 12. Хоффбранд В., Петтит Дж. Гематология. Атлас-справочник. М.: Практика. 2007. 408 с.
 13. Acharya Sh., Rodriguez I.R., Moreira E.F. et al. SPACR, a Novel Interphotoreceptor Matrix Glycoprotein in Human Retina That Interacts with Hyaluronan // J. Biological Chemistry. 1998. N 273 (47). P. 31599–31606.
 14. Dietz A-R. Lymphomyosot and alpha-lipoic acid: possibilities for a lymph therapy with diabetic polyneuropathy // J. Biomedical Therapy. 2002. Summer. P. 6–11.
 15. Dietz A-R. Adjuvant Homeopathic Treatment of Peripheral Diabetic Polyneuropathy // Der Allgemeinarzt, 2003. Vol. 25, N. 8. P. 610–614.

A combination of local injections of GEMASE® and homeopathic medicines for the therapy of retinal vein occlusion: a case of a patient with acute leucosis

Yu.P. Sotnikova, A.M. Elusova, A.K. Drakon

A.I. Burnazyan Medico-Biological Center, Moscow, Russia
yuliasot@yandex.ru

We describe a patient with retinal vein occlusion and acute leucosis. General therapy according to the Hoeltzer 99 protocol was combined by ophthalmic treatment with allopathic and homeopathic medicines. In this case, we used a complex of variously purposed drugs. For the first time, we used homotoxicological medication, Lymphomyositis, as the solvent of Gemase®. Our results confirm the efficiency of the approach.

Key words: retinal vein occlusion, acute leucosis, Gemase®, homeopathic therapy.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:94–97

Теагель

— ГЕЛЬ —



ГЕЛЬ

ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОЙ ГИГИЕНЫ ВЕК

- ◆ РАСТВОРЯЕТ И УДАЛЯЕТ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОМЕРТВЕВШИЕ КЛЕТКИ
- ◆ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЧУВСТВО СВЕЖЕСТИ
- ◆ СОХРАНЯЕТ ЕСТЕСТВЕННЫЙ ВИД ВЕК
- ◆ ЗАБОТИТСЯ О КОЖЕ И ГЛАЗАХ
- ◆ УДОБНЫЙ В ПРИМЕНЕНИИ



Реклама

Косметологический препарат. Не является лекарственным средством.

ООО "БИОКОДЕКС" 119019, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 21

Тел. (495) 783 26 80, факс (495) 783 26 81

www.biocodex.ru

Рег.уд.: RU.77.01.34.001.E.020085.12.11 от 06.12.2011 г.

Мультифокальные зрительные вызванные потенциалы в диагностической практике

И.В. Зольникова, А.В. Чудин, И.В. Егорова

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

С помощью мультифокальной техники мультифокальные зрительные вызванные потенциалы (мфЗВП) могут быть зарегистрированы одновременно от множества зон поля зрения в течение нескольких минут. В последние годы эта методика вызывает значительный интерес как метод диагностики функциональной потери зрения, диагностики и наблюдения в динамике таких заболеваний, как глаукома, опухоли аденогипофиза и ретробульбарный неврит. В комбинации с макулярной электроретинографией метод может служить для дифференциальной диагностики между заболеваниями с поражением наружных и средних слоев сетчатки (до ганглиозных клеток) и заболеваниями с поражением ганглиозных клеток сетчатки и/или зрительного нерва.

Ключевые слова: электрофизиология, зрительные вызванные потенциалы, периметрия, глаукома, ретробульбарный неврит, мультифокальные ЗВП, мониторинг.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:99–105

Зрительные вызванные корковые потенциалы (ЗВП) — известный метод диагностики заболеваний зрительных путей, широко применяющийся в офтальмологии, неврологии, нейрохирургии. Они представляют собой биопотенциалы главным образом зрительной коры головного мозга с вкладом подкорковых образований, возникающих в ответ на световое возбуждение сетчатки. ЗВП генерируются гигантскими пирамидными нейронами 4-го слоя зрительной коры и зависят от интеграции нейронов сетчатки, латерального колленчатого тела и кортикальных нейронов [1, 7, 36]. В клинике ЗВП используются для верификации диагноза, оценки динамики прогрессирования и эффективности лечения заболеваний зрительного пути, в том числе нейропатий различного генеза, к которым относятся глаукомная оптическая нейропатия, невриты, частичные атрофии зрительного нерва и др. Стандарты международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV) выделяют три вида ЗВП, различающихся по предъявляемому стимулу: ЗВП на реверсивный паттерн, ЗВП на вспышку, ЗВП на включение и выключение реверсивного паттерна, существуют методики регистрации ЗВП, не входящие в стандарты ISCEV [36].

С появлением мультифокальной техники ЗВП по аналогии с мультифокальной электроретинограммой (мфЭРГ) [2] могут быть зарегистрированы

со зрительной коры при одновременной стимуляции множества зон поля зрения в течение нескольких минут. Такие потенциалы носят название мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мфЗВП) [11, 13, 15–17, 19–21, 24, 26, 29–34, 36, 38–42, 46–48]. В последние годы эта методика вызывает значительный интерес, поскольку отличается от стандартной [37] и от топографического картирования ЗВП [4].

Методика. Стимул мфЗВП представляет собой матрицу, напоминающую мишень для игры в дартс и состоящую из элементов шахматного паттерна. Стимул предъявляется на экране монитора, а угловой размер стимула зависит от расстояния между монитором и глазом и составляет от 40 до 60° зрительного угла. Каждый элемент состоит из нескольких белых и черных клеток. Согласно рекомендациям ISCEV, усредненная яркость стимула составляет 100 кд/м², а яркость черных и белых клеток — 2 и 200 кд/м² соответственно. Исследование проводится монокулярно, пациент фиксирует взор на центре фиксационной фигуры (например, креста); аномалии рефракции корректируются для близи. Исследование проводится при стандартном комнатном освещении. Каждый элемент матрицы мфЗВП задается бинарной m-последовательностью, т. е. их предъявление является псевдослучайным, как и при исследовании мфЭРГ [2].

Электроды устанавливаются в стандартное положение для записи ЗВП, как описано в ISCEV [37].

Заземляющий электрод может быть поставлен, например, на мочку уха. Референтный электрод ставится по средней линии на лоб, на точку Fz, по номенклатуре стандартного положения электродов, а активный — на точку Oz, которая располагается на 4 см выше затылочного бугра (inion). При установке дополнительных электродов, а именно в латеральное от средней линии положение, и регистрации записи на нескольких каналах амплитуда сигнала может быть увеличена в некоторых зонах поля. Установка дополнительных электродов влечет за собой определенные издержки: время регистрации удлиняется, а анализ данных становится более трудоемким и сложным [22], однако вариабельность строения зрительной коры у разных людей в известной степени может быть компенсирована тем, что выбирается лучшая из четырех записей.

Воспроизводимость. Показано, что для всех 1800 ответов мфЗВП (60 секторов $\times$ 15 субъектов $\times$ 2 глаза) при регистрации в две сессии, проводимые в два разных дня, корреляция между амплитудами в день 1 и день 2 была высокой ($r = 0,85$). Корреляция между амплитудами двух исследований, проведенных в тот же день, была даже несколько выше ($r = 0,87$). Таким образом, воспроизводимость мфЗВП является хорошей и даже превышает воспроизводимость статической автоматизированной периметрии [11].

Диаметр зрачка. Анализ величины ответов в зависимости от размера зрачка при регистрации мфЗВП проводился А. Martins и соавт. [34]. МфЗВП регистрировались при различных размерах зрачка (2, 4, 6, 8 мм), достигаемых применением 0,5 % тропикамида или 2 % пилокарпина в различных разведениях. Анализ показал, что, за исключением наименьшего диаметра зрачка в 2 мм, вариации амплитуды мфЗВП отсутствуют, т. е. исследование можно проводить с узким зрачком [34]. Достоверная корреляция обнаружена между латентностью и площадью зрачка, поэтому необходимо сравнивать показатели пациентов с нормативами при одной и той же величине зрачка в условиях оптической коррекции.

Оптический дефокус. Для оценки влияния оптических факторов на мфЗВП проведено исследование, в котором сравнивали результаты регистрации у пациентов с полной коррекцией аномалий рефракции и в условиях оптического дефокуса, достигаемого при помощи линз +1,0, +2,0 и +3,0 D. После подсчета коэффициента «сигнал/шум» оказалось, что эффект оптического дефокуса не проявляется за пределами центральной зоны. При дефокусе +2,0 D и более, снижавшем остроту зрения до 0,3 и менее, центральный мфЗВП-ответ был уменьшен приблизительно на 60 %, в то же время не отмечалось никакого влияния на ответ далее 7° от центра. Таким образом, чтобы правильно оценить корковые ответы, в отличие от мфЭРГ, мфЗВП требуют оптимальной коррекции аномалий рефракции [38].

