ISSN 2072-0076
РОЖ Том 6, № 4, 2013

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Клинические исследования

Экспериментально-лабораторные исследования

В помощь практическому врачу

Обзоры литературы

Информация о конференциях, выставках, курсах, конкурсах, книжных новинках

История офтальмологии

ISSN 2072-0076 Том 6, № 4, 2013

Российский офтальмологический журнал

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

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

ПИ № ФС77-29898
от 12 октября 2007 года

© Российский офтальмологический журнал

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

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

Адрес редакции: 105062 Москва, Садовая-Черногрязская 14/19, МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца,
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.

Главный редактор

В.В. Нероев

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)
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)
Тарутта Е.П. (Москва)
Чередниченко Л.П. (Ставрополь)
Чеснокова Н.Б. (Москва)
Шишкин М.М. (Москва)

Реальное Время

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.Л. Арутюнян, С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, К.М. Полякова. **Гипотензивная эффективность ингибитора карбоангидразы дорзопта при послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой** 4

Ф.А. Бахритдинова, У.Р. Каримов, А.С. Намазов. **Оценка эффективности, переносимости и безопасности нового фиксированного комбинированного препарата Бримоптик при первичной открытоугольной глаукоме** 9

И.Г. Еременко, Н.Н. Раткина. **Применение Ретиналамина в лечении прогрессирующей близорукости у детей** 13

А.А. Казарян, Т.Р. Овсепян, М.М. Шишкин. **Морфологическая характеристика макулярной зоны сетчатки у больных с сахарным диабетом II типа без диабетической ретинопатии** 17

Л.А. Катаргина, Ю.П. Шестова, Е.В. Денисова, А.В. Пенкина, Н.Н. Арестова. **Влияние экстракции постувеальных катаракт у детей на состояние задних слоев роговицы по данным конфокальной микроскопии** 24

Е.В. Маркова, В.И. Баранов, С.М. Юдина. **Иммуновоспалительные механизмы прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой** 30

В.В. Нероев, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина. **Пространственная контрастная чувствительность у пациентов с ретинопатией недоношенных** 34

В.В. Нероев, Г.И. Кричевская, О.С. Слепова, В.Э. Танковский, Н.А. Уракова. **Инфекционный статус больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки** 38

В.В. Нероев, А.Т. Ханджян, О.В. Зайцева, А.С. Склярова, А.В. Пенкина. **Динамика изменений показателей рефракции и передне-задней оси глаза после операции эписклерального пломбирования по поводу первичной регматогенной отслойки сетчатки и результаты эксимер-лазерной коррекции индуцированной аметропии** 43

Д.Г. Орлов, О.М. Владимирова, И.Н. Ерохин, М.Ф. Ломанов, С.В. Саакян, В.В. Вальский, Ю.И. Бородин. **Представление модели глаза для использования в системе дозно-анатомического планирования лучевой протонной терапии внутриглазных новообразований** 48

С.В. Саакян, Е.Н. Орлова, Е.Б. Мякошина. **Профилактика инфекционных воспалительных осложнений после хирургического и лучевого лечения внутриглазных опухолей** 55

Г.А. Федяшев, С.В. Дьяченко. **Коррекция исходного роговичного астигматизма торическими интраокулярными линзами у пациентов, оперирующихся по поводу катаракты: оценка функциональных результатов и качества жизни** 61

А.Р. Чакиева, В.А. Усенко, Д.О. Кенджаева, О.Я. Счастливый. **Роль комплексной озонотерапии в стабилизации метаболических нарушений при высокой близорукости** 64

Ю.А. Шустеров, Е.В. Елисеева, Д.Г. Магзумова, Е.В. Дешко, С.Х. Тлеубекова. **Результаты применения гипербарической оксигенации при офтальмопатологии** 66

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Г. Куликова, О.С. Слепова, Е.А. Миронкова, П.В. Макаров, А.Э. Кугушева, Л.А. Ковалева. **Роль (суб)популяционного дисбаланса лимфоцитов крови в развитии системной органоспецифической сенсибилизации при воспалительной и посттравматической патологии глаз** 71

А.В. Семчишен, В.А. Семчишен. **Контролируемое изменение формы передней поверхности роговицы при абляции вне оптической зоны излучением полноапертурного ArF-эксимерного лазера с гауссовым пучком** 76

О.В. Синяченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко. **Адсорбционно-реологические свойства слезы при воспалительных офтальмопатиях** 84

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, С.А. Дубровская. **Успешное лечение послеоперационного макулярного отека при осложненной артифакии** 88

С.Ю. Казанова, В.В. Страхов. **Сравнительная оценка качества лечения первичной открытоугольной глаукомы** ... 92

А.Э. Ким, М.А. Захарова, Ф.М. Хуламханова, Н.В. Усачева, М.Г. Катаев. **Блефаропластика *in toto* при травматической аблефарии. Клинический случай** 96

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

И.Б. Алексеев, С.А. Кочергин, И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева. **К вопросу о роли окислительного стресса в патогенезе диабетической ретинопатии при сахарном диабете II типа** 99

М.Е. Иванова, М.В. Тихонович, И.В. Зольникова. **Современные способы генетического лечения дистрофий сетчатки** 103

ИСТОРИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

К 85-летию со дня рождения профессора Александра Андреевича Яковлева (1928–2005) 111

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

L.L. Arutyunyan, S.I. Anisimov, S.U. Anisimova, K.M. Polyakova. **The Hypotensive Effect of Dorzopt in the Treatment of Postoperative Eye Hypertension in Patients with Cataract and Primary Open Angle Glaucoma** 4

F.A. Bakhritdinova, U.R. Karimov, A.S. Namazov. **Evaluating the Efficacy, Tolerability and Safety of the New Fixed Combined Drug Brimoptic in Patients with Primary Open Angle Glaucoma** 9

I.G. Eremenko, N.N. Ratkina. **Retinalamin in the Treatment of Progressing Myopia in Children** 13

A.A. Kazaryan, T.R. Ovsepyan, M.M. Shishkin. **The Morphology of the Macula in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Diabetic Retinopathy** 17

L.A. Katargina, U.P. Shestova, E.V. Denisova, A.V. Penkina, N.N. Arestova. **The Impact of Postuveal Cataract Extraction in Children on the State of Posterior Corneal Layers as Evidenced by Confocal Microscopy** 24

E.V. Markova, V.I. Baranov, S.M. Yudina. **The Immune Inflammatory Progressing Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Patients with Pseudoexfoliation Glaucoma** 30

V.V. Neroev, L.V. Kogoleva, L.A. Katargina. **Spatial Contrast Sensitivity of Patients with Retinopathy of Prematurity** 34

V.V. Neroev, G.I. Krichevskaya, O.S. Slepova, V.E. Tankovsky, N.A. Urakova. **The infectious Status of Patients with Inflammatory Retinal Vein Occlusions** 38

V.V. Neroev, A.T. Khandzhan, O.V. Zaytseva, A.S. Sklyarova, A.V. Penkina. **The Change in Refraction Parameters and Anterioposterior Eye Axis after Episcleral Buckling Surgery of Regmatogenous Retinal Detachment and the Results of Eximer Laser Correction of Induced Ametropi** 43

D.G. Orlov, O.M. Vladimirova, I.N. Erokhin, M.F. Lomanov, S.V. Saakyan, V.V. Valsky, Yu.I. Borodin. **Presenting an Eye Model for the Application in Dosage and Anatomic Planning for Proton Therapy of Intraocular Tumors** 48

S.V. Saakyan, E.N. Orlova, E.B. Myakoshina. **Prophylactics of Infectious Inflammatory Complications after Surgical and Radiation Treatment of Intraocular Tumors** 55

G.A. Fedyashev, S.V. Dyachenko. **Correction of Initial Corneal Astigmatism Using Toric Intraocular Lenses in Patients during Cataract Surgery: an Assessment of Functional Outcome and Quality of Life** 61

A.R. Chakieva, V.A. Usenko, D.O. Kendzhaeva, O.Ya. Schastlivy. **The Role of Combined Ozone Therapy in the Stabilization of Metabolic Disorders in High Myopia** 64

Yu.A. Shusterov, E.V. Eliseeva, D.G. Magzumova, E.V. Deshko, S.H. Tleubekova. **Results of Hyperbaric Oxygenation in Eye Pathology** 66

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

I.G. Kulikova, O.S. Slepova, E.A. Mironkova, P.V. Makarov, A.E. Kugusheva, L.A. Kovaleva. **The Role of (sub)Populational Imbalance of Blood Lymphocytes in the Development of Systemic Organ-Specific Sensitization in Inflammatory and Posttraumatic Eye Diseases** 71

A.V. Semchishen, V.A. Semchishen. **Controlled Cornea Shaping Using Full Area Ablation outside of the optical zone by ArF Excimer Laser with Gaussian Beam** 76

O.V. Syniachenko, A.K. Pavliuchenko, L.V. Lukashenko. **Adsorptive Rheological Properties of the Tear in Inflammatory Ophthalmopathy** 84

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, S.A. Dubrovskaya. **Successful Treatment of Postoperative Macular Edema in Complicated Pseudophakia** 88

S.Y. Kazanova, V.V. Strakhov. **A comparative Evaluation of Treatment Quality in Primary Open-Angle Glaucoma** 92

A.E. Kim, M.A. Zakharova, F.M. Khulamkhanova, N.V. Usacheva, M.G. Kataev. **Blepharoplasty *in toto* for Traumatic Ablepharia. A Clinical Case** 96

REVIEWS

A.B. Alexeev, S.A. Kochergin, I.V. Vorobjeva, L.G. Mikhaleva. **On the Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus** 99

M.E. Ivanova, M.V. Tikhonovich, I.V. Zolnikova. **Modern Approaches to Gene Therapy of Retinal Dystrophies** 103

HISTORY OF OPHTHALMOLOGY

The 85th anniversary of Professor Alexander Andreevich Yakovlev 111

Гипотензивная эффективность ингибитора карбоангидразы дорзопта при послеоперационной офтальмогипертензии у пациентов с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой

Л.Л. Арутюнян, С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, К.М. Полякова

Глазной центр «Восток – Прозрение», Москва

Проведена оценка гипотензивной эффективности ингибитора карбоангидразы дорзоламида (Дорзопт, Rompharm Company) в медикаментозной терапии офтальмогипертензии после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) и комбинированной хирургии катаракты и глаукомы в раннем послеоперационном периоде. Обследовано 78 пациентов (81 глаз) с послеоперационной офтальмогипертензией, из них 55 пациентов (58 глаз) — после хирургии катаракты — составили 1-ю группу, 23 пациента (23 глаза) — после комбинированной хирургии катаракты с антиглаукоматозным компонентом — 2-ю группу. Всем пациентам проводилась ФЭК с фемтолазерным сопровождением. Пациентам с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой в комбинации с ФЭК была проведена классическая непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ). Пациентам обеих групп назначена медикаментозная монотерапия офтальмогипертензии в виде инстилляций дорзопта (Rompharm Company). В результате медикаментозной терапии дорзоптом снижение ВГД до толерантных значений, в среднем до 15,7 ± 2,6 мм рт. ст., в 1-й группе наступило на 3-и сутки у 45 пациентов (45 глаз) (77,6 %); умеренно повышенным, до 22,6 ± 1,8 мм рт. ст., ВГД было у 10 человек (13 глаз) (22,4 %). На 7-е сутки у всех пациентов ВГД было нормализованным и составило 14,6 ± 2,7 мм рт. ст. Во 2-й группе на 3-и сутки нормализация офтальмотонуса дорзоптом, в среднем до 14,2 ± 2,1 мм рт. ст., отмечена у 9 человек (39,1 %); у 14 пациентов (60,9 %) ВГД оставалось умеренно повышенным и составило 24,7 ± 1,8 мм рт. ст. На 7-е сутки ВГД было нормализованным и составило 15,0 ± 1,3 мм рт. ст. у 20 пациентов (87 %). Нормализация ВГД у 3 пациентов наступила на 9-е сутки после хирургии. Дорзопт можно рекомендовать как для комплексной медикаментозной подготовки, так и профилактики послеоперационной офтальмогипертензии после проведения ФЭК и комбинированной хирургии — ФЭК с НГСЭ.

Ключевые слова: дорзопт, внутриглазное давление, глаукома, катаракта.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:4–8

Патогенез офтальмогипертензии после экстракции катаракты. Глаукома и катаракта — основные глазные патологии любого офтальмохирургического учреждения. Их широкая распространенность и отрицательное влияние на функции глаза обусловливают актуальность и социальную значимость проблем, связанных с этими заболеваниями [2]. Внутриглазные операции нередко вызывают ощутимые нарушения гидро- и гемодинамики, образуя новые анатомические взаимоотношения в глазу. А.П. Нестеров выделил в послеоперационном периоде комплекс реакций, названный им «реактивным синдромом» [5]. Часто используемый в клинике термин «реактивная гипертензия», введенный А.Я. Самойловым в 1926 г. [7], отражает только часть реактивного синдрома, проявляющегося на

© Л.Л. Арутюнян, С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, К.М. Полякова
Глазной центр «Восток – Прозрение», Москва

1–2-й день после операции и являющегося одним из часто встречающихся ранних послеоперационных осложнений при экстракции катаракты.

Подъем ВГД, как правило, развивается и достигает максимума через 6–8 ч после операции, затем давление постепенно снижается. При этом уровень офтальмотонуса превышает базовый в среднем на 4–8 мм рт. ст., однако при отсутствии профилактической терапии у 55 % больных ВГД превышает 25 мм рт. ст. Этот феномен в своей основе имеет механическую трабекулярную ретенцию камерной влаги. Препятствием для нормального пассажа влаги является обтурация дренажной зоны гранулами пигмента, белковыми элементами, хрусталиковыми массами, эритроцитами, продуктами послеоперационного воспаления. Нарушение оттока связано также с отеком трабекулярной ткани, увеличенным содержанием во влаге белка. Существенную роль в ранней гипертензии играют вискоэластичные препараты, которые не метаболизируются в передней камере, а эвакуируются через дренажные пути. Считается, что обусловленный ими подъем давления начинается через 2–4 ч по завершении операции и продолжается около 24 ч, когда препарат покидает переднюю камеру.

P. Sandu и соавт. оценили частоту повышенного ВГД в первые (1–3 день) постоперационные дни для группы пациентов, подвергшихся стандартной факоэмульсификации катаракты (ФЭК) [13]. ВГД было измерено до и после операции у 356 пациентов, у 21 (6 %) отмечался ранний подъем ВГД. В 51 % случаев за подъем ВГД был ответствен вискоэластик. Результаты показывают, что в большинстве случаев подъем ВГД является транзиторным, нормализуется самостоятельно или при помощи блокаторов и ингибиторов карбоангидразы. Частота подъема ВГД после операции выше при сочетании глаукомы и катаракты [13].

Проблема повышения ВГД привлекает особое внимание при энергетической хирургии хрусталика ввиду возможности отрицательного действия акустической волны, формирующейся в зоне операции, на чувствительные зоны глаза — корень радужки, трабекулу и цилиарное тело. Установлено, что ультразвук опасен для тканей переднего отрезка глаза. Поэтому современная техника ультразвуковой ФЭК направлена на минимизацию времени работы и экспозиции ультразвука путем комбинированного использования ультразвука с предварительным нарезанием или расколом хрусталика.

ФЭК на глазах с оперированной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) является еще более серьезной проблемой современной офтальмологии. Глаукомные глаза характеризуются наличием узкого зрачка, задних плоских синехий, псевдоэксфолиативного синдрома, слабостью цинновых связок с подвывихом хрусталика. Поэтому ФЭК на таких глазах дает больше осложнений [6]. По данным З.Б. Бекботовой, в патогенезе внутриглазной гипертензии участвуют две протеоиммунные системы: калликреин-кининовая и ренин-ангиотензиновая. Повышенная активность калликреина и низкая ангиотензин-превращающего фермента в слезе у больных глаукомой — прогностически неблагоприятный признак развития интра- и послеоперационных осложнений и цилиохориоидальной отслойки [3]. Использование новой техники фемтолазерной операции позволяет свести к минимуму угрозу тяжелой послеоперационной гипертензии даже в случае особо трудных для хирургии малых разрезов [1].

Профилактика и лечение гипертензии. По данным J. Lindsey и R. Weinreb, медикаментозная активация увеосклерального оттока под влиянием латанопроста позволяет снизить риск развития офтальмогипертензии после хирургического лечения в 3 раза. Авторы рекомендуют применение латанопроста в раннем послеоперационном периоде для профилактики глазной гипертензии, что особенно актуально у больных глаукомой, когда резкое повышение ВГД после экстракции катаракты может усугубить течение глаукоматозного процесса [10].

Однако, по данным других авторов, применение латанопроста за 2 ч до ФЭК и имплантации ИОЛ не привело к статистически существенному снижению ВГД в первые 24 ч после хирургии, в отличие от внутрикамерного введения ацетилхолина [9].

G. Rainer и соавт. установили, что комбинация дорзоламида с тимололом предотвратила постоперационное увеличение ВГД до 30 мм или выше [12].

По данным G. Gerodimos и соавт., профилактическое лечение 0,2 % бримонидином тартрата 2 раза в день в течение 2 дней эффективно снижает ВГД в течение первых 24 ч после удаления катаракты [8]. Но есть и противоположное мнение: бримонидин не в состоянии понизить ВГД, наблюдаемое после хирургии катаракты малым разрезом [11].

По данным Л.В. Михайловой и И. Афеидуловой, использование дорзоламида перед экстракцией катаракты создает оптимальные условия для последующей имплантации ИОЛ [4]. У пациентов с нормальными гидродинамическими показателями истинное ВГД при этом уменьшается на 11,2 %. Дорзоламид при местном применении вызывает снижение секреции внутриглазной жидкости в 4 раза больше, чем при использовании ингибиторов карбоангидразы внутрь, при этом отсутствуют их системные воздействия.

Таким образом, для предотвращения послеоперационной офтальмогипертензии усилия офтальмохирургов могут быть направлены как на снижение травматичности вмешательства за счет совершенствования техники хирургии, так и на выявление больных группы риска послеоперационной гипертензии и проведение превентивной гипотензивной терапии.

ЦЕЛЬ исследования — оценка гипотензивной эффективности применения ингибитора карбоангидразы дорзоламида (Дорзопт, Rompharm Company)

в медикаментозной терапии офтальмогипертензии в раннем послеоперационном периоде после ФЭК и комбинированной хирургии катаракты и глаукомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных медицинских карт пациентов после ФЭК и комбинированной хирургии — ФЭК с антиглаукоматозным компонентом. В обследование были включены только пациенты с послеоперационной офтальмогипертензией. Измерение ВГД проводили на пневмотонометре с определением P_0 и P_C на 1-е сутки после хирургии. У всех пациентов, которые были включены в дальнейшее динамическое наблюдение, давление было выше 21 мм рт. ст. В динамике было обследовано 78 пациентов (81 глаз) в возрасте от 58 до 89 лет (74 ± 7,9 года). 1-ю группу составили 55 пациентов (58 глаз) после ФЭК, из них 39 женщин, 16 мужчин. 2-ю группу составили 23 пациента (23 глаза) после комбинированной ФЭК с антиглаукоматозной хирургией, из них 13 женщин, 10 мужчин. Пациентам обеих групп назначена медикаментозная монотерапия офтальмогипертензии в виде инстилляций дорзопта. В зависимости от уровня офтальмотонуса частота инстилляций дорзопта варьировала от 2 до 3 раз в день.

Всем пациентам для определения и уточнения диагноза, показаний и противопоказаний к операции, оценки клинико-функционального состояния проводилось тщательное пред- и послеоперационное обследование, которое включало традиционные и специальные методы (визометрия, офтальмометрия, периметрия, пневмотонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, кератотопография, пахиметрия, ультразвуковое А-, В-сканирование, оптическая когерентная томография сетчатки). Из сопутствующей офтальмопатологии отмечали аметропию в пределах 3 дптр, из соматических заболеваний — гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, остеохондроз. При наличии иной сопутствующей офтальмопатологии и общесоматических заболеваний больные в исследование не включались. Всем пациентам проводилась ФЭК с фемтолазерным сопровождением. Фемтолазерный этап включал в себя выполнение капсулорексиса диаметром 5,0–5,2 мм и фрагментацию ядра на 6–8 фрагментов. После этого проводилась стандартная ФЭК. Пациентам с катарактой и ПОУГ в комбинации с ФЭК была проведена классическая непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ). Всем пациентам имплантированы гибкие ИОЛ через основной тоннельный темпоральный разрез 2,5 мм по инжекторной технологии с использованием вискоэластика.

Статистическую обработку данных проводили с применением методов параметрической и непараметрической статистики. При этом рассчитывали среднее значение, медиану, процентили (25-й и 75-й), достоверность различий по Крускалу — Уоллису, а также проводили корреляционный анализ по Спирмену (коэффициент ранговой корреляции R) (программный пакет Statistica 10.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ретроспективном анализе амбулаторных карт у большинства пациентов 1-й группы (44 глаза, 75,9 %) при поступлении ВГД было в пределах нормы и определялось от 11,7 до 21 мм рт. ст. В 12 случаях (20,7 %) ВГД было умеренно повышенным (от 21,8 до 25,4 мм рт. ст.) и у 2 пациентов (3,4 %) — высоким (31,5 и 32,3 мм рт. ст.) на фоне набухания хрусталика. Во 2-й группе ВГД было нормализованным только у 39,1 % (9 глаз) и составило в среднем 17,7 мм рт. ст. (от 15,7 до 20,5 мм рт. ст.). В 26 % случаев (6 глаз) давление было умеренно повышенным и составило 24,6 мм рт. ст. (от 22,8 до 25,6 мм рт. ст.) и у 34,9% (8 глаз) — высоким (от 31,3 до 48,8 мм рт. ст.). Все пациенты 2-й группы находились на гипотензивной терапии (рис. 1).