Источники генерации. В случае если оба глаза здоровы, мфЗВП, регистрируемые при монокулярной стимуляции каждого глаза, непременно должны быть идентичны. Однако амплитуда и форма биопотенциалов мфЗВП варьируют среди индивидуумов, а также в различных участках поля зрения одного индивидуума. Эти вариации мфЗВП в норме описаны в литературе. Они обусловлены анатомией коры головного мозга и особенностями кортикальных источников мфЗВП. Источником мфЗВП, как и паттерн-ЗВП и ЗВП на вспышку, является область коры V₁ [15], или 17–19-е поля по Бродману [1, 6]. Несомненно, существует и вклад экстрастриатной зрительной коры, хотя этот вклад, по-видимому, меньше для мфЗВП, чем для традиционных методик ЗВП. Важно помнить, что происхождение мфЗВП отличается от происхождения традиционных ЗВП на паттерн. Об этом свидетельствует работа В. Fortune и D. Hood [13], в которой сравнивали результаты регистрации ЗВП на реверсивный паттерн и мфЗВП. Положение активного, референтного и заземляющего электродов не менялось в процессе всей сессии регистрации, которая включала регистрацию паттерн-ЗВП и мфЗВП у одного субъекта. Для изоляции верхних и нижних половин поля зрения в обеих методиках применялись картонные маски, или заслонки. Авторы пришли к выводу, что полнопольные паттерн-ЗВП и суммарные мфЗВП имеют разное происхождение при стандартных условиях регистрации этих потенциалов. Так, разница амплитуды верхней и нижней гемисферы была больше при регистрации паттерн-ЗВП, чем для мфЗВП. При использовании более медленных m-последовательностей (8 или 16 видеофреймов на шаг m-последовательности) с частотой реверса 2,4 Гц ответы на медленные последовательности оказались приблизительно в 3 раза больше по амплитуде и длиннее по латентности при паттерн-ЗВП, чем при мфЗВП. Объясняя эти различия, большую роль авторы отводят частоте стимуляции. Полученные данные позволили авторам предположить, что вклад экстрастриарных источников больше для парадигм паттерн-ЗВП или медленной мфЗВП, чем для стандартной мфЗВП.

МфЗВП в диагностике глаукомы. МфЗВП особенно привлекают внимание как объективный метод оценки глаукоматозных изменений — «золотой стандарт» диагностики и мониторинга глаукоматозных повреждений [цит. по 5]. При проведении пилотных исследований мфЗВП при развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на фоне сохранной остроты зрения и компенсированного офтальмотонуса нами было выявлено удлинение латентности основного позитивного компонента мфЗВП в центре и в кольцах 3, 4, что указывало на нарушение проведения возбуждения от сетчатки к зрительной коре в проекции соответствующих топографических зон [3]. В клинических и фундаментальных работах, базирующихся на обследованиях значительного

числа пациентов ($n = 50$), также описаны изменения латентности мфЗВП при глаукоме. Это в равной степени касается как глаукомы нормального давления (ГНД), так и глаукомы высокого давления (ГВД). При проведении монокулярного и межочулярного анализа латентности в группах ГНД и ГВД выявлено статистически достоверное удлинение латентности на глаукомных глазах.

Усовершенствованный метод выявления глаукоматозного поражения описывается D. Hood и V. Greenstein [16]. Он заключается в сравнении монокулярных ответов от двух глаз одного индивидуума и создании карты дефектов. Эта карта представляет собой вероятностную схему по аналогии с представлением дефектов поля зрения методом автоматической периметрии, что повышает чувствительность метода мфЗВП в диагностике глаукомы. Описан также другой способ анализа, заключающийся в прямом сравнении вероятностных схем с результатами исследования полей зрения, полученными на периметре Хамфри (HVF) [11, 20]. Воспроизводимость мфЗВП при повторной регистрации признана хорошей, она составила около 1,6 дБ и превышала таковую при статической компьютерной периметрии (около 2,7 дБ) [11]. Усреднение и суммация ответов от различных областей приводила к увеличению соотношения сигнал/шум. Кластерный критерий (т. е. оценка двух и более смежных зон в пределах одного полуполя, в которых латентность превышала доверительный интервал) полезна для повышения специфичности в выявлении глаз или лиц с патологическими межочулярными латентностями. Например, если в 21 % глаз выявлено 3 или более зон с латентностью, превышающей 5%-ный доверительный интервал, только у 1,8 % этих глаз встречались кластеры размером в 3 и более зоны с удлиненной латентностью.

Анализируется подход к увеличению коэффициента «сигнал/шум» (SNR), т. е. соотношения между амплитудой полезного сигнала и амплитудой шума, создающегося различными источниками, который всегда присутствует в записи потенциала [16]. Обнаружена достоверная взаимосвязь между снижением световой чувствительности методом периметрии по Хамфри и амплитуды мфЗВП, зарегистрированной при высоком коэффициенте SNR. Авторами приводятся доказательства, что мфЗВП пропорциональны потере световой чувствительности по периметрии Хамфри. При высоком соотношении сигнал/шум мфЗВП часто значительно превышают по чувствительности автоматизированную периметрию по Хамфри [16]. С другой стороны, при малых значениях соотношения сигнал/шум автоматизированная периметрия по Хамфри будет более чувствительна [47].

При анализе мфЗВП у пациентов с глаукомной оптической нейропатией в группе с ГВД среднее относительное удлинение латентности составило 1,7 мс, или 10,3 %, а в группе ГНД — 1,3 мс, или 8,2 %, в сравнении с группой контроля. Следует отме-

тить, что чувствительность мфЗВП (по удлинению латентности) у пациентов с различными стадиями глаукомы составила 20–38 %, а специфичность — 87–100 % [41]. Установлено, что мфЗВП и световая чувствительность, оцененная автоматической периметрией по Хамфри, коррелируют с потерей ганглиозных клеток сетчатки [43]. Показано, что монокулярная амплитуда мфЗВП снижается параллельно со снижением световой чувствительности по Хамфри, несмотря на то, что малые амплитуды мфЗВП не были однозначно ассоциированы с дефектами поля зрения. В среднем монокулярные ЗВП не выделялись из фоновой активности при дефектах поля зрения от -5 до 10 дБ. Большие по площади дефекты поля зрения никогда не сопровождалась высокими амплитудами мфЗВП [17].

МфЗВП оптимизированы для ранней диагностики глаукомы путем использования слабоконтрастных ахроматических стимулов [8, 9]. При глаукоме исследователи рекомендуют использовать черно-белый паттерн со 40%-ной контрастностью, поскольку предъявление стимула пониженной контрастности раньше выявляет дисфункцию магноцеллюлярных ганглиозных клеток сетчатки, характерную для глаукомы, их апоптоз возникает раньше, чем парвоцеллюлярных ганглиозных клеток [9].

Другой вариант стимуляции мфЗВП заключается в предъявлении паттерна «голубой на желтом». Такой метод более чувствительный, чем классический высококонтрастный [8]. Хорошо известно, что сине-желтая периметрия также более чувствительна для ранней диагностики глаукомы (например, препериметрической глаукомы), чем классические пороговые методы оценки поля зрения. Это обусловлено повышенной чувствительностью механизмов, обеспечивающих восприятие коротковолнового спектра излучения при глаукоме, иначе говоря, ранним поражением синих колбочковых путей [43]. Использование желтого фона как подавляющего цветоопponentные механизмы предложено еще Stiles [45], который установил, что изолировать интересующий тип цветоприемников (в нашем случае сине-чувствительных) можно, снизив чувствительность конкурирующего механизма (цветоопponentного желточувствительного). Таким образом, сине-желтая периметрия является наиболее ранним функциональным индикатором поражения ганглиозных клеток у лиц с подозрением на глаукому, поскольку, по данным этого же автора, она выявляет дефекты поля зрения на 3 года раньше, чем стандартная пороговая периметрия. При анализе мфЗВП у пациентов с уже установленным диагнозом глаукомы изменения при предъявлении сине-желтого паттерна значительно более выражены, чем при использовании стандартного ахроматического контраста [43]. Выраженность изменений указывает на более высокую чувствительность сине-желтых мфЗВП по сравнению с черно-белыми мфЗВП [23]. Так, чувствительность мфЗВП

с использованием сине-желтого паттерна составляет 93 %, низкоконтрастных ахроматических мфЗВП — 89,7 %, тогда как чувствительность классических мфЗВП составляет 79,3 %.

Чтобы повысить эффективность метода, X. Zhang и D. Hood [49] предлагают анализ с математической обработкой и использованием дополнительного программного обеспечения с анализом основных компонентов (АОК) — N_1 , P_1 , N_2 , P_2 . АОК позволяет использовать не только кернел первого порядка, но и неиспользуемые кернелы высших порядков: второй срез кернела второго порядка и кернелы четвертого порядка. Кернел первого порядка представляет собой суммарный ответ записей, следующих сразу за вспышкой, с субтракцией записей, следующих сразу за отсутствующей вспышкой, т. е. ответ этого гексагона «накапливается», тогда как ответы, ассоциированные с другими гексагонами, удаляются. Кернелы более высоких порядков — функция, которая зависит от интервала между предыдущими и последующим стимулом. Это позволило повысить чувствительность выявления глаукоматозных дефектов в 2 раза по сравнению с кернелом первого порядка мфЗВП за то же время исследования.

Оценка макулярной патологии. МфЗВП, как и стандартные ЗВП, могут служить косвенным методом выявления дисфункции макулярной области. Например, при исследовании 48 глаз с макулярной патологией с использованием методов мфЗВП и микропериметрии средние значения амплитуд в пределах радиуса 2, 5 и 10° поля зрения коррелировали с максимальной скорректированной остротой зрения и дефектами поля зрения по микропериметрии даже у пациентов без центральной фиксации [23].

Оценка эффективности нейропротекторов. Показатели мфЗВП в совокупности с методами исследования структуры зрительного нерва применяют для оценки эффективности современных нейропротекторных препаратов, используемых в лечении глаукомы, например мемантина. При экспериментальной глаукоме после применения препарата наряду с анализом показателей мфЗВП был произведен подсчет аксонов ЗН [14]. Группа обезьян (экспериментальных моделей) получала мемантин от 1 до 10 месяцев. Показано, что в контрольной группе, не получавшей мемантина, выявлены значительно более низкие амплитуды мфЗВП, чем в исследуемой группе, а снижение амплитуды мфЗВП коррелировало с морфометрическим показателем — потерей числа аксонов, которая в контрольной группе была достоверно большей. Это исследование доказывает эффективность нейропротекторной терапии и возможность использования методики мфЗВП для оценки ранних аксональных изменений при глаукоме в центральном поле зрения.