Осмотр больных проводили на 1, 3 и 7-е сутки после хирургии. Как было отмечено выше, у всех пациентов была выявлена послеоперационная офтальмогипертензия и проведено дальнейшее динамическое наблюдение.

В 1-й группе умеренная гипертензия, до 26 мм рт. ст. (в среднем 23,2 ± 2,46 мм рт. ст.), на 1-е сутки выявлена у 15 пациентов (26,2 %). У остальных больных (43 глаза, 73,8 %) ВГД было повышенным и в среднем составило 35,5 ± 9,41 мм рт. ст. У пациентов этой группы отсутствовала прямая статистически значимая зависимость между значением ВГД до операции и послеоперационной офтальмогипертензией. Коэффициент корреляции по Спирмену составил 0,2.

Во 2-й группе умеренная послеоперационная гипертензия (в среднем 24,1 ± 1,93 мм рт. ст.) обнаружена у 7 человек (30,4 %). Высокое ВГД, в среднем

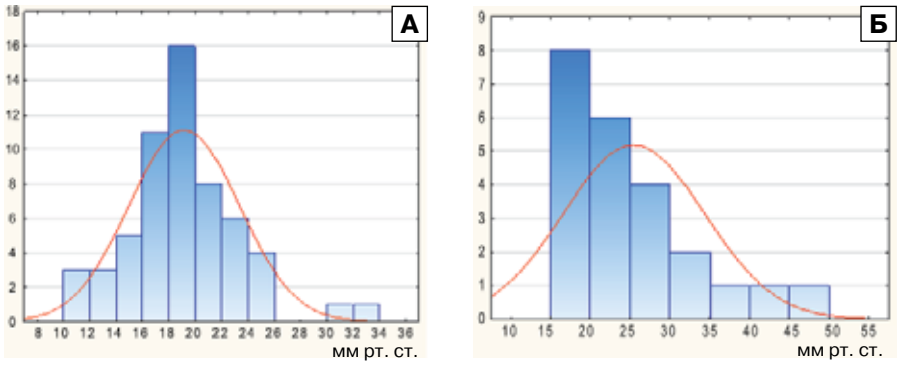


Рис. 1. Диаграмма распределения ВГД в 1-й группе до ФЭК (А) и во 2-й группе до ФЭК (Б) с НГСЭ.

39,7 ± 7,15 мм рт. ст., отмечено у 16 пациентов (69,6 %). У пациентов этой группы наблюдалась прямая статистически значимая зависимость между значением ВГД до операции и послеоперационной офтальмогипертензией. Коэффициент корреляции по Спирмену составил 0,5 ($p < 0,05$).

Пациентам обеих групп с умеренной гипертензией в оперируемый глаз назначена гипотензивная терапия дорзоптом с частотой инстилляций 2 раза в день. Пациенты с высоким ВГД получали дорзопт с частотой инстилляций 3 раза в день.

В 1-й группе снижение ВГД до толерантных значений в результате медикаментозной терапии дорзоптом наступило на 3-и сутки у 45 пациентов (45 глаз) (77,6%) и в среднем составило 15,7 ± 2,6 мм рт. ст. (от 8,8 до 20,3 мм рт. ст.). Умеренно повышенным давление было у 10 человек (13 глаз) (22,4 %) и в среднем составило 22,6 ± 1,8 мм рт. ст. (от 21,4 до 26 мм рт. ст.). На 7-е сутки у всех пациентов ВГД было нормализованным и составило 14,6 ± 2,7 мм рт. ст. (рис. 2).

Во 2-й группе на 3-и сутки нормализация офтальмотонуса дорзоптом наступила у 9 человек (39,1 %), и ВГД составило в среднем 14,2 ± 2,1 мм рт. ст. (от 12,1 до 17,6 мм рт. ст.). У 14 пациентов (60,9 %) ВГД оставалось умеренно повышенным и составило 24,7 ± 1,8 мм рт. ст. (от 22,1 до 27,8 мм рт. ст.). На 7-е сутки у 20 пациентов (87 %) ВГД было нормализованным и составило 15,0 ± 1,3 мм рт. ст., и только у 3 пациентов давление оставалось умеренно повышенным и варьировало от 23,6 до 25,7 мм рт. ст. (рис. 2). Нормализация ВГД у этих пациентов наступила на 9-е сутки после хирургии. При проведении УБМ-диагностики у них наблюдалась реакция сосудистой оболочки в виде диффузного утолщения, более выраженного в зоне операции, которая выявлялась уже через сутки после хирургического вмешательства. У данной категории больных исходные значения ВГД также были высокими.

Использование вискоэластиков и воспалительную реакцию на операционную травму можно рассматривать как стресс-пробу на устойчивость дренажного аппарата глаза. У больных с ограниченным функциональным резервом дренажной системы возможна декомпенсация ВГД в операционном и послеоперационном периодах, что требует специальных методов коррекции. Как показало наше исследование, одним из адекватных методов коррекции является назначение инстилляций дорзопта в послеоперационном периоде при повышенном офтальмотонусе как после ФЭК, так и после комбинированной ФЭК с НГСЭ.

Офтальмогипертензия является одним из факторов, приводящих к появлению астигматизма в послеоперационном периоде. В результате повышения ВГД образуются микрофильтрации внутриглазной жидкости и, как следствие, деформации в зоне оперативного вмешательства с последующим формированием рубца путем вторичного натяжения. Мы получили статистически значимую корреляцию послеоперационной офтальмогипертензии со сферическим эквивалентом (рис. 3). Это также подтверждает необходимость своевременной и адекватной коррекции ВГД после хирургии.

Нами отмечено уменьшение выраженности реактивного отека роговицы после ФЭК у пациентов, применявших дорзопт, что связано со снижением регидратации роговицы за счет действия дорзопта на эндотелий. Таким образом, применение дорзопта приводит не только к стойкому и выраженному снижению ВГД, но также способствует уменьшению отека роговицы в раннем послеоперационном периоде.

По результатам опроса всех пациентов, применявших дорзопт, выявлено, что местные и общие побочные эффекты (зуд, жжение, покраснение глаз, затуманивание зрения) отмечались только у 4 больных (13,4 %) и носили кратковременный

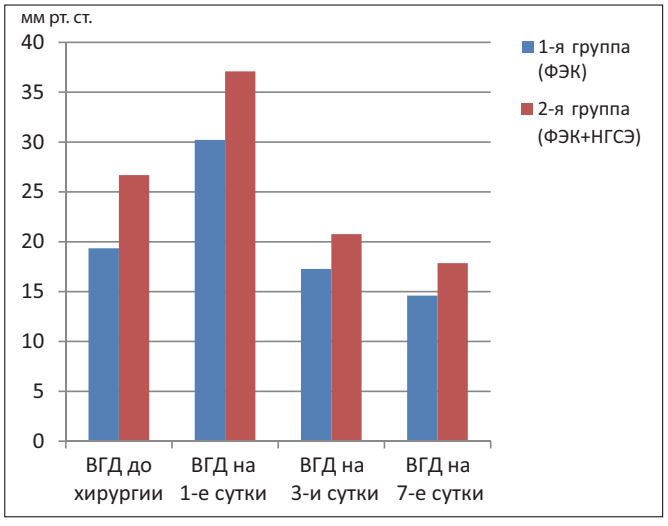


Рис. 2. ВГД в 1-й и 2-й группах до и после хирургии.

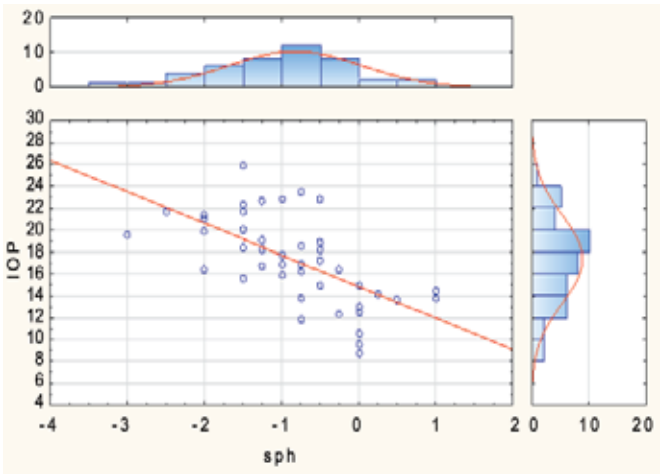


Рис. 3. Корреляционные взаимоотношения между ВГД после ФЭК и сферическим эквивалентом рефракции.

характер. Субъективно пациенты отмечают хорошую переносимость препарата и отсутствие системных побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

Дорзопт является высокоэффективным гипотензивным препаратом, способным адекватно снижать офтальмотонус.

Дорзопт можно рекомендовать для комплексной медикаментозной подготовки и профилактики послеоперационной офтальмогипертензии после проведения ФЭК и комбинированной хирургии — ФЭК с непроникающей глубокой склерэктомией.

Дорзопт способствует уменьшению отека роговицы, что позволяет быстрее восстановить высокие зрительные функции и сократить сроки реабилитации пациентов.

Литература

1. *Андреев Ю.В.* Внутриглазное давление после экстракции катаракты ND:YAG-лазером с длиной волны 1,44 мкм // Вестн. офтальмологии. 2003. № 3. С. 18–22.
2. *Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Загребельная Л.В.* Результаты комбинированной факоэмульсификации катаракты, непроникающей глубокой склерэктомии и выбор интраокулярной линзы у больных глаукомой // Глаукома: проблемы и решения: Сб. науч. ст. М. 2004. С. 343–348.
3. *Бекботова З.Б.* Клинико-биохимические аспекты патогенеза острой внутриглазной гипертензии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М. 2003. 22 с.
4. *Михайлова Л.В., Афеидулова И.С.* Применение азопта с целью предоперационной подготовки пациентов в хирургии катаракты // Клин. офтальмология. 2002. № 4. С. 176–178.
5. *Нестеров А.П.* Глаукома. М.: Медицина, 1995. 256 с.
6. *Олин В.В.* Показатели гидродинамики после факоэмульсификации катаракты на глазах с оперированной открытоугольной глаукомой // Офтальмология на рубеже веков. СПб. 2001. С. 203–204.
7. *Самойлов А.Я.* Реактивная гипертензия глаза. М., 1926. 84 с.
8. *Gerodimos G., Pharmakakis N.M., Katsimpris J.M.* The effect of brimonidine on postoperative hypertonia after an extracapsular cataract extraction // J. Fr. Ophthalmol. 2003. V. 26. N 4. P. 369–374.
9. *Lai J.S., Chua J.K., Loo A. et al.* Effect of intracameral acetylcholine on latanoprost in preventing ocular hypertension after phacoemulsification and intraocular lens implantation // J. Cataract Refract. Surg. 2001. V. 27. N 5. P. 700–705.
10. *Lindsey J.D., Weinreb R.N.* Identification of the mouse uveoscleral outflow pathway using fluorescent dextran // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. V. 43. N 7. P. 2201–2205.
11. *Rainer G., Menapace R., Findl O. et al.* Effect of topical brimonidine on intraocular pressure after small incision cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. 2001. V. 27. N 8. P. 1227–1231.
12. *Rainer G., Menapace R., Findl O. et al.* Intraindividual comparison of the effects of a fixed dorzolamide-timolol combination and latanoprost on intraocular pressure after small incision cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. 2001. V. 27. N 5. P. 706–710.
13. *Sandu P., Stefaniu I., Zamfir C.* Premature elevated intraocular pressure after cataract surgery // Oftalmologia. 2001. V. 54. N 4. P. 61–64.