МфЗВП и психофизический показатель оценки времени сенсомоторной реакции были использованы в оценке эффекта омега-3-жирных кислот, таких как

докозагексаеновая кислота (ДНА) и эйкозапентаеновая кислота (ЕРА). Авторы отмечают, что диета с применением ЕРА приводит к лучшему восстановлению нейронов магноцеллюлярных путей через активацию кортикальных нейронов, что было выявлено посредством мфЗВП [10]. Таким образом, применение омега-3-жирных кислот в лечении глаукомы, наряду с нейропротекторной терапией, научно обосновано и должно быть включено в комплексное лечение глаукомы наряду с препаратами, снижающими ВГД.

Диагностика изменений мфЗВП при сахарном диабете. В пилотном исследовании (12 человек) проведено сопоставление результатов исследования мфЗВП и мфЭРГ пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией и диабетом без изменений на глазном дне и выявлено более выраженное удлинение латентности мфЭРГ у пациентов с диабетической ретинопатией, чем у пациентов с отсутствием изменений на глазном дне (фоновой ретинопатией), что является логичным [46]. Прослеживалась также корреляция между зонами с удлиненной латентностью мфЭРГ и мфЗВП. Данное исследование показывает, что не только мфЭРГ, но и мфЗВП могут быть использованы для диагностики начальных проявлений диабетической ретинопатии и непролиферативной диабетической ретинопатии, поскольку удлинение латентности мфЗВП точно отражает изменения электрогенеза сетчатки. Следовательно, и эта методика может быть использована для начальной диагностики и мониторинга изменения зрительных путей при сахарном диабете.

Диагностика опухолей аденогипофиза с вторичной компрессией хиазмы. У пациентов с подтвержденной с помощью других методов патологией центральной нервной системы (ЦНС) мфЗВП сравнивали с периметрией для оценки возможности определения топографии поражения по методике мфЗВП. При компрессии хиазмы аденомой гипофиза определялось стойкое снижение амплитуды ответа с увеличением его латентности. Амплитуда мфЗВП была снижена в зонах с дефектами поля зрения, что убедительно доказывает возможность выявления топографии поражения по данным мфЗВП [44].

Изучение распределения и соотношения в различных зонах сетчатки красно- и зеленочувствительных колбочек. При использовании стимула, изолирующего колбочковую средневолново-чувствительную («зеленую») и длинноволново-чувствительную («красную») системы, соотношение амплитуд мфЗВП-ответов на модуляции «красных» и «зеленых» колбочек различалось в зоне с радиусом 5,8° и в зоне 1° [21], что, по мнению авторов, обусловлено различиями в соотношении вклада «красных» и «зеленых» колбочек в центральные магноцеллюлярные и парвоцеллюлярные пути.

Диагностика аксональных повреждений при демиелинизирующих процессах. Изменения мфЗВП обнаружены при рассеянном склерозе (РС) [3, 4, 29].

Потеря аксонов является основной причиной, предопределяющей инвалидизацию при РС: острая демиелинизация воспалительного генеза прерывает аксональную передачу, позже наступает дегенерация аксонов. Причина хронического аксонального дефицита остается неясной.

В исследованиях, определяющих взаимоотношения между хронической демиелинизацией и аксональной дегенерацией, оптический неврит рассматривался как модель, при которой оба эти процесса могут иметь место [21, 27, 28, 31, 32]. Аксональный дефект оценивался по степени поражения слоя нервных волокон сетчатки, а замедление проведения возбуждения по зрительному нерву (демиелинизация) — по латентности мфЗВП [31, 32]. Выявлено небольшое, но достоверное уменьшение средней толщины слоя нервных волокон (RNFL) в процессе наблюдения за хронической демиелинизацией и аксональной дегенерацией. Удлинение латентности мфЗВП в поперечном срезе в двух временных точках: через год и 3 года — рассматривалось как критерий стойкой демиелинизации. Авторами не выявлено ассоциации между стойкой демиелинизацией по данным мфЗВП и прогрессирующей аксональной дегенерацией на ранних стадиях заболевания [31]. Ранее нами было показано [3], что при частичной атрофии зрительного нерва в исходе оптического неврита при РС амплитуда основного позитивного компонента мфЗВП снижена в центре, что, учитывая нормальные показатели электроретинографии, указывало на поражение аксонов в папилломакулярном пучке.

Исследование пациентов с острым ретробульбарным невритом [28] показало достоверное удлинение латентности мфЗВП даже при отсутствии признаков демиелинизации на ранних стадиях заболевания, что авторы связали с аксональным повреждением, подтвержденным оптической когерентной томографией (ОКТ). В другом исследовании [32], оценивающем состояние в отдаленном периоде (более 6 мес после последней атаки РС), удлиненная латентность расценивалась как признак стойкой демиелинизации, а снижение амплитуды мфЗВП — как аксональная дегенерация, что согласуется с интерпретацией нейрофизиологов-неврологов и трактовкой офтальмологов [31, 32].

Исследования мфЗВП и методы структурной оценки зрительного нерва и сетчатки. А. Martins и соавт. [34], М. Moschos и соавт. [35], оценивавшие толщину RNFL методом ОКТ, амплитуду и латентность мфЗВП, приходят к выводу, что, хотя стандартизированная автоматическая периметрия остается «золотым стандартом» диагностики, дополнительное применение мфЗВП и ОКТ улучшает качество мониторинга глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

При сравнении мфЗВП с другими методами диагностики ранней глаукомы, включая определение толщины RNFL, установлено, что кластерные дефек-

ты, выявленные при монокулярном анализе, ассоциированы с уменьшением стандартного отклонения стандартизированной автоматической периметрии (САП) ($p = 0,0195$). Кластерные дефекты, выявленные при межокулярном анализе, коррелируют с истончением RNFL в верхних квадрантах, по данным ОКТ ($p = 0,0152$). Таким образом, изменения мфЗВП сочетаются с изменениями поля зрения и снижением толщины RNFL, по данным ОКТ [47].

В большом проспективном исследовании в поперечном срезе на 138 глазах 69 пациентов с ГОН проводились САП, мфЗВП и ОКТ, т. е. изменения оценивались в топографическом аспекте [12]. Дефект считался глаукомным, если результаты двух методов указывали на характерное отклонение от нормы в одной и той же топографической зоне. Корреляция между показателями различных методов лучше в той группе, где результаты среднего отклонения САП хуже (среднее [SD] 6,8 [8,0] dB), чем в группе с более высокими показателями среднего отклонения (-2,5 [3,5] dB, $p < 0,01$). F. Kanadani и соавт. [25] считают, что толщина RNFL, по данным ОКТ, точно подтверждает глаукоматозные изменения, выявленные функциональными методами. Толщина макулярной области, по данным ОКТ, также коррелирует с функциональными дефектами при глаукоме, обнаруженными методами мфЗВП и САП [25].

Показатели мфЗВП и Гейдельбергского ретинального томографа (HRT) подтверждают наличие корреляции между структурой и функцией при ПОУГ. Так, в большом исследовании, проведенном на 81 глазу 42 больных ПОУГ, проанализированы показатели толщины RNFL по данным HRT и амплитудные показатели мфЗВП. Амплитуды мфЗВП в верхней половине поля методом регрессионного анализа сравнивались с показателями нижней половины ДЗН и наоборот. Амплитуды мфЗВП в верхней половине прямо коррелировали с соотношением площади нейроретинального пояска и площади диска с объемом нейроретинального пояска ($p = 0,0421$) и средней толщиной RNFL ($p = 0,0016$). Амплитуды мфЗВП в верхней половине также достоверно обратно коррелировали с площадью экскавации ($p = 0,0009$) и отношением площади экскавации к площади диска ($p = 0,0037$). Амплитуды от нижних полуполей показали аналогичные взаимосвязи [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая изложенное, можно сделать выводы, что мфЗВП занимают важное место в ведении пациентов с глаукомой, могут служить дополнительным методом диагностики у пациентов с ретробульбарным невритом, диабетической ретинопатией, РС, опухолью аденогипофиза или макулярной патологией. Данный метод можно использовать как дополнительный для оценки влияния нейротрофических препаратов и контроля лечения. Ограничения метода не выходят за рамки стандартного паттерн-ЗВП, равно как и

статической автоматизированной периметрии: миоз со зрачком менее 2 мм, мутные оптические среды или другая глазная патология с низкой некорректируемой остротой зрения вблизи (0,3 и менее), что не позволяет различать смену паттернов, либо общее или психическое состояние, не позволяющее фиксировать взгляд на центральной точке.

МфЗВП являются объективным методом и имеют в этом преимущество в диагностике по сравнению с периметрией по Хамфри, в частности, у пожилых пациентов или лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата или нервной системы (пациенты с парезами и параличами), замедляющими скорость сенсомоторной реакции. На сегодняшний день уже существуют критерии диагностики и оценки течения заболевания методом мфЗВП в офтальмологии, которые постоянно совершенствуются. Структурно-функциональная корреляция между амплитудой мфЗВП и данными ОКТ и НРТ подтверждает, что дополнительное применение мфЗВП улучшает качество диагностики и мониторинга прогрессирования оптических нейропатий.