The Hypotensive Effect of Dorzopt in the Treatment of Postoperative Eye Hypertension in Patients with Cataract and Primary Open Angle Glaucoma

L.L. Arutyunyan, S.I. Anisimov, S.U. Anisimova, K.M. Polyakova

Vostok – Prozrenie Eye Center, Moscow, Russia
luslev@yandex.ru

The paper evaluates the hypotensive effect of a carbonic anhydrase inhibitor, Dorzopt, in medication therapy of eye hypertension after cataract phacoemulsification and combined cataract and glaucoma surgery in early postoperation period. 78 patients (81 eyes) with eye hypertension were examined. Of these, 55 patients (58 eyes), had cataract surgery (group 1), while the remaining 23 patients (23 eyes) underwent combined cataract and glaucoma surgery. All patients received femtolaser-assisted cataract phacoemulsification. Additionally, patients with cataract and primary open angle glaucoma (POAG) underwent classic non-perforating deep sclerectomy. Patients of both groups received monotherapeutic Dorzopt instillations to reduce hypertension. In group I IOP dropped to a tolerant level (15.7 ± 2.6 mm Hg averagely) on the third day of treatment in 45 cases (77.6 %). In 13 eyes (22.4 %), IOP remained moderately increased (22.6±1.8 mm Hg averagely). On the seventh day, IOP returned to normal (14.6 ± 2.7 mm Hg) in all patients. In group 2, the third day saw the return of IOP to a normal level (ave. 14.2 ± 2.1 mm Hg) in 9 patients (39.1 %). In 14 cases (60.9 %), IOP remained moderately increased (24.7 ± 1.8 mm Hg). On the seventh day IOP returned to normal (15.0 ± 1.3 mm Hg) in 20 cases (87 %). It can thus be concluded that Dorzopt may be recommended for prophylactics of postoperative eye hypertension after cataract phacoemulsification and combined phacoemulsification with non-penetrating deep sclerectomy.

Key words: Dorzopt, intraocular pressure, glaucoma, cataract.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:4–8

Оценка эффективности, переносимости и безопасности нового фиксированного комбинированного препарата Бримоптик при первичной открытоугольной глаукоме

Ф.А. Бахритдинова, У.Р. Каримов, А.С. Намазов

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

В работе изложены результаты исследования эффективности, переносимости и безопасности комбинированного препарата Бримоптик (фиксированная комбинация тимолола 0,5 % + бримонидина 0,2 %) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией. Выявлено, что Бримоптик эффективно и быстро снижает офтальмотонус до 35 % от исходного. У 92 % исследуемых пациентов достигнуто «целевое давление». Желаемый гипотензивный эффект сохраняется до 6 месяцев. 79 % пациентов оценили препарат как комфортный для применения. Частота системных и местных реакций, а также побочных эффектов достигает 11,5 %. Препарат рекомендуется применять для кратковременной терапии у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией, после достижения «давления цели» пациентов рекомендуется перевести на более стабильную комбинацию.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, комбинированная терапия глаукомы, первичная открытоугольная глаукома, бримонидин.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:9–12

В мире насчитывается около 66 млн больных глаукомой; динамика прироста населения свидетельствует о том, что к 2020 году их количество возрастет до 79,6 млн, к 2030 году — удвоится. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2006 г.), глаукома является одной из основных причин слепоты и слабовидения (12 %), уступая по данному показателю лишь катаракте (47 %). Количество больных первичной глаукомой, ослепших на оба глаза, достигло 4,5 млн человек, что послужило поводом для включения данной патологии в список приоритетных глазных заболеваний ВОЗ [12].

Несмотря на появление большого арсенала современных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы, проблема остается актуальной. Определяющее значение в лечении ПОУГ занимает местная медикаментозная гипотензивная терапия [5–7, 15, 16]. По литературным данным, в 40–60 % случаев при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) применяют комбинированную терапию [3, 4, 8, 11]. Большинство офтальмологов приходят к выводу о целесообразности назначения фиксированных комбинаций, так как их применение облегчает соблюдение режима терапии и повышает качество жизни пациентов с ПОУГ. При этом побочные эффекты фиксированных препаратов, в сравнении с действием нефиксированных, минимальны [3, 4, 10]. На сегодняшний день на офтальмофармакологическом рынке Узбекистана представлен значительный спектр фиксированных комбинированных препаратов с различным механизмом снижения внутриглазного давления (ВГД). Достижением в медикаментозном лечении глаукомы является разработка и усовершенствование нового поколения гипотензивных препаратов группы альфа-агонистов [13, 14].

Новый гипотензивный препарат Бримонидин, известный под названием Альфаган (Allergan) и являющийся представителем второго поколения альфа-агонистов с селективным действием, еще недостаточно широко применяется в офтальмологии постсоветского пространства. По данным авторов, бримонидин имеет

© Ф.А. Бахритдинова, У.Р. Каримов, А.С. Намазов
Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

двойное кольцо quinoxaline, чем объясняется его селективность. Среднее снижение ВГД через 2 часа после закапывания составляет 26 % от исходного [9, 14]. Механизм действия препарата заключается в ограничении продукции камерной влаги за счет активации альфа-аденорецепторов цилиарного тела и одновременном усилении увеосклерального оттока. Исследования на животных выявили кроме гипотензивного также и нейропротекторное действие препарата, что авторы объясняют увеличением нейроносохраняющего фактора RBFGF (Retinal Basic Fibroblast Growth Factor) при воздействии бримонидина на сетчатку [9, 14]. Бримонидин возник как препарат первой линии, снижающий ВГД сравнимо с тимололом. Поскольку период полувыведения препарата составляет 3 часа, его применяют в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Одной из известных фиксированных комбинаций является препарат Комбиган (Allergan, бримонидин тартрат 0,2 % и тимолол малеат 0,5 %). На нашем рынке бримонидин тартрат 0,2 % представлен в фиксированной комбинации с тимололом 0,5 % — в препарате Бримоптик (Ликвор, Армения). Клинические испытания препарата Бримоптик проводились по заданию Фармкомитета и Комитета по биоэтике Республики Узбекистан. По результатам наших исследований препарат разрешен для использования в республике как гипотензивное средство при лечении ПОУГ и офтальмогипертензии.

ЦЕЛЬ настоящей работы — оценить гипотензивную эффективность и безопасность комбинированного препарата Бримоптик при ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 52 пациента с II и III стадией ПОУГ. Всем пациентам проводили стандартные офтальмологические обследования по протоколу Фармкомитета и Этического комитета Республики Узбекистан при согласии пациента на участие в исследовании. Офтальмотонус измеряли тонометром Маклакова. Истинное ВГД определяли с помощью переводной линейки А.П. Нестерова, М.Б. Вургафта и Б.И. Вагина. Для определения показателей MS (mean sensitivity) — средней светочувствительности сетчатки и MD (mean defect) — средней глубины дефекта выполняли статическую периметрию на периметре Oculus Twinfield. Размеры зрачка до и после закапывания препарата определяли в условиях полуосвещенности. Суточную тонометрию выполняли по методике Ю.С. Астахова и соавт. [1] в условиях поликлиники в течение 4 дней. Показатели минутного объема водянистой влаги (F) и коэффициента легкости оттока (C) определяли с помощью набора тонометров Маклакова весом 5; 7,5; 10 и 15 г (метод Кальфа — Вургафта) [2]. Местную и общую переносимость препарата оценивали по окончании месячного применения по стандартной шкале: отсутствие глазного дискомфорта, умеренный дискомфорт, средний дискомфорт, сильный дискомфорт, очень сильный дискомфорт.

Для оценки общей переносимости в индивидуальную карту исследования была включена отметка о появлении жалоб общесоматического характера: изменение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), функции дыхания. Из исследований были исключены пациенты с тяжелыми соматическими болезнями, беременные, пациенты с гипотонией или выраженной гипертонией, с астмой и другими обструкционными болезнями легких.

Острый лекарственный тест (ОЛТ) был проведен у всех обследованных больных с ПОУГ. Из дальнейших исследований были исключены 4 пациента: один пациент с выраженной аллергической реакцией на препарат в виде отека век и конъюнктивы (после отмены препарата явления исчезли); второй — с явлениями сильного дискомфорта и два пациента с резким снижением АД. Систематические закапывания бримоптика по 1 капле 2 раза в сутки (в 8:00 и 20:00) назначили 48 пациентам (94 глаза), где первое закапывание препарата (ОЛТ) снизило ВГД до желаемого уровня и не вызвало значительных местных и системных побочных эффектов. Средний возраст этих пациентов (из них 27 женщин — 56,25 % и 21 мужчина — 43,75 %) составил 65,33 ± 7,96 года (от 45 до 72 лет). Преобладали пациенты с коричневым (34,71 %) и светло-коричневым (11,23 %) цветом радужки. Продолжительность наблюдений — 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Закапывание бримонидина в первый раз у 6 пациентов (11,5 %) вызвало кратковременное чувство жжения в глазах, незначительную гиперемию конъюнктивы, которые купировались самостоятельно. У 7 (13,4 %) пациентов наблюдалось чувство легкой слабости и сонливость, у 2 пациентов было чувство сухости во рту. У остальных больных уровень АД, показатели частоты сердечных сокращений и ширина зрачка оставались без значительных изменений.

Средние показатели ВГД при однократном закапывании снизились значительно: через 30 мин на 17 % от исходного, через 2 часа на 8,3 ± 0,92 мм рт. ст. (35 %), максимальное снижение отмечено через 4 часа — на 8,54 ± 0,74 мм рт. ст. (35,7 %) (Po = 0,01). Через 8 часов после закапывания показатели ВГД стали незначительно нарастать, среднее снижение ВГД от исходного составляло через 8 и 12 часов 6,57 ± 0,77 мм рт. ст. (27,4 %) и 4,09 ± 0,87 мм рт. ст. (17,1 %) (Po = 0,05) соответственно (табл. 1).