Литература

1. Гнездицкий В.В., Шашинова А.М., Кривошеев А.А. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. М.: НМФ МБН. 2001. С. 307–334.
2. Зольникова И.В., Шашинова А.М. Мультифокальная электро-ретинография: происхождение и диагностическое значение // Вестн. офтальмол. 2005. Т. 121, № 3. С. 47–50.
3. Зольникова И.В., Егорова И.В., Рогова С.Ю. Возможности мфЗВП и ретинокортикального времени при глаукомной оптической нейропатии и частичной атрофии зрительного нерва в исходе оптического неврита на фоне рассеянного склероза // Матер. XIII научно-практ. нейроофтальмологической конф. М.: Триада. 2012. С. 22–23.
4. Кривошеев А.А. Топографическое картирование зрительных вызванных потенциалов в диагностике заболеваний зрительного пути. Дис... канд. мед. наук. М. 2008.
5. Куроедов А.В., Городничий В.В. Компьютерная ретиномография (НРТ): Диагностика, динамика, достоверность. М.: Издательский центр МНТК микрохирургия глаза. 2007. С. 93–101.
6. Соболев А.Ф., Коскин С.А., Бойко Э.В. и др. Мультифокальные зрительные вызванные потенциалы при исследовании полей зрения в клинической и экспертной практике // Офтальмологические ведомости. 2010. Т. 3, № 2. С. 28–35.
7. Стандартные методы исследования зрительных вызванных потенциалов в офтальмологии. Медицинская технология. ФС № 2009/420 от 30.12.2009.
8. Arvind H., Graham S., Leaney J. et al. Identifying preperimetric functional loss in glaucoma: a blue-on-yellow multifocal visual evoked potentials study // Ophthalmology. 2009. Vol. 116, N 6. P. 1134–1141.
9. Arvind H., Klistorner A., Grigg J., Graham S.L. Low-luminance contrast stimulation is optimal for early detection of glaucoma using multifocal visual evoked potentials // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. Vol. 52, N 6. P. 3744–3750.
10. Bauer I., Crewther D.P., Pipingas A. et al. Omega-3 fatty acids modify human cortical visual processing - a double-blind crossover study // PLoS One 2011 Vol. 6, N 12. e28214.
11. Chen C.S., Hood D.C., Zhang X. et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes // J. Glaucoma. 2003. Vol. 12, N 5. P. 399–408.
12. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Ritch R., Hood D.C. Understanding disparities among diagnostic technologies in glaucoma // Arch Ophthalmol. 2012. Vol. 130, N 7. P. 833–840.
13. Fortune B., Hood D.C. Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. Vol. 44, N 3. P. 1364–1375.
14. Gabelt B.T., Rasmussen C.A., Tektas O.Y. et al. Structure/function studies and the effects of Memantine in monkeys with experimental glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53, N 4. P. 2368–2376.
15. Hood D.C., Ghadiali Q., Zhang J.C. et al. Contrast-response functions for multifocal visual evoked potentials: a test of a model relating V1 activity to multifocal visual evoked potentials activity // J. Vis. 2006. Vol. 24–6(5). P. 580–593.
16. 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. Vol. 22, N 2. P. 201–251.
17. Hood D.C., Greenstein V.C., Odel J.G. et al. Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear relationship // Arch. Ophthalmol. 2002. Vol. 120, N 12. P. 1672–1681.
18. Hood D.C., Harizman N., Kanadani F.N. et al. Retinal nerve fibre thickness measured with optical coherence tomography accurately detects confirmed glaucomatous damage // Br J Ophthalmol. 2007. Jul; 91(7) P. 905–907.
19. Hood D.C., Odel J.G., Winn B.J. The multifocal visual evoked potential // Neuroophthalmol. 2003. Vol. 23, N 4. P. 279–289.
20. Hood D.C., Thienprasiddhi P., Greenstein V.C. et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. Vol. 45, N 2. P. 492–498.
21. Hood D.C., Yu A.L., Zhang X. et al. The multifocal visual evoked potential and cone-isolating stimuli: implications // J. Vis. 2002. Vol. 2, N 2. P. 178–189.
22. Hood D.C., Zhang X., Hong J.E., Chen C.S. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording // Doc. Ophthalmol. 2002. Vol. 104, N 3. P. 303–320.
23. Horn F.K., Michelson G., Schnitzler E. Visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway under cold provocation in normals and glaucomas // J Glaucoma. 2006. Vol. 15, N 1. P. 17–22.
24. Jiang L., Zhang H., Xie J. et al. Application of multifocal visual evoked potentials in the assessment of visual dysfunction in macular diseases // Eye (Lond.) 2011. Vol. 25, N 10. P. 1302–1309.
25. Kanadani F.N., Hood D.C., Grippo T.M. et al. Structural and functional assessment of the macular region in patients with glaucoma // Br J Ophthalmol. 2006. Vol. 90, N 11. P. 1393–1397.
26. Ketter S., De Moraes C.G., Teng C.C. et al. Beta-zone parapapillary atrophy and multifocal visual evoked potentials in eyes with glaucomatous optic neuropathy // Doc. Ophthalmol. 2011. Vol. 123, N 1. P. 43–50.
27. Klistorner A., Arvind H., Nguyen T. et al. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship // Doc Ophthalmol. 2009. Vol. 118, N 2. P. 129–137.
28. Klistorner A., Chaganti J., Garrick R. et al. Magnetisation transfer ratio in optic neuritis is associated with axonal loss, but not with demyelination // Neuroimage. 2011. Vol. 56, N 1. P. 21–26.
29. Klistorner A., Garrick R., Paine M. et al. Relationship between chronic demyelination of the optic nerve and short term axonal loss // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. Vol. 83, N 3. P. 311–314.
30. Kolbe S., Bajraszewski C., Chapman C. et al. Diffusion tensor imaging of the optic radiations after optic neuritis // Hum. Brain Mapp. 2012. Vol. 33, N 9. P. 2047–2061.
31. Kolbe S., Chapman C., Nguyen T. et al. Optic nerve diffusion changes and atrophy jointly predict visual dysfunction after optic neuritis // Neuroimage. 2009. Vol. 45, N 3. P. 679–686.
32. Laron M., Cheng H., Zhang B. et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients // Mult. Scler. 2010. Vol. 16, N 4. P. 412–426.
33. Laron M., Cheng H., Zhang B. et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients // Mult Scler. 2010. Vol. 16, N 4. P. 412–426.
34. Martins A., Balachandran C., Klistorner A.I. et al. Effect of pupil size on multifocal pattern visual evoked potentials // Clin. Experiment Ophthalmol. 2003. Vol. 31, N 4. P. 354–356.

35. Moschos M.M., Georgopoulos G., Chatziralli I.P., Koutsandrea C. Multifocal VEP and OCT findings in patients with primary open angle glaucoma: A cross-sectional study // BMC Ophthalmol. 2012. Vol. 12, N 1. P. 34.
36. Nakamura M., Ishikawa K., Nagai T., Negi A. Receiver-operating characteristic analysis of multifocal VEPs to diagnose and quantify glaucomatous functional damage // Doc. Ophthalmol. 2011. Vol. 123, N 2. P. 93–108.
37. Odom J. V., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials – (2009 update) // Doc. Ophthalmol. 2010. Vol. 120, N 1. P. 111–119.
38. Pieh C., Hoffmann M.B., Bach M. The influence of defocus on multifocal visual evoked potentials // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005. Vol. 243, N 1. P. 38–42.
39. Piekarska A., Lubiński W., Gostawski W. et al. Value of mfVEP test in pituitary tumors diagnosis // Klin. Oczna. 2008. Vol. 110, N 7–9. P. 247–251.
40. Punjabi O.S., Stamper R.L., Bostrom A.G. et al. Topographic comparison of the visual function on multifocal visual evoked potentials with optic nerve structure on Heidelberg retinal tomography // Ophthalmology. 2008. Vol. 115, N 3. P. 440–446.
41. Rodarte C., Hood D.C., Yang E.B. et al. The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential // Br. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 90, N 9. P. 1132–1136.
42. Rodríguez-González N., Arévalo-Serrano J., Blanco R. Evaluation of multifocal visual evoked potentials in patients with Graves' orbitopathy and subclinical optic nerve involvement // Doc Ophthalmol. 2012. Vol. 125, N 1. P. 11–19.
43. Sample P.A., Weinreb R.N., Boynton R.M. Blue-on-yellow color perimetry // ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986. Vol. 27. P. 159.
44. Sen P., Jayaraman M., Ambika S. et al. Multifocal visual evoked potential recordings in compressive optic neuropathy secondary to pituitary adenoma // Doc. Ophthalmol. 2010. Vol. 121, N 3. P. 197–204.
45. Stiles W.S. Color vision: the approach through increment threshold sensitivity // Proc Natl Acad Sci USA. 1959. Vol. 45. P. 100–114.
46. Wolff B.E., Bearse M.A. Jr., Schneek M.E. et al. Multifocal VEP (mfVEP) reveals abnormal neuronal delays in diabetes // Doc. Ophthalmol. 2010. Vol. 121, N 3. P. 189–196.
47. Xin D., Greenstein V.C., Ritch R. et al. A comparison of functional and structural measures for identifying progression of glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2011. Vol. 52, N 1. P. 519–526.
48. Weizer J.S., Musch D.C., Niziol L.M., Khan N.W. Multifocal visual evoked potentials for early glaucoma detection // Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2012. Vol. 43, N 4. P. 335–340.
49. Zhang X., Hood D.C. Increasing the sensitivity of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) technique: incorporating information from higher order kernels using a principal component analysis method // Doc. Ophthalmol. 2004. Vol. 108, N 3. P. 211–222.

Multifocal visual evoked potentials in clinical diagnostics

I.V. Zolnikova, A.V. Chudin, I.V. Egorova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
innzolnikova@hotmail.com

With multifocal technique, multifocal visual evoked potentials (mfVEP) can be received simultaneously from a variety of visual field areas within several minutes. In recent years this method attracts much attention. mfVEP is the method to diagnose the functional visual loss, to diagnose and monitor a variety of diseases, including glaucoma, adeno-hypophyseal tumors, and retrobulbar neuritis. In combination with macular ERG or multifocal ERG this method can serve for the differential diagnostics between the diseases involving the impairment of outer and middle retinal layers (distal of ganglion cells) and the diseases of inner retinal cells (ganglion cells) and/or optic nerve damage.

Key words: electrophysiology, visual evoked potentials, automated static perimetry, glaucoma, optic neuritis, multifocal VEP, monitoring.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:99–105

Роль иммунологических факторов в патогензе эндокринной офтальмопатии

Е.С. Сорожкина, О.С. Сирмайс

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

Представлена аутоиммунная концепция природы эндокринной офтальмопатии (ЭОП), при которой в патологический процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, соединительная и жировая ткани орбиты. Установлено участие факторов, способных инициировать процессы воспаления, ремоделирования тканей и фиброза (клеточный состав, цитокины, молекулы адгезии и т.д.), а также рТТГ (рецептора тиреотропного гормона), рИПФР-1 (рецептора инсулиноподобного фактора роста-1), флавопротеина, антител к рТТГ, к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ), G2S, VACA, α -фодрину, коллагену XIII типа. Установлена роль клеточного звена иммунитета, со стороны которой задействованы моноциты, Т-лимфоциты CD4+ и CD8+, активированные макрофаги, фиброциты и фибробласты, где последние признаны клетками первичной аутоиммунной атаки при болезни Грейвса. Одну из ключевых ролей в манифестации клинических проявлений болезни Грейвса играют цитокины, продуцируемые воспалительными клетками и орбитальными фибробластами. Продолжается изучение новых механизмов и объектов исследований (оксидативный стресс, PPAR рецепторы, клатрин и др.).

Ключевые слова: орбитопатия Грейвса, эндокринная офтальмопатия, аутоиммунная офтальмопатия, тиреоид-ассоциированная болезнь глаз.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3:106–112

Эндокринная офтальмопатия — ЭОП — (аутоиммунная офтальмопатия, орбитопатия Грейвса, инфильтративная офтальмопатия, орбитопатия, тиреоидассоциированная болезнь глаз) на сегодняшний день считается генетически детерминированным самостоятельным аутоиммунным заболеванием, при котором в патологический процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, а также соединительная и жировая ткани орбиты.

Клинические проявления ЭОП возникают вследствие активного воспалительного процесса и увеличения объема мягких тканей орбиты в активной фазе за счет гиперпродукции гликозаминогликанов (ГАГ) фибробластами тканей орбиты, а также в связи с ремоделированием соединительной ткани и фиброзом в неактивной фазе [13, 29].

В течение многих лет считалось, что ЭОП связана главным образом с нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ), однако в последнее время доказана первоочередная роль изменений в различных звеньях иммунной системы. На сегодняшний день ЭОП признана самостоятельным аутоиммунным заболеванием, развивающимся по общим законам аутоиммунного процесса, но имеющим свои особенности [2].

Вопрос, почему при аутоиммунном заболевании ЩЖ в патологический процесс вовлекаются ткани орбиты, задавался уже не раз. В связи с этим выдвинута концепция перекрестного реагирования между антигенами ЩЖ и тканями орбиты. Некоторые авторы объясняют развитие ЭОП при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) тем, что антигены орбитальных тканей обладают общими эпитопами с тиреоидными антигенами [1, 14, 38]. Наиболее вероятными кандидатами в кросс-реактивные антигены являются известный рецептор тиреотропного гормона (рТТГ) и сравнительно недавно обративший на себя внимание рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (рИПФР-1). Доминантный при болезни Грейвса (БГ) аутоантиген — рТТГ — является таковым благодаря высокой степени экспрессии как на фибробластах, так и на преадипоцитах.

Рецептор ТТГ относится к семейству G-белок-сопряженных рецепторов, отличительными свойствами которых является наличие семи аминокислотных последовательностей, состоящих из 20–25 гидрофобных остатков, образующих δ -спираль, три варианта экстрацеллюлярных и интрацеллюлярных петель, соединяющихся в трансмембранном регионе,

а также N-терминальный экстрацеллюлярный конец и C-терминальный интрацеллюлярный конец [43, 54, 62]. Экспрессия рТТГ на клеточной мембране орбитальных фибробластов выявлена как у пациентов с ЭОП, так и без нее. Однако только в фибробластах больных ЭОП в сочетании с ДТЗ установлена точечная мутация в 52 кодоне рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодирующем внеклеточную часть рТТГ, что ведет к замене треонина на пролин, в результате которой происходят изменения структуры внеклеточного участка рТТГ [4, 8, 12, 26].

Важная роль отводится также антителам, стимулирующим рТТГ (АТ-рТТГ), значение которых долгое время оставалось неясным. В настоящее время установлено, что антитела к рТТГ могут либо напрямую стимулировать функцию ЩЖ, либо блокировать биологические эффекты ТТГ [2, 9]. Антитела, стимулирующие функцию ЩЖ (Thyroid stimulating antibodies, TSAb), повышают продукцию тиреоцитами цАМФ, их выработка лежит в основе патогенеза болезни Грейвса. Антитела, блокирующие рецептор ТТГ (Thyroid blocking antibodies, TBAb), предотвращают активацию рецептора ТТГ и могут иметь значение в патогенезе атрофии ЩЖ и развитии гипотиреоза у некоторых пациентов с ЭОП [44, 50].

Установлено, что почти у всех пациентов с ЭОП отмечается гиперсекреция АТ к рТТГ. У больных ЭОП на фоне ДТЗ и без нарушения функции ЩЖ выявлена прямая зависимость между уровнем АТ к рТТГ и тяжестью ЭОП [42, 63–65]. Как было отмечено, стимуляция функции ЩЖ антителами к рТТГ может оказываться либо напрямую, либо посредством блокирования биологических эффектов ТТГ [39, 44]. Следствием такой стимуляции является увеличение уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тироцитах с последующей избыточной выработкой ими тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз). Однако это не объясняет воспалительную реакцию и ремоделирование тканей в клинике болезни.

Предположение об участии в патогенезе ЭОП второго аутоантигена — рИПФР-1 — основано на следующих фактах: повышенная фракция рИПФР+ в культуре фибробластов из орбиты, кожи и ЩЖ у больных болезнью Грейвса; способность IgG, изолированного из сыворотки крови больных болезнью Грейвса, инициировать синтез гиалуроновой кислоты в рИПФР-1+ орбитальных фибробластах; эффект репликации специфических для болезни Грейвса IgG с помощью ИПФР-1, опосредованный рИПФР и исчезающий после лечения глюкокортикоидами [31, 45–47]. В ответ на специфический IgG рИПФР-1+ фибробласты синтезируют мощные хемоаттрактанты — ИЛ-16 (CD-специфический хемоаттрактант) и RANTES (хемоаттрактант для моноцитов и Т-клеток фенотипа CD4/CD45RO, выделяемый Т-клетками при активации), а также гиалуроновую кислоту (активно участвует в процессах воспаления

и ремоделирования тканей), что позволяет предположить влияние рИПФР-1 и активирующих его аутоантител на патогенез ЭОП [22, 35, 56, 58]. В настоящее время более вероятным инициатором аутоиммунного ответа все еще считается рТТГ, но, несмотря на неспецифичность рИПФР-1 для ЭОП его присутствие все же может способствовать непрерывности иммунных реакций [66].

В последние годы помимо АТ к рТТГ обнаружены и идентифицированы различные антитела, участвующие в развитии ЭОП и направленные либо только к тканям орбиты — флавопротеин (Fr), либо перекрестно реагирующие с тканями ЩЖ и орбиты: АТ к рТТГ, к рецептору инсулиноподобного фактора роста — 1 (рИПФР-1), к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ), G2S, VACA, α -фодрину, коллагену XIII типа [19, 24, 25, 28, 37, 45, 47].

ТГ — матрица для синтеза тиреоидных гормонов, представляет собой гликопротеид, состоящий из двух идентичных субъединиц с молекулярным весом по 330 кДа. Он синтезируется фолликулярными тироцитами и транспортируется в коллоид. В области апикальной мембраны тироцита происходит иодирование ТГ по тирозильным остаткам. Уровень иодирования варьирует и, по некоторым данным, в значительной мере может определять иммуногенные свойства ТГ, при этом более иодированный ТГ, вероятно, более иммуногенен [44, 51]. В небольших количествах ТГ высвобождается из ЩЖ в кровотоки, где он оказывается доступным для иммунокомпетентных клеток. Иммунореактивность ТГ подразумевает взаимодействие иммунной системы с различными его эпитопами, лишь часть из которых может иметь патогенетическое значение в развитии ЭОП [16, 44, 52].

Аналогичный феномен характерен для иммунной реакции с ТПО. ТПО экспрессируется на апикальной поверхности тироцитов, где катализирует иодирование молекулы ТГ и, кроме того, может представлять собой поверхностно-клеточный антиген, вовлекающийся в процесс комплементзависимой цитотоксичности [44]. Небольшие концентрации ТПО могут быть выявлены в системном кровотоке, при этом ее уровень и иммуногенные свойства оказываются значительно слабее, чем у ТГ. Тем не менее АТ к ТПО (АТ-ТПО) при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ встречаются чаще, чем АТ к ТГ (АТ-ТГ), и являются более чувствительным маркером именно аутоиммунной патологии.

По данным К.И. Табеевой, имеется положительная корреляция АТ к рТТГ, АТ-ТГ и в меньшей степени АТ-ТПО с активностью ЭОП по шкале балльной оценки клинической активности CAS (где выделяют активную стадию при значениях $CAS \geq 3$ и неактивную стадию), а АТ к рТТГ и АТ-ТГ также положительно коррелируют с тяжестью ЭОП по классификации NOSPECS (где выделяют легкую, умеренную, тяжелую и очень тяжелую формы офтальмопатии), что определяет их значимость в патогенезе ЭОП [7].

Несмотря на то, что аутоиммунный генез ЭОП не вызывает сомнений, четкой ясности в отношении особенностей заболевания, в том числе о ключевом механизме, играющем роль в запуске аутоиммунного процесса в тканях орбиты, не сформировалось. Неясной остается не только природа первичного аутоантигена (аутоантигенов), но даже его тканевая локализация [1, 21].

Целенаправленное изучение сдвигов в иммунной системе организма у больных ЭОП не выявило существенных изменений традиционных показателей гуморального звена (иммуноглобулины в сыворотке крови, ЦИК). Более значительные сдвиги отмечаются со стороны местного иммунитета, где уровень IgA увеличивается в 1,8–2 раза, IgG – в 3–3,5 раза, sIgA в 5–7 раз в зависимости от тяжести офтальмопатии [6].