В результате регулярных закапываний через неделю среднесуточный показатель ВГД стал стабильно снижаться и достиг минимума в конце первого месяца, среднее снижение от исходного составило 8,6 ± 0,46 мм рт. ст. (35,6 %) (Po = 0,01). С третьего месяца исследований ВГД стало нарастать, и среднее снижение от исходного достигло 7,6 ± 0,56 мм рт. ст.

Таблица 1. Показатели острого лекарственного теста (n = 52)

Показатель	Периоды исследования						
	исходно	через 30 мин	через 1 ч	через 2 ч	через 4 ч	через 8 ч	через 12 ч
ВГД (Po), мм рт. ст. ± SD	23,90 ± 2,21	19,81 ± 2,73	17,29 ± 1,43	15,52 ± 1,40	15,36 ± 1,53	17,33 ± 1,64	19,81 ± 1,43
Размер зрачка, мм ± SD	5,1 ± 0,72	4,72 ± 0,68	4,88 ± 0,71	5,08 ± 0,78	5,04 ± 0,85	5,12 ± 0,46	5,08 ± 0,84
АД сист., мм рт. ст. ± SD	132 ± 6,2	130 ± 4,5	128 ± 5,4	126 ± 6,5	128 ± 5,4	131 ± 6,4	132 ± 5,8
АД диаст., мм рт. ст ± SD	78 ± 4,5	74 ± 3,4	76 ± 3,8	76 ± 2,7	80 ± 4,5	78 ± 3,4	81 ± 6,8
ЧСС	68 ± 2,4	70 ± 1,8	71 ± 2,1	70 ± 2,4	68 ± 3,1	68 ± 4,1	70 ± 2,8

Таблица 2. Показатели периметрии и гидродинамики глаза

Показатель	Периоды исследования				
	до (n = 48)	1 мес (n = 48)	3 мес (n = 48)	6 мес (n = 45)	12 мес (n = 45)
ВГД (Po)	24,12 ± 2,68	15,52 ± 0,78	16,52 ± 1,12	18,95 ± 1,96	19,81 ± 3,51
MS (Db)	10,3 ± 1,82	14,6 ± 1,13	15,2 ± 1,07	12,7 ± 1,61	11,2 ± 1,28
MD (Db)	12,9 ± 2,12	8,7 ± 1,24	7,9 ± 1,12	10,8 ± 1,82	11,4 ± 1,74
Суточное колебание ВГД, мм рт. ст.	5,12 ± 0,74	3,26 ± 0,41	3,49 ± 0,82	4,12 ± 1,06	4,67 ± 1,12
C, мм³/мин/мм рт. ст.	0,14 ± 0,011	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,012	0,18 ± 0,011	0,16 ± 0,01
F, мм³/мин	1,89 ± 0,14	1,62 ± 0,08	1,68 ± 0,09	1,7 ± 0,1	1,77 ± 0,12

(31,5 %). Три пациента через 3 месяца были переведены на другие комбинации препаратов из-за интолерантного уровня ВГД. К концу 6 месяца у большинства пациентов уровень ВГД регистрировался выше толерантного, но уровень снижения составлял 5,17 ± 0,87 мм рт. ст. (21,4 %) от исходного.

У обследованных пациентов в процессе лечения бримоптиком через месяц наблюдается уменьшение F на 14,3 % (Po = 0,01) и увеличение коэффициента легкости оттока (C) в 1,6 раза по сравнению с исходным, что свидетельствует об увеличении увеосклерального оттока и угнетении секреции внутриглазной жидкости под воздействием препарата.

Клинически значимое увеличение чувствительности сетчатки (MS) и уменьшение средних ошибок (MD) при периметрии доказывает нейропротекторную активность препарата. Необходимо отметить, что показатели MD и MS оставались положительными даже при недостаточном гипотензивном эффекте бримоптика. Возможно, это связано с прямым нейропротекторным воздействием бримонидина на сетчатку и зрительный нерв. При анализе средних показателей суточных колебаний ВГД отмечено, что они значительно снизились: от 5,12 ± 0,74 до 3,26 ± 0,41 мм рт. ст. через месяц и до 4,67 ± 1,12 мм рт. ст. через год (табл. 2).

По данным анкетирования, в 79 % случаях пациенты оценили препарат как комфортный (рис. 1).

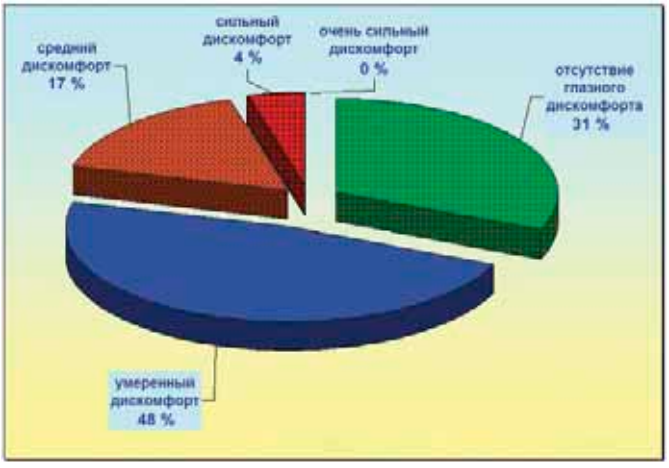


Рис. 1. Оценка удовлетворенности пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бримоптик — высокоэффективный, быстродействующий препарат для лечения пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. Бримоптик целесообразно назначать для сильного и быстрого снижения ВГД, кратковременной терапии ПОУГ и при офтальмогипертензии. После достижения толерантного уровня ВГД рекомендуется перевести пациента на более стабильную комбинацию. При длительной терапии ПОУГ и офтальмогипертензии с помощью данной комбинации следует тщательно обследовать пациента и наблюдать его, обращая внимание на общее состояние, уровень АД и ВГД, местные побочные реакции и снижение окулогипотензивного эффекта с течением времени при длительном применении.

Литература

1. *Астахов Ю.С., Устинова Е.И., Катинас Г.С. и др.* О традиционных и современных способах исследования колебаний офтальмотонуса // Офтальмологические ведомости. 2008. № 2. С. 7–12.

2. *Данчева Л.Д., Плюшко Д.Г., Жукова В.Н.* Ранняя диагностика и медикаментозное лечение первичной глаукомы. Методические рекомендации. Одесса, 1978. 24 с.
3. *Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В.* Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы // Глаукома. 2010. № 1. С. 62–65.
4. *Куроедов А.В.* Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы) // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8, № 4. С.176–180.
5. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей / Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Щуко А.Г. М. 2008. С. 55–56.
6. *Петров С.Ю., Мостовой Е.Н., Кабанов И.Б.* Оценка эффективности и переносимости препарата Азопт в комбинации с тимололом 0,5 % в терапии пациентов с ПОУГ // Глаукома. 2005. № 2. С. 22–25.
7. *Baudouin C., Rouland J.F., Le Pen C.* Changes in medical and surgical treatments of glaucoma between 1997 and 2000 in France // Eur J Ophthalmol. 2003. Vol. 13. Suppl. 4. S. 53–60.
8. *Chuplin N. T., Lundy D. C.* Atlas of Glaucoma. San Diego CA. 2007. 222 p.
9. *Katz L. J.* The Brimonidine Study Group // Am Journ of Ophthalmol. 1999. V. 127, Issue 1, P. 20–26.
10. *Martinez A., Sanchez M.* Сравнение комбинированных препаратов биматопрост/тимолол и латонопрост/тимолол у пациентов с ОУГ. Eye. 2009. V. 23. P. 810–818.
11. *Neelakantan A., Vaishnav H.D., Iyer S.A., Sherwood M.B.* Is additional of a third or fourth antiglaucoma medication effective? // J Glaucoma. 2004. V. 12. P. 130–136.
12. *Quigley H. A., Broman A. T.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // Br. J. Ophthalmol. 2006. N. 90. P. 262–267.
13. *Robin A.L.* The role of alpha-agonists in glaucoma therapy // Current Opinion in Ophthalmology. 2004. V. 15, N 2. P. 132–135.
14. *Sherwood M.B., Craven E.R., Chou C. et al.* Twice-daily 0.2 % brimonidine 0.5 %/timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma and ocular hypertension: a 12-month randomized trial // Arch Ophthalmol. 2006. V. 124, N 9. P. 1230–1238.
15. Terminology and guidelines for glaucoma (3rd edition). European glaucoma society. Dogma. 2008. 183 p.
16. *Wilensky J. T.* The role of medical therapy in the rank order of glaucoma treatment //Current Opinion in Ophthalmology. 1999. V. 10, N 2. P. 109–111.

Evaluating the Efficacy, Tolerability and Safety of the New Fixed Combined Drug Brimoptic in Patients with Primary Open Angle Glaucoma

F.A. Bakhritdinova, U.R. Karimov, A.S. Namazov

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan
dr_karimov@mail.ru

The paper evaluates the efficacy, tolerability and safety of Brimoptic, a fixed combination of Alpha-2 adrenergic agonist brimonidine, 0.2 %, and beta-adrenergic antagonist timolol, 0.5 % (FCBT) in patients with primary open angle glaucoma (POAG) or ocular hypertension. Brimoptic is shown to reduce IOP to the level of 35 % from the starting level effectively and fast. 92 % of the examined patients achieved the target pressure (≤ 18 mm Hg) after 1 month. Over this period, FCBT therapy reduced the mean IOP from 24.12 ± 2.68 mm Hg at the baseline to 15.52 ± 0.78 mm Hg (35.6 %) (P <0.001) in all patients. After 6 months, the effect keeps. Although the IOP lowering effect is reducing and the mean IOP increases reaching the level of 18.95 ± 2.17 mm Hg (5.17 mm Hg against the baseline, 21.4 %). By study completion, 79 % of patients evaluated the combined medication as comfortable to use. The most common adverse events were ocular hyperaemia and burning sensation, experienced by 11.5 % of patients. No serious adverse events related to FCBT treatment were reported. We recommend FCBT for short-term therapy of POAG and ocular hypertension. After "target pressure" is achieved, we recommend that patients be treated with a more stable combination.

Key words: hypertensive therapy, combination therapy of glaucoma, primary open angle glaucoma, brimonidine.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:9–12

Применение Ретиналамина в лечении прогрессирующей близорукости у детей

И.Г. Еременко[1], Н.Н. Раткина[2]

[1] *МЛПУ ГКБ № 1, Новокузнецк*
[2] *ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России*

Курс лечения ретиналамином проведен 81 ребенку (162 глаза) в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст 12,3 ± 0,4 лет) с прогрессирующей миопией (основная группа). 50 детей (98 глаз) аналогичного возраста с прогрессирующей миопией вошли в группу контроля. Степень миопии в обеих группах составляла от -2,5 до 9 дптр. Традиционное лечение, помимо очковой коррекции, состояло из комплекса упражнений и аппаратного воздействия на функцию аккомодации, медикаментозной питающей и сосудистой терапии, лазерстимуляции, а также мероприятий, направленных на улучшение гемодинамики в вертебробазилярном бассейне. В основной группе, кроме перечисленного лечения, применяли ретиналамин в виде инъекций с двух сторон по 2,5 мг под кожу висков в зону проекции височной мышцы. Положительный клинический эффект получен в обеих группах детей, но в контрольной группе он был менее выражен. Таким образом, стабилизации миопии в большей мере способствует терапия с применением ретиналамина.

Ключевые слова: ретиналамин, прогрессирующая миопия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:13–15

В последнее десятилетие отмечается существенный рост частоты миопии, она занимает в РФ второе место среди болезней глаз, имеющих наибольшее медико-социальное значение, что определяется высокой частотой в популяции и склонностью к развитию осложнений [6]. В структуре инвалидности в целом по стране миопии принадлежит третье место, а детской инвалидности – второе место [2].

В этих условиях особо важное значение приобретает дальнейший поиск путей, повышающих клиническую эффективность терапии миопии, профилактики ее прогрессирования и осложнений. Перспективным в клинической медицине к настоящему времени является применение биогенных пептидов [3–5, 7–9]. Тканеспецифическим действием на сетчатку глаза обладает ретиналамин – один из ярких представителей препаратов данной группы. Это пептидый биорегулятор, выделенный из сетчатки телят. Известно его действие, направленное на нормализацию проницаемости сосудов, снижение воспалительной реакции, стимуляцию репаративных процессов, улучшение функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов сетчатки, регуляцию процессов метаболизма, стимуляцию функций клеточных элементов сетчатой оболочки, усиление активности ретинальных макрофагов, активацию антиоксидантной защиты, восстановление световой чувствительности сетчатки, выраженное протекторное действие в отношении сосудистого эндотелия [7–9].

ЦЕЛЬ работы – оценить эффективность применения ретиналамина у больных с прогрессирующим течением миопии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Терапевтический курс ретиналамина проведен 81 ребенку (162 глаза) – 57 девочкам и 24 мальчикам в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст 12,3 ± 0,4 лет). С прогрессирующей миопией дети наблюдались в отделении глазного диспансера на протяжении 3 лет. Степень миопии составляла от -2,5 до 9 дптр, в том числе с миопией слабой степени было 24 человека (29,6 %), средней – 12 человек (14,8 %), высокой – 45 человек (55,6 %).

В 82,5 % случаев отмечен наследственный характер заболевания. У 11 детей (13,6 %) миопия была врожденной, у 9 детей (11 %) близорукость выявлена до поступления в школу, у 8 (9,9 %) – при оформлении в школу. У 46 детей (56,8 %) близорукость обнаружена

© И.Г. Еременко, Н.Н. Раткина
МЛПУ ГКБ № 1, Новокузнецк
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

в начальных классах (8–11 лет), у остальных – в период полового созревания (8,7 %).

Контрольная группа состояла из 50 человек (98 глаз) аналогичного возраста, из них с миопией слабой степени было 15 человек (30 глаз, 30,6 %), средней – 8 человек (16 глаз, 16,3 %), 27 больных (52 глаза, 53,1 %) – с миопией высокой степени.

Офтальмологическое обследование проводилось по традиционной методике, включающей визометрию, исследование объективной рефракции, оценку запаса относительной аккомодации (ЗОА) по методу Э.С. Аветисова [6, 5], скиаскопию, исследование бинокулярного зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковую биометрию (УЗБ).

У 46 детей проведены электрофизиологические исследования – электроэнцефалография (ЭЭГ), реоэнцефалография (РЭГ) в полушарных и затылочных отведениях, а также рентгенография шейного отдела позвоночника (ШОП) с функциональными пробами, консультации невропатолога.

Традиционное лечение состояло, помимо очковой коррекции, из комплекса упражнений и аппаратного воздействия на аппарат аккомодации, медикаментозной питающей и сосудистой терапии, лазерстимуляции, а также мероприятий, направленных на улучшение гемодинамики в вертебробазилярном бассейне (ВББ): массаж шейно-воротниковой зоны, электрофорез с эуфиллином и озокерит на ШОП, мануальная и рефлексотерапия. В тех случаях, когда степень миопии после циклоплегии была меньше, чем на узкий зрачок (в 58 % наблюдений) обязательно назначали тропикамид 0,5 % на ночь на 2 недели, либо ирифрин 2,5 % на ночь 1 месяц.

В основной группе, кроме вышеперечисленного лечения, применяли ретиналамин в виде инъекций с двух сторон по 2,5 мг под кожу висков в зону проекции височной мышцы. Для приготовления раствора для инъекции содержимое флакона ретиналамина 5 мг предварительно растворяли в 1,0 мл 0,5 % раствора новокаина, курс состоял из 5 процедур через день [патент на изобретение РФ № 2458702 от 30.06.2011 г.]. Определяющим отличием этого способа является лимфотропное введение пептидного биорегулятора ретиналамина, что обеспечивает создание его необходимой терапевтической концентрации непосредственно в сетчатке и зрительном нерве, усиление метаболизма, а также стимулирует регенеративные процессы, восстановление рефлекторной взаимосвязи процессов, происходящих в сетчатке, с механизмами центральной регуляции.

Новизна способа заключается в следующем.

Ретиналамин вводят с двух сторон по 2,5 мг под кожу висков в зону проекции височной мышцы, так как эта зона является мишенью терапевтического воздействия регионарной лимфотропной терапии для орбиты и глазного яблока. Экспериментально и клинически доказано, что введение лекарства в зоны регионарного воздействия способствует концентрации препарата в патологическом очаге вследствие ретроградного продвижения лимфотропно вводимых препаратов по лимфатическим сосудам [1].

Для приготовления раствора для инъекции содержимое флакона ретиналамина 5 мг предварительно растворяют в 1,0 мл 0,5 % раствора новокаина, который в таком разведении стимулирует лимфодренаж и создает условия для лимфотропности препарата [1].

Курс состоит из 5 процедур через день, что достаточно для получения стойкого терапевтического эффекта.

Лимфотропное введение препарата обеспечивает высокую регионарную экспозицию и концентрацию лекарственного препарата, создает минимальную медикаментозную нагрузку на организм, улучшает микроциркуляцию, лимфоциркуляцию, лимфодренаж региона.

Техника проведения процедуры очень проста и исключает возможность осложнений, что крайне важно, учитывая сложность лечения маленьких пациентов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех детей до лечения определялось сужение ретинальных артерий. РЭГ в 94,7 % случаев выявила затруднение венозного оттока как в бассейне каротид, так и в бассейне позвоночных артерий (ПА). У 52,6 % обследованных имелась гипертензивная ангиопатия мозговых артериол, у 7,7 % – гипотоническая ангиопатия. Пульсовой кровоток во внутренней сонной артерии (ВСА) в 68,4 % наблюдений был на нижней границе нормы (в регионе ПА – только в 31,6 %). У 15,8 % больных имелось снижение пульсового кровотока в ВББ 4-й степени (в ВСА – у 5 %), у 21,1 % – 3-й степени (в ВСА – у 4 %), у остальных 31,5 % – 1–2-й степени (в ВСА – у 22,6 %). По ЭЭГ у всех отмечены общемозговые ирритативные проявления, компенсированные на уровне мезодиэнцефальных структур. На рентгенограммах ШОП наблюдается гипермобильность позвоночных сегментов от С2 до С6, у 50 % – функциональный блок С0 – С1, у больных старше 15 лет – проявления раннего шейного остеохондроза. По заключению невропатолога всем обследованным пациентам поставлен диагноз хронической цереброваскулярной недостаточности. Таким образом, прогрессирование миопии происходит на фоне патологии ШОП, сопровождающейся нарушением церебральной гемодинамики, особенно в ВББ, что требует обязательной лечебной коррекции.

Анализ результатов выявил положительные сдвиги в функциональном состоянии глаз у пролеченных пациентов основной группы, заключавшиеся в повышении остроты зрения без коррекции: при миопии слабой степени – на 0,19 ± 0,05, при средней

степени – на 0,15 ± 0,03, при высокой – на 0,12 ± 0,08 (p < 0,05). Кроме того, наблюдалось ослабление динамической рефракции при слабой миопии – в среднем на 1,5 ± 0,5 дптр; при миопии средней степени – на 0,75 ± 0,5 дптр; высокой степени – на 0,7 ± 0,25 дптр (p < 0,05).

После курса комплексной терапии у пациентов основной группы периферическое поле зрения расширилось по сумме 8 меридианов при миопии слабой степени – на 45,6 ± 5,5 °, при средней – на 64,6 ± 4,0 °, при высокой – на 77,5 ± 3,8 ° (p < 0,05). Кроме того, у 63,5 % больных отмечалась нормализация калибра ретинальных артерий. Во всех случаях после проведенного комплексного лечения отмечался положительный клинический результат. Терапевтический эффект оставался относительно стабильным в течение года. Отрицательного результата не получено ни у одного больного, снижение зрительных функций не зарегистрировано.

В группе сравнения прирост остроты зрения был менее выражен и составил при слабой миопии – 0,14 ± 0,09 дптр; при миопии средней степени – 0,1 ± 0,05 дптр; при высокой – 0,09 ± 0,08 дптр (p < 0,05). Периферическое поле зрения расширилось по сумме 8 меридианов соответственно на 40,5 ± 6,5 °, 48,6 ± 2,0 ° и 46,0 ± 3,8 ° (p < 0,05). Отмечено ослабление динамической рефракции: при миопии слабой степени в среднем на 1,0 ± 0,5 дптр; средней степени – на 0,5 ± 0,25 дптр; высокой – на 0,5 ± 0,25 дптр (p < 0,05). Терапевтический эффект оставался стабильным в течение полугода, затем у 65 % больных наблюдалось снижение зрительных функций до исходных, у остальных – прогрессирование миопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, и биорегулирующая, и традиционная терапия прогрессирующей миопии приводят к положительному клиническому эффекту (в последнем случае менее выраженному). Но стабилизации прогрессирования миопии в большей мере способствует биорегулирующая терапия, в то время как эффект традиционной терапии является временным. Применение ретиналамина способствует повышению эффективности офтальмологической помощи и повышению качества жизни пациентов.