Со стороны клеточного звена иммунитета при ЭОП оказался задействован следующий ряд клеток: моноциты, инфильтрирующие жировую ткань и мышцы глаза, активированные макрофаги, сегментоядерные нейтрофилы, клетки, несущие маркеры CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, фибробласты и фиброциты. Результаты, полученные при исследованиях периферической крови, неоднозначны. Задействованные структуры клеточного звена (CD3, CD4, CD8, CD45 – лимфоциты) характеризовались умеренностью изменений и отсутствием связи со степенью тяжести эндокринной офтальмопатии. При сравнительном анализе клеток периферической крови в группах больных аутоиммунным тиреоидитом, изолированной формой БГ и в сочетании с ЭОП выявлено, что в последнем случае, в отличие от изолированной формы, наблюдалось высокое абсолютное количество лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, CD3+, CD4+, CD16+, CD20+, CD25+–лимфоцитов. В ходе того же исследования установлено наличие прямой корреляционной связи между HLA-DR+ лимфоцитами и сывороточной концентрацией ИФН-гамма, а также АТ-рТТГ. Анализ иммунологического профиля больных БГ в сочетании с ЭОП в динамике терапии преднизолоном позволил выявить сохранение активного воспалительного процесса с преобладанием Th1 типа и аутоиммунной дисфункции [5].

Обобщая имеющиеся данные по вопросу патогенеза ЭОП, можно рассмотреть следующую цепочку событий. Наличие наследственной предрасположенности и аномальной экспрессии антигенов гистосовместимости на Т-клетках приводит к тому, что Т-супрессоры (CD8) не могут выполнять функцию контроля в отношении Т-хелперов. Происходит выживание и размножение клонов Т-хелперов (CD4), которые при определенных условиях начинают воспринимать собственные клетки тканей орбиты как чужеродные и передают о них информацию на В-лимфоциты, которые продуцируют АТ против собственных клеток. Эти АТ взаимодействуют с антигенными структурами мышц глаза, ретробульбарной клетчаткой, слезной железой. Помимо этого, лимфоциты и макрофаги, ин-

фильтрируя ткани орбиты, высвобождают цитокины, индуцирующие экспрессию молекул HLA II класса и адгезивных молекул, что также способствует развитию аутоиммунных реакций. Поврежденные клетки поглощаются макрофагами. Цитокины стимулируют пролиферацию ретробульбарных фибробластов, выработку коллагена и ГАГ, которые в соединении с белком образуют гидрофильный протеин, способный связывать воду и вызывать отек мягких тканей орбиты [1, 2].

Особенности мягких тканей орбиты. Множество исследований в настоящее время направлено на изучение фибробластов мягких тканей орбиты, признанных клетками первичной аутоиммунной атаки при БГ [21, 23, 31, 66]. К их особенностям следует отнести высокую степень фенотипической изменчивости, способность к дифференцировке в пре-адипоциты, гиперчувствительность к провоспалительным цитокинам и способность к их продукции, а также присутствие фиброцитов CD34+, дифференцированных из моноцитов костного мозга, с высокой степенью экспрессии рецепторов к ТТГ и ИПФР-1.

Фибробласты играют важную роль в процессах ремоделирования тканей и участвуют в пополнении популяции лимфоцитов и других костномозговых клеток в местах воспаления. Фибробласты, полученные из соединительной и жировой орбитальных тканей человека, отличаются от фибробластов других анатомических локализаций в части наличия поверхностных рецепторов, ганглиозидов, CD40, а также в способности синтеза и регуляции ГАГ и простагландина E2. Они демонстрируют чрезвычайно активный ответ на провоспалительные цитокины, эндотелин, CD154/CD40L и простагоиды. Особенности фенотипа орбитальных фибробластов, вероятно, могут лежать в основе предрасположенности орбиты к БГ и ЭОП [15, 30, 48, 49, 61]. При ЭОП орбитальные ткани инфильтрируются Т-лимфоцитами, избыточными количествами гиалуронана (несульфатированные ГАГ), что вызывает зачастую сильное воспаление [36]. Важным аспектом проявляемого орбитальными фибробластами фенотипа является их возможность дифференцироваться в культуре в зрелые адипоциты, чья фракция составляет в среднем 5–10% [57, 59]. Известно также, что популяция орбитальных фибробластов экспрессирует на поверхности гликопротеин Thy1 (CD90; поверхностный белок, найденный в клетках различного типа). Орбитальные фибробласты из депо соединительной или жировой ткани гетерогенны относительно поверхностной экспрессии Thy1. Имеются данные, что высокая экспрессия Thy1 в тканях орбиты является скорее следствием деструктивного процесса, и, вероятно, представляет собой реакцию адаптации к повреждению клеток [32]. И хотя функция Thy1 как рецептора еще не разгадана, функциональные результаты дифференцировки фибробластов по признаку экспрессии Thy1 тщательно исследуются. Как показывает работа Т. Smith и соавт. [57], Thy1-фибробласты легочной ткани мышей экспрессируют

ИЛ-1 α , тогда как Thyl+ фибробласты не способны к экспрессии ни ИЛ-1 α , ни ИЛ-1 β . Более того, при исследовании Thyl- и Thyl+ субпопуляций наблюдалась также различная экспрессия иммунологически компетентных молекул, таких как HLA-DR класса II. Thyl+ фибробласты способны дифференцироваться в миофибробласты под воздействием трансформирующего фактора роста 1 β (TGF-1 β), Thyl-фибробласты дифференцируются в адипоциты. Таким образом, клиническая картина может зависеть от преобладания того или иного типа клеток. Полный спектр клеточных различий Thyl субпопуляций орбитальных фибробластов остается неясным, но, возможно, речь идет об отдельных функциях двух популяций [57].

Т. Smith и соавт. изучали популяцию клеток перимизиальных фибробластов, полученных из экстраокулярных мышц (ЭОМ). Эти клетки гомогенны в части экспрессии Thyl-1 и не проявляют способности к дифференцировке в адипоциты *in vitro* в отличие от своих соединительнотканых аналогов. Авторы обнаружили, что при инкубировании культуры фибробластов соединительной ткани в среде, содержащей росиглитазон, селективный агонист ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), адипогенез наблюдается почти в половине клеток. Таким образом, выявляется связь между фенотипом фибробластов и вероятностью развития заболевания [31, 33, 57].

Известна способность фибробластов синтезировать ГАГ. В свою очередь активированные Т-лимфоциты стимулируют продукцию ГАГ фибробластами, создавая контекст для серьезного воспаления и ремоделирования тканей. При ЭОП содержание ГАГ в соединительной ткани орбиты составляет 254 мкг/г, тогда как в контроле этот показатель составляет около 150 мкг/г; наибольшие скопления ГАГ обусловлены избытком хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты [34]. Гиалуроновая кислота является наиболее крупным несulfурированным ГАГ, состоящим из нескольких тысяч повторяющихся дисахаридов. Преобладание гидрофильных дисахаридов ГАГ и отрицательно заряженных хондроитин сульфатов, способных связываться с водой в количестве, в 1000 раз превышающем их молекулярную массу, приводит к существенному увеличению объема орбитальной клетчатки и мышечной ткани с характерными клиническими проявлениями (экзофтальм) [3, 31, 41, 55].

В определении взаимосвязей между ЩЖ и экстракореодными органами-мишенями важно иметь представление о классе фиброцитов, популяции клеток, обладающих фенотипическими атрибутами, имеющими как сходства, так и различия с фибробластами. Фиброциты появляются из моноцитарной или В-клеточной линий дифференцировки костного мозга и инфильтрируют соединительные ткани в ответ на повреждение, вызывая Т-клеточную антигеноспецифическую стимуляцию. Они также участвуют в про-

цессах воспаления, ремоделирования тканей и фиброза. Синтезируя коллаген I и неся на своей поверхности молекулы CD34 (маркер ранних гематопозитических стволовых клеток) и CXCR4 (хемокиновый рецептор 4 типа, также известный как фузин/CD184), фиброциты перемещаются на периферию тканей в направлении CXCL12 (стромальный клеточный фактор 1, родственный лиганд для CXCR4) [31].

Первое в своем роде исследование, доказавшее роль фиброцитов в развитии аутоиммунного процесса, принадлежит R. Douglas и T. Smith [23]. Выявлено, что у пациентов с ЭОП уровни фиброцитов как в крови, так и в мягких тканях орбиты превышали норму более чем в 5 раз. CD34+, CDCR4+, коллаген 1+ и CD11 β + клетки, экспрессирующие рецептор к ИПФР-1, формировались из мононуклеарных клеток периферической крови в 5 раз больше у пациентов с БГ, чем у здоровых людей. Многочисленные CD34+ фиброциты присутствовали только в мягких тканях орбиты больных ЭОП, в мягких же тканях орбиты здоровых людей они не были обнаружены. Привлекает внимание способность фиброцитов экспрессировать в больших количествах рецепторы к ТТГ, что при воздействии собственно ТТГ индуцирует образование провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ИНФ- γ , чья ключевая роль в аутоиммунитете человека доказана. Инфильтрирующие ткани орбиты фиброциты экспрессировали рТТГ *in situ*, таким образом создавая субпопуляцию специфических тиреоид-ассоциированных фибробластов. По мнению исследователей, экспрессия фиброцитами таких антигенов, как рИПФР-1 и рТТГ, и накопление их в тканях орбиты позволяет предположить их участие в патогенезе ЭОП [21, 23, 31]. G. Kahaly полагает, что фиброциты, проявляющие высокую степень экспрессии рТТГ, могут «иммунизировать» последних людей с повышенным риском заболевания, что в дальнейшем приводит к формированию иммунного ответа против таких рецепторов. Таким образом, выявленная связь со стволовыми клетками костного мозга еще более проясняет картину иммунопатогенеза ЭОП [31].