Литература

1. *Левин Ю.М.* Основы общеклинической лимфологии и эндоэкологии. М., 2003. С. 90–92, 119.
2. *Либман Е.С., Шахова Е.В.* Слепота и инвалидность по зрению в населении России. Тезисы докладов. 8 съезд офтальмологов России. М., 2005. С. 78–79.
3. *Максимов И.Б., Нероев В.В., Алексеев В.Н. и др.* Применение препарата «ретиналамин» в офтальмологии. СПб., 2002. 20 с.
4. *Морозов В.И., Рыжак Г.А., Малинин В.В.* Цитамины (биорегуляторы клеточного обмена). СПб., 2002. 120 с.
5. *Налобнова Ю.В., Егоров Е.А, Ставицкая Т.В., Асророва Г.К.* Применение цитомединов в офтальмологии // Клин. офтальм. 2003. № 2. С. 176–178.
6. *Тарутта Е.П.* Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе// Вестник офтальмологии. 2006. № 1. С. 43–46.
7. *Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Сидорова Н.Д. и др.* Способ получения вещества, стимулирующего функцию сетчатки глаза: А.С. 1436305 СССР, МКИ А 61 К 35/44,- № 3899333/28-14. Заявка 2105.85. Зарегистр. 08.07.88.
8. *Хавинсон В.Х., Разумовский М.И., Балашов Н.В. и др.* Влияние пептидов сетчатки на регенерацию нейрорецепторного аппарата глаза //Реактивность и регенерация тканей. Л. 1990. С. 57.
9. *Хватова А.В., Хлебникова О.В., Мешкова Г.И. и др.* Ретиналамин – новый этап в лечении абиотрофии сетчатки у детей // Terra medica. 2004. № 2. С. 42–45.

Retinalamin in the Treatment of Progressing Myopia in Children

I.G. Eremenko[1], N.N. Ratkina[2]

[1] Clinical Hospital #1, Novokuznetsk, Russia
[2] Novokuznetsk State Institute of Continuous Medical Education, Russia
eremenko-ig@rambler.ru

81 children (162 eyes) aged 6 to 15 years (mean age 12.3 ± 0.4 years) with progressive myopia (study group) received a course of retinalamine treatment. 50 children (98 eyes) of similar age with progressive myopia formed the control group. The degree of myopia in both groups ranged from -2.5 to 9 diopters. Traditional treatment included, in addition to spectacle correction, hardware treatment of accommodation, medicinal nutritive and vascular therapy, laser stimulation, as well as measures aimed at improving hemodynamics in the vertebrobasilar area. In the study group, the above treatment was supplemented by subcutaneous 2.5 mg retinalamine injections on both sides under the temples in the projection zone of the temporal muscle. Positive clinical effect was obtained in both groups of children, but it was less pronounced in the control group. Thus, combined therapy with retinalamine provides a better stabilization effect on myopia.

Key words: retinalamine, progressing myopia.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:13–15

РЕТИНАЛАМИН®

Регенерация сетчатки возможна

Показания к применению

- центральные и периферические тапеторетинальные абиотрофии
- инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии
- диабетическая ретинопатия
- ретинопатия недоношенных детей
- посттравматические и поствоспалительные центральные дистрофии сетчатки
- первичная открытоугольная глаукома
- постоперационная реабилитация больных с отслойкой сетчатки
- миопическая болезнь (в составе комплексной терапии)

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ГЕРОФАРМ

Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Морфологическая характеристика макулярной зоны сетчатки у больных с сахарным диабетом II типа без диабетической ретинопатии

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

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

Представлены результаты морфологических исследований макулярной зоны сетчатки у больных с сахарным диабетом (СД) II типа без клинически видимой диабетической ретинопатии (ДР). Проанализированы параметры общей толщины, толщины внутренних и наружных слоев сетчатки в фовеальной, пара- и перифовеальных зонах у 34 пациентов с СД по данным оптической когерентной томографии. Выявлено, что у больных СД II типа без ДР ранние изменения сетчатки проявляются истончением всех слоев сетчатки в фовеальной зоне, снижением общей толщины сетчатки и наружных ее слоев в парафовеальной зоне, истончением только наружных слоев сетчатки в перифовеальной зоне.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, оптическая когерентная томография.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:17–23

Согласно данным международной диабетической федерации (International Diabetes Federation — IDF), в 2011 г. количество пациентов с сахарным диабетом (СД) во всем мире составляло 366 млн. К 2030 г. ожидается увеличение этого показателя до 552 млн. Наибольшее количество пациентов с данным заболеванием отмечено в возрастной группе 40–59 лет. В России количество больных СД составляет 12,6 млн (около 4 % населения страны). Приблизительно 90 % всей популяции больных СД составляют больные СД типа II и около 10 % — больные СД типа I.

Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений СД является диабетическая ретинопатия (ДР), приводящая к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности. Неуклонный рост числа больных СД, соответственно, увеличение частоты ДР, а также бессимптомность течения ее начальных стадий и поздняя выявляемость обусловливают как общемедицинскую, так и социальную значимость данного заболевания.

Существуют разные теории патогенеза поражения сетчатки при СД. В настоящее время развитие ДР рассматривается как следствие не только поражения микрососудов [1], но и нейродегенеративных изменений в сетчатке [2, 4, 21], нарушения метаболизма глиальных клеток [22], хориоидального кровообращения [13, 14] и атрофии эндотелия хориокапилляров [16]. Из всех перечисленных нарушений нейродегенеративные изменения сетчатки являются наиболее ранним и стойким проявлением гипергликемии [27]. Ранние нейродегенеративные изменения сетчатки можно оценить с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), позволяющей получить прижизненную морфологию сетчатки.

ЦЕЛЬ исследования — морфологическая оценка макулярной зоны, а также определение наиболее информативного ОКТ-параметра в диагностике начальных структурных изменений сетчатки у больных СД II типа без ДР.

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 2 группы: основная и контрольная. Основная группа включала 34 пациента (34 глаза) с СД II типа без ДР в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст 59,89 ± 6,65 года) с длительностью заболевания (с момента клинико-лабораторной постановки диагноза) от 5 дней до 22 лет (средняя продолжительность заболевания составила 9 лет). В основной группе гликированный гемоглобин (HbA1c) варьировал от 6,4 до 13,2 %; максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) с коррекцией ± 3,0 дптр в среднем составила 0,99. Контрольная группа состояла из 16 здоровых испытуемых в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст 51,6 ± 8,2 года). По возрастному признаку выявлено достоверное отличие средних значений между группами ($p \leq 0,05$).

Критериями включения в исследование являлись: 1) МКОЗ > 0,8 с рефракционными отклонениями не больше ± 3,0 дптр; 2) отсутствие в анамнезе офтальмологических операций, патологии сетчатки и зрительного нерва (возрастная макулярная дегенерация, эпиретинальная мембрана, глаукома и т. д.).

ОКТ проводилась с помощью ОКТ спектральных доменов (Optovue RTVue-100 FD-OCT). Осуществляли сканирование макулярной зоны (5 мм) по протоколу «E MM5». При количественном анализе толщины и объема сетчатки макулярной зоны программа использует рассчитанную плоскость путем интерполяции каждого b-скана, формирующего трехмерное изображение. Вычисляются отдельно карты общей толщины сетчатки, а также толщины наружной и внутренней сетчатки. Карта толщины макулы протокола «E MM5» состоит из трех концентрических колец: центрального (фовеа), среднего (парафовеа) и внешнего (перифовеа) — диаметром 1, 3 и 5 мм соответственно. Необходимо отметить, что размеры анализируемых зон по протоколу «E MM5» не совсем соответствуют их анатомическим размерам. Анатомический диаметр фовеальной зоны составляет 1,5 см. Она включает также фовеолярную зону (диаметром 0,35–0,5 см), где отсутствуют внутренние слои сетчатки. Однако по протоколу анализируется карта толщины сетчатки фовеальной зоны диаметром 1 мм, включающая не только наружные, но и внутренние слои сетчатки.

Различные виды сканов и ретинальные карты позволяют акцентировать внимание на определенном слое и детально его рассматривать. С помощью данного метода можно проводить сегментацию и рассчитывать и толщину, и объем внутренней (комплекса ганглиозных клеток) и наружной (слои между пигментным эпителием и внутренним плексиформным слоем) сетчатки.

Нами оценивалась общая толщина, толщина внутренних и наружных слоев сетчатки. Отдельно в фовеальной (1 мм от фовеолы), парафовеальной (3 мм от фовеолы) и перифовеальной (5 мм от фовеолы) зонах анализировались параметры верхней (SH) и нижней (IH) полусфер в 4 квадрантах: верхнем (S), височном (T), нижнем (I), носовом (N).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ EpiInfo 5.0, рекомендованного ВОЗ для использования в медико-биологических исследованиях. Считали среднюю величину (M), среднеквадратичное отклонение (σ), статистическую погрешность среднего (m). Корректность использования методов параметрического анализа определяли с помощью расчета коэффициентов асимметрии и эксцентриситета. Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия χ^2 (для таблиц 2 на 2 — в точном критерии Фишера). Связи между непрерывными числовыми переменными исследовали при помощи корреляционного анализа. Достоверность различия средних значений оценивалась критерием Стьюдента для $p = 0,05$. Диагностическая ценность ОКТ-параметров исследовалась при помощи характеристической кривой (Receiver Operating Characteristic — ROC), а для сравнения прогностической силы этих параметров сравнивали площадь под ROC-кривыми. Показатель площади ROC-кривой варьирует от 0,5 (отсутствие информативности диагностического теста) до 1,0 (максимально информативный тест) [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Толщина слоев сетчатки в исследуемых по протоколу зонах (1, 3 и 5 мм) представлена в таблице 1. В группе больных с СД II типа без ДР выявлено достоверное снижение общей толщины, толщины внутренних и наружных слоев сетчатки в фовеальной ($p = 0,006$; $p = 0,02$ и $p = 0,006$ соответственно), пара- ($p = 0,004$; $p = 0,01$ и $p = 0,005$ соответственно) и перифовеальной ($p = 0,005$; $p = 0,01$ и $p = 0,006$ соответственно) зонах.

Таблица 1. Толщина слоев сетчатки (мкм) в фовеа, пара- и перифовеа (M ± σ)

	Основная группа	Контрольная группа	p
Общ. фовеа	237,6 ± 17,6	253,5 ± 19,1	0,001
Общ. парафовеа	298,8 ± 21,0	315,3 ± 8,8	0,05
Общ. перифовеа	274,3 ± 16,5	287,3 ± 9,2	0,121
Внутр. фовеа	68,6 ± 9,6	75,8 ± 9,9	0,026
Внутр. парафовеа	119,8 ± 12,5	127,9 ± 5,2	0,454
Внутр. перифовеа	107,1 ± 9,5	113,4 ± 4,4	0,457
Наруж. фовеа	168,9 ± 9,3	177,6 ± 11,5	0,00001
Наруж. парафовеа	179,1 ± 10,7	187,6 ± 7,1	0,006
Наруж. перифовеа	167,1 ± 8,4	174,1 ± 6,8	0,035

Поскольку возраст оказывает существенное влияние на параметры сетчатки, а сравниваемые группы достоверно отличаются по возрастному признаку ($p < 0,05$), то выявленные достоверные различия средних могут быть следствием не наличия СД, а различия по возрасту пациентов в сравниваемых группах. Для устранения влияния возраста был рассчитан коэффициент корреляции переменной, равный номеру группы (1 — для основной группы и 2 — для контрольной) с исследуемыми параметрами, а также частный коэффициент корреляции номера группы с исследуемыми параметрами под контролем возраста. Необходимо учитывать, что наличие достоверного различия между группами средних значений некоторых показателей равносильно достоверности корреляционных связей этого показателя с номером группы, а расчет частной корреляции позволяет исключить из корреляционной связи влияние других факторов.