Новым объектом исследований в последнее время являются PPAR рецепторы [11, 60]. Адипогенез — сложный процесс, включающий взаимодействие нескольких факторов транскрипции, в частности ядерный гормональный рецептор PPAR, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR) и являющийся центральным регулятором энергетического гомеостаза организма животных и человека. Наиболее активная его изоформа, PPAR γ , обнаруженная в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, эндотелии сосудов, толстом кишечнике и селезенке, в меньшей степени — в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре, является центральным фактором, регулирующим адипогенез и дифференцировку жировой ткани. Усиление дифференцировки фибробластов в преадипоциты, а затем в адипоциты, происходит благодаря PPAR γ -рецепторам [59, 60].

Продуцируемые воспалительными клетками и орбитальными фибробластами цитокины играют одну из ключевых ролей в манифестации клинических проявлений БГ. Считается, что цитокины провоцируют и локализуют воспалительный ответ в орбите посредством повышения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II, молекул адгезии, CD40 (член суперсемейства рецепторов ФНО-α), простагландинов и белков теплового шока. Доказано участие ИЛ-1α, ФНО-α и ИФН-γ в развитии патологических процессов в тканях орбиты при ЭОП [5, 12]. Высвобождаясь, эти цитокины побуждают фибробласты к чрезмерной секреции гидрофильных ГАГ (к тому же результату приводит участие CD40), а также способны стимулировать экспрессию иммуномодулирующих белков, включая молекулу межклеточной адгезии-1 и белки теплового шока (протеин-72). Экспрессия последних способствует распространению аутоиммунной реакции. Другой эффект этих цитокинов — усиленная пролиферация орбитальных фибробластов у пациентов с ЭОП. Этот эффект цитокинов может быть особенно выражен на более поздних стадиях болезни, когда происходит фиброз экстраокулярных мышц, который приводит к постоянной и изнурительной диплопии. Стимулируемые цитокинами Т- и В-лимфоцитов, фибробласты продуцируют регуляторные медиаторы — простагландин E2 (PGE2), CD40 лиганд (CD154), лейкорегулин, циклооксигеназу 2 (PGHS-2) и ИЛ-1β, контролируя тем самым воспалительный ответ в орбите при ЭОП [3].

Авторы нескольких работ пытались выяснить, профиль каких цитокинов, вырабатываемых Th1 или Th2-клетками (CD4+), преобладает при ЭОП. Две группы исследователей сообщили, что большинство Т-лимфоцитов производит цитокины Th1-типа (ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α), связанные с активной стадией болезни [20, 27], одна группа обнаружила наличие мРНК, кодирующей Th2-доминирующий профиль (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10), характеризовавший неактивную стадию болезни [40], в то время как еще одна группа идентифицировала цитокины обоих подтипов (ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-10) [67]. Эти данные позволяют предположить, что Т-клетки обоих подтипов могут быть представлены в мягких тканях орбиты у больных ЭОП.

Фибробласты синтезируют не только «классические» провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), но и хемокины — ИЛ-8, ИЛ-16, макрофагальный белок воспаления, RANTES (регулятор нормальной Т-клеточной экспрессии и секреции), PGHS-2 [53]. Известно, что такие цитокины, как ИФН-γ, ИЛ-1α и ФНО-α, усиливают экспрессию молекул (HLA DR, HSP 72), необходимых для распознавания антигенов, межклеточных молекул адгезии ICAM-1, которые обеспечивают привлечение Т-клеток, стимулируют продукцию простагландинов E2 — модуляторов иммунного ответа. Все эти составляющие факторы способствуют вторичному увеличению пула активирован-

ных Т-клеток и, соответственно, более длительному аутоиммунному воспалению тканей орбиты [17, 18].

Самостоятельным предметом исследований в области развития ЭОП является оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунного процесса. Исследование индикаторов оксидативного стресса в сыворотке крови больных ЭОП показало существенное увеличение уровней малондиальдегида (МДА) и снижение уровня глутатиона (ГЛТ). При этом показатели МДА тесно коррелировали со шкалой клинической активности (CAS). В то же время в группе здоровых людей выявлены обратные соотношения МДА (низкий уровень) и ГЛТ (высокий уровень). Таким образом, оксидативный/окислительный стресс, вероятно, вовлечен в патофизиологию ЭОП, а его маркеры (МДА, ГЛТ) могут быть индикаторами клинической активности болезни [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время накоплен достаточно обширный и разноплановый материал, касающийся роли иммунологических факторов в патогенезе ЭОП, признанной самостоятельным аутоиммунным заболеванием. Особенности иммунопатогенеза болезни важны для понимания механизмов ее запуска и развития, а также формирования картины закономерных каскадов аутоиммунных реакций. Общепризнанной является аутоиммунная концепция природы заболевания и участие в его развитии целого ряда факторов, способных к формированию аутоиммунного процесса в орбите (клеточные пулы, цитокины, молекулы адгезии и т.д.). Вместе с тем многие вопросы остаются неясными и малоизученными. До сих пор нет единого мнения о ключевом аутоантигене, о роли той или другой субпопуляции Т-клеток, практически не изучено значение системы комплемента, хотя указания на нее имеются. Важным и практически не затронутым аспектом является связь между особенностями иммунопатогенеза и восприимчивостью (или резистентностью) к проводимой терапии. Практически не разработаны прогностические критерии и не дана оценка целесообразности клинко-иммунологического мониторинга при ЭОП. Все эти вопросы определяют актуальность дальнейшего изучения иммунологических, патогенетических и генетических аспектов проблемы ЭОП, а также выявления связи последней с заболеваниями щитовидной железы, что в свою очередь позволит по-новому посмотреть на принципы ведения больных и предотвратит ряд тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации.

Литература

1. Абдазова Р.Б., Нугманова Л.Б., Чжен Т.Р. Эндокринная офтальмопатия: этиология, патогенез, классификация, клиника, лечение // Международный эндокринологический журнал. 2009. 6(24) <http://www.mif-ua.com/archive/article/11104>.
2. Богомазова Е.В. Современные аспекты лечения аутоиммунной офтальмопатии // Мед. новости НИКИ радиационной медицины и эндокринологии. 2003. № 3. С. 16–21.

3. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004.
4. Герасимов Г.А., Петунина Н.А., Павлова Т.Л., Трухина Л.В. Роль антител к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и прогнозе течения диффузного токсического зоба и эндокринной офтальмопатии // Пробл. эндокринологии. 2001. Т. 47, № 4. С. 38–40.
5. Гусева Е.Ю. Иммунологические особенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2009.
6. Ключко Н.А. Аутоиммунная офтальмопатия: клинико-иммунологическая и ультразвукографическая характеристика, прогноз течения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2007.
7. Табеева К.И. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии после хирургического лечения болезней Грейвса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010.
8. Родионова Т.И. Патогенез, диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии // Проблемы эндокринологии. 1997. № 6. С. 46–50.
9. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в дифференциальной диагностике токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51, № 4. С. 10–18.
10. Akarsu E., Buyukhatipoglu H., Aktaran S., Kurtul N. Effects of pulse methylprednisilone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy // Clin Endocrinol (Oxf). 2011. V. 74, N 1. P. 118–124.
11. Alevizaki M., Mantzou E., Cimponeriu A. et al. 12 Ala PPAR gamma gene polymorphism: possible modifier of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy (TAO) // Clin Endocrinol (Oxf). 2009. V. 70, N 3. P. 464–468.
12. Bahn R.S. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // J Endocrinol Invest. 2004. V. 27, N 3. P. 216–220.
13. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J. et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy // Thyroid. 2008. V. 18. P. 333–346.
14. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves ophthalmopathy // Endocrinol. Rev. 2000. V. 21, N 2. P. 168–99.
15. Cao H.J., Wang H.S., Zhang Y. et al. Activation of human orbital fibroblasts through CD40 engagement results in a dramatic induction of hyaluronan synthesis and prostaglandin endoperoxide H synthase-2 expression. Insights into potential pathogenic mechanisms of thyroid-associated ophthalmopathy // J Biol Chem. 1998. V. 273, N 45. P. 29615–29625.
16. Caturegli P., Mariotti S., Kupperts R.C. et al. Epitopes on thyroglobulin: a study of patients with thyroid disease // Autoimmunity. 1994. V. 18. P. 41–49.
17. Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. The effects of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis // Eur J Endocrinol. 2006. V. 55. P. 395–403.
18. De Bellis A., Di Martino S., Fiordelisi F. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease patients followed up for development of ophthalmopathy // J Clin Endocrinol Metab. 1998. V. 83, N 4. P. 1222–1225.
19. De Bellis A., Perrino S., Coronella C. et al. Extraocular muscle antibodies and the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease // Clinical Endocrinology. 2004. V. 60, N 6. P. 694–698.
20. DeCarli D., Elios M., Marcocci C. et al. Cytolytic T-cells with Th-1-like cytokine profile predominate in retroorbital lymphocytic infiltrates of Graves ophthalmopathy // J Clin Endocrinol Metab. 1993. V. 77. P. 1120–1124.
21. Douglas R.S., Afifyan N.F., Hwang C.J. et al. Increased Generation of Fibrocytes in Thyroid-Associated Ophthalmopathy // J Clin Endocrinol Metab. 2010. V. 95, N 1. P. 430–438.
22. Douglas R.S., Gianoukakis A.G., Kamat S., Smith T.J. Aberrant expression of the Insulin-like growth factor-1 receptor by T-cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis // J Immunol. 2007. V. 178, N 5. P. 3281–3287.
23. Douglas R.S., Smith T.J. New immune link to inflammation and scarring in Graves disease // J Clin Endocrinol Metab. 2010. V. 95. P. 430–438.
24. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H. et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies // Clin Endocrinol. (Oxf). 2004. V. 61, N 5. P. 612–618.
25. Feliciello A., Porcellini A., Ciullo I. et al. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue // Lancet. 1993. V. 342, N 8867. P. 337–338.
26. Gerding M.N., J.W.C. van der Meer., Broenink M. et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy // Clinical Endocrinology. 2000. V. 52, N 3. P. 267–271.
27. Grubeck-Loebenstein B., Trieb K., Sztankay A. et al. Retrobulbar T cells from patients with Graves' ophthalmopathy are CD8+ and specifically recognize autologous fibroblasts // J Clin Invest. 1994. V. 93. P. 2738–2743.
28. Heufelder A.E., Dutton C.M., Sarkar G. et al. Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermatopathy // Thyroid. 1993. V. 3, N 4. P. 297–300.
29. Kahaly G.J., Forster G., Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease // Thyroid. 1998. V. 8, N 5. P. 429–432.
30. Kahaly G.J., Ponto K.A., Kanitz M. et al. Clinical Relevance of Thyroid-Stimulating Immunoglobulins in Graves Ophthalmopathy // Ophthalmology. 2011. V. 118, N 11. P. 2279–2285.
31. Kahaly G.J. The thyrocyte-fibrocyte link: closing the loop in the pathogenesis of Graves' disease // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010. V. 95. P. 62–65.
32. Khoo T.K., Coenen M.J., Schiefer A.R. et al. Evidence for enhanced Thy-1 (CD90) expression in orbital fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy // Thyroid. 2008. V. 18, N 12. P. 1291–1296.
33. Koumas L., Smith T., Phippe R. Fibroblast subsets in the human orbit: Th-1+ and Th-1- subpopulation exhibit distinct phenotypes // Eur. J. Immunol. 2002. V. 32, N 2. P. 477–485.
34. Krassas G.E., Wiersinga W.M. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии // Thyroid international. 2005. N 4. P. 1–22 (34).
35. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas T. et al. Free and total insulin-like growth factor (IGF)-I, -II, and IGF binding protein-1, -2, and -3 serum levels in patients with active thyroid eye disease // J Clin Endocrinol Metab. 2003. V. 88, N 1. P. 132–135.
36. Kumar S., Iyer S., Bauer H. et al. Stimulatory Thyrotropin Receptor Antibody Enhances Hyaluronic Acid Synthesis in Graves' Orbital Fibroblasts: Inhibition by an IGF-I Receptor Blocking Antibody // J Clin Endocrinol Metab. 2012. V. 97, N 5. P. 1681–1687.
37. Ludgate M., Swillens S., Mercken L., Vassart G. Homology between thyroglobulin and acetylcholinesterase: An explanation for pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // Lancet. 1986. V. 2, N 8500. P. 219–220.
38. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. et al. Relationship between Graves ophthalmopathy and type of treatment of Graves hyperthyroidism // Thyroid. 1992. V. 2, N 2. P. 171–178.
39. Matthews D.C., Syed A.A. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease // Eur J Intern Med. 2011. V. 22, N 3. P. 213–216.
40. McLachlan S.M., Prummel M.F., Rapoport B. Cell-mediated or humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? Profiles of T-cell cytokines amplified by polymerase chain reaction from orbital tissue // J Clin Endocrinol Metab. 1994. V. 78. P. 1070–1074.
41. Metcalfe R.A., Weetman A.P. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy // Clin Endocrinol. 1994. V. 40. P. 67–72.
42. Otto E., Forster G., Kuhlemann K. et al. TSH-receptor in endocrine autoimmunity // Clin. Exp. Rheumatol. 1996. V. 14, suppl. 15. P. 77–84.
43. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C. et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor // Science. 1989. V. 246. P. 1620–1622.
44. Pinkera A., Marin'o M., Fiore E. Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике // Thyroid International. 2003. № 3. С. 3–11.
45. Pritchard J., Horst N., Cruikshank W., Smith T.J. Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts // J Immunol. 2002. V. 168, N 2. P. 942–50.

46. Pritchard J., Tsui S., Horst N. et al. Synovial fibroblasts from patients with Rheumatoid Arthritis, like fibroblasts from Graves' disease, express high levels of IL-16 when treated with Igs against Insulin-like growth factor-1 receptor // J Immunol. 2004. V. 173, N 5. P. 3564–3569.
47. Pritchard J., Horst N., Cruikshank W.W., Smith T.J. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway // J Immunol. 2003. V. 170, N 12. P. 6348–6354.
48. Ramsdell F., Seaman M.S., Clifford K.N., Fanslow W.C. CD40 ligand acts as a costimulatory signal for neonatal thymic gamma delta T cells // J Immunol. 1994. V. 152, N 5. P. 2190–2197.
49. Raychaudhuri N., Douglas R.S., Smith T.J. PGE2 induces IL6 in orbital fibroblasts through EP2 receptors and increased gene promoter activity: implications to thyroid-associated ophthalmopathy // PLoS One. 2010. V. 5, N 12. e15296.
50. Rees Smith B., McLachlan S.M., Furmaniak J. Antibodies to the thyrotropin receptor // Endocrine Rev. 1988. V. 9. P. 106–121.
51. Rose N.R., Burek C.L. Antibodies to thyroglobulin in health and disease // Appl. Biochem. Biotechnol. 2000. V. 83. P. 245–251.
52. Rose N.R., Twarog F.J., Crowle A.J. Murine thyroiditis: importance of adjuvant and mouse strain for the induction of thyroid lesions // J Immunol. 1971. V. 106. P. 698–704.
53. Sciaky D., Brazer W., Center D.M. et al. Cultured human fibroblasts express constitutive IL-16 mRNA: cytokine induction of active IL-16 protein synthesis through a caspase-3-dependent mechanism // J Immunol. 2000. V. 164. P. 3806–3814.
54. Shenker A. Protein-coupled receptor structure and function: the impact of disease causing mutations // Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabol. 1995. V. 9. P. 427–451.
55. Smith T.J., Bahn R., Gorman C., Cheaveus M. Stimulation of glycosaminoglycan accumulation by interferon gamma in cultured human retroocular fibroblasts // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1991. V. 72, N 5. P. 1169–1171.
56. Smith T.J., Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, Insulin-like growth factor-I receptor // J Clin Endocrinol Metab. 2004. V. 89, N 10. P. 5076–5080.
57. Smith T.J., Koumas L., Gagnon A. et al. Orbital Fibroblast Heterogeneity May Determine the Clinical Presentation of Thyroid-Associated Ophthalmopathy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. V. 87, N 1. P. 385–392.
58. Smith T.J. The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation // Autoimmunity. 2003. V. 36, N 6–7. P. 409–415.
59. Sorisky A., Pardasani D., Gagnon A., Smith T.J. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture // J Clin Endocrinol Metab. 1996. V. 81, N 9. P. 428–431.
60. Valyasevi R.W., Harteneck D.A., Dutton C.M., Bahn R.S. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma), and thyrotropin receptor by PPARgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts // J Clin Endocrinol Metab. 2002. V. 87, N 5. P. 2352–2358.
61. Van Steensel L., Dik W.A. The orbital fibroblast: a key player and target for therapy in graves' ophthalmopathy // Orbit. 2010. V. 29, N 4. P. 202–206.
62. Vassart G., Dumont J.E. The thyrotropin receptor and the regulation of thyroid function and growth // Endocrine Rev. 1992. V. 13. P. 596–611.
63. Wakelkamp I.M.M.J., Bakker O., Baldeschi L. et al. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients // Clin. Endocrinology. 2003. V. 58, N 3. P. 280–287.
64. Weetman A.P. Update thyroid-associated ophthalmopathy // Autoimmunity. 1992. V. 12, N 3. P. 215–222.
65. Weetman A.P. Pathogenesis overview // 7th International Symposium on Graves' Ophthalmopathy. Pisa. 2003. P. 9–10.
66. Wiersinga W.M. Autoimmunity in Graves' Ophthalmopathy: The Result of Unfortunate Marriage Between TSH receptors and IGF-1 receptors // J Clin Endocrinol Metab. 2011. V. 96, N 8. P. 2386–2394.
67. Yang D., Hiromatsu Y., Hoshino T. et al. Dominant infiltration of TH1-type CD4+ T cells at the retrobulbar space of patients with thyroid associated ophthalmopathy // Thyroid. 1999. V. 9. P. 305–310.
68. Zang S., Ponto K.A., Kahaly G.J. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity // J Clin Endocrinol Metab. 2011. V. 96, N 2. P. 320–332.

The role of Immunological Factors in Endocrine Ophthalmopathy

E.S. Sorozhkina, O.S. Sirmais

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
skai6@mail.ru

It has been currently accepted that Graves' orbitopathy (GO) has autoimmune nature, whereby extraocular muscles, connective and adipose tissues of the orbit are involved into the pathological process. Involvement of numerous factors is established, such as cellular compound, cytokines, molecules of adhesion and etc. which trigger inflammation, tissue remodeling and fibrosis. In development of GO take part TSHR (thyroid stimulating hormone receptor), IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor), flavoprotein, TRAbs (TSH receptor antibodies), antibodies to thyroglobulin, TPO (thyroid peroxidase), G2S, VACA, α -fodrin, type XIII collagen. The role of cellular components of the immune system is determined. These components include monocytes, T-lymphocytes CD4+ and CD8+, activated macrophages, fibrocytes and fibroblasts. In the case of Graves' disease, the latter are considered to be prime cells of autoimmune attack. Cytokines, produced by inflammatory cells and orbital fibroblasts, play one of the main roles in clinical manifestation of Graves' disease. Despite the fact that extensive material has been collected in the field of immunopathogenetic properties, the whole picture of the disease is not yet clear. The researchers therefore continue to investigate new mechanisms and objects (such as oxidative stress, PPAR receptors, clatrin and etc.).

Key words: Graves' orbitopathy, autoimmune ophthalmopathy, TAED (thyroid-associated eye disease).

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3:106–112