Выявлено, что в основной группе, независимо от возраста, достоверно снижается толщина наружных слоев сетчатки во всех исследуемых зонах: фовеа, пара- и перифовеа ($p = 0,0001$, $p = 0,006$, $p = 0,03$ соответственно) (рис. 1, Б), а в фовеа, помимо наружных слоев, снижается общая ее толщина ($p = 0,001$) и толщина внутренней фовеа ($p = 0,02$), (рис. 1, А). Выявленные изменения в перифовеальной зоне могут быть обусловлены различием среднего возраста пациентов в сравниваемых группах.

Для определения диагностической ценности ОКТ-параметров строили ROC-кривые, а для сравнения прогностической силы этих параметров использовали значения площади под ROC-кривыми. Результаты определения площади под ROC-кривыми наиболее информативных ОКТ-параметров представлены в таблице 2. Наиболее эффективными диагностическими критериями, независимо от возраста, являются 3 параметра: общая толщина парафовеальной зоны (full parafovea), общая толщина (full parafovea SH) и толщина наружной сетчатки верхней полусферы (outer parafovea SH) парафовеальной зоны (рис. 2).

Однако, учитывая тот факт, что значение площади под ROC-кривой, равное 0,8, обладает относительной диагностической силой (согласно экспертной шкале для значений площади под ROC-кривой, только значение 0,9–1,0 обладает высокой диагностической силой [28]), ни один из этих показателей по отдельности не является достаточно сильным прогностическим фактором для диагностики начальной ДР у больных СД типа II. С другой стороны, распределение числа испытуемых в группах по показателю общей толщины и толщины наружных слоев парафовеальной зоны (рис. 3 и 4) показывает, что испытуемые с параметрами общей толщины парафовеальной зоны меньше 300 мкм (рис. 3) и толщины наружных слоев сетчатки парафовеальной зоны меньше 170 мкм (рис. 4) встречаются только в основной группе. Это дает основание предполагать, что данные показатели являются специфичными,

Таблица 2. Площадь под ROC-кривой

Фактор	Площадь под ROC кривой
full parafovea	0,803
full parafovea SH	0,807
outer parafovea SH	0,811

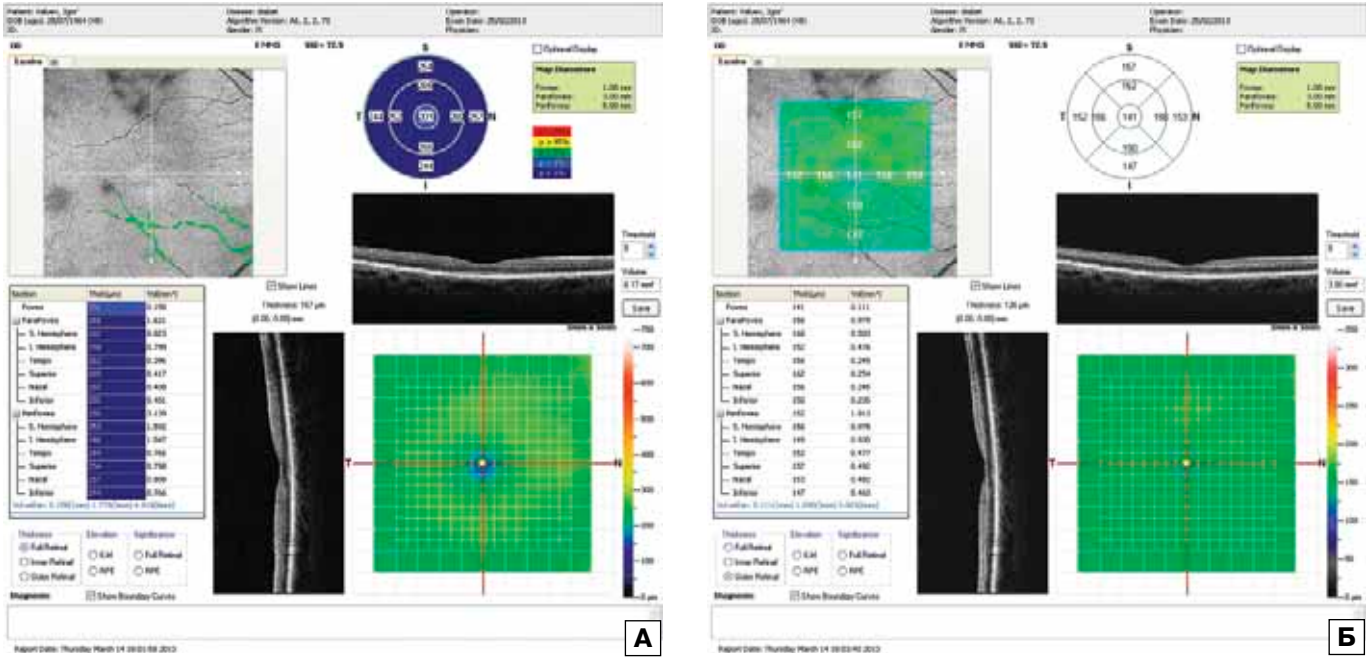


Рис. 1. Пациент В., 48 лет. Продолжительность СД — 7 лет. ОКТ макулярной зоны правого глаза: А — снижение общей толщины макулы; Б — снижение толщины наружных слоев макулы.

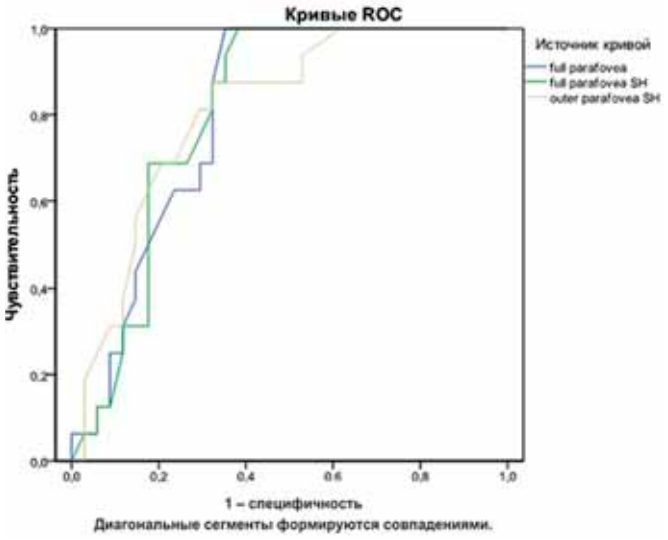


Рис. 2. Площадь под ROC-кривыми.

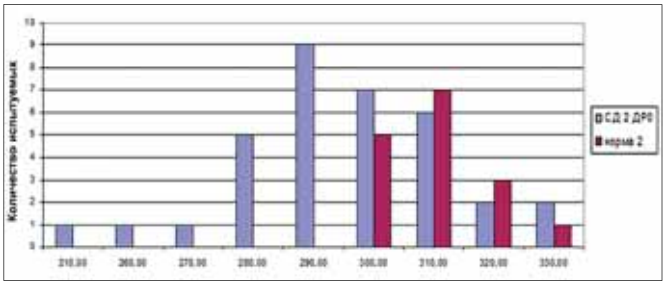


Рис. 3. Распределение числа испытуемых в группах по общей толщине сетчатки парафовеальной зоны.

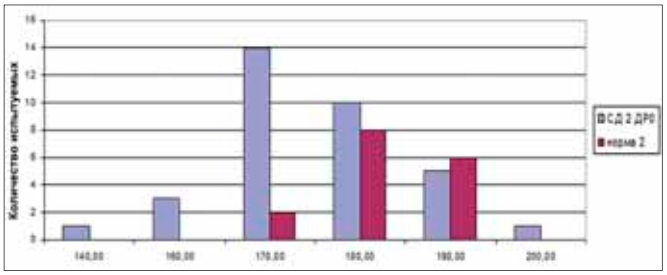


Рис. 4. Распределение числа испытуемых в группах по толщине наружных слоев сетчатки парафовеальной зоны.

и можно сказать, что истончение слоев сетчатки вышеуказанных зон является характерным патоморфологическим изменением при СД II типа.

Корреляционный анализ (табл. 3 и 4) выявил отрицательную корреляцию между: 1) возрастом больных СД без ДР и общей толщиной сетчатки перифовеальной зоны (r = -0,44, p = 0,01), толщиной внутренних слоев сетчатки пара- и перифовеальной зон (r = -0,37, p = 0,03 и r = -0,47, p = 0,005 соответственно) (табл. 3); 2) длительностью СД и общей толщиной, толщиной внутренних слоев сетчатки пара- (r = -0,37, p = 0,03 и r = -0,4, p = 0,02 соответственно) и перифовеальных (r = -0,36, p = 0,04 и r = -0,44, p = 0,009 соответственно) зон.

Из табл. 3 и 4 видно, что самый высокий коэффициент корреляции между возрастом больных и длительностью заболевания выявлен с ОКТ-параметрами внутренних слоев перифовеальной зоны (r = -0,47 и r = -0,44 соответственно). Соответствующие диаграммы корреляции представлены на рисунках 5 и 6.

Из рис. 6 следует, что с увеличением срока заболевания СД снижается средняя толщина внутренних слоев сетчатки перифовеальной зоны. Необходимо отметить, что у некоторых больных, даже с небольшим сроком заболевания СД, наблюдается выраженное уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки указанной зоны, что может быть

Таблица 3. Корреляции между ОКТ-параметрами и возрастом больных

Параметры толщины сетчатки макулярной зоны	Возраст		
	коэффициент корреляции Пирсона	знач. (2 сторон)	N
full perifovea	-0,44	0,010	34
full perifovea SH	-0,437	0,010	34
full perifovea IH	-0,432	0,011	34
inner parafovea	-0,374	0,030	34
inner parafovea SH	-0,361	0,036	34
inner parafovea IH	-0,363	0,035	34
inner perifovea	-0,47	0,005	34
inner perifovea SH	-0,450	0,008	34
inner perifovea IH	-0,475	0,005	34

Примечание. Здесь и в табл. 4: N — число испытуемых в основной группе.

Таблица 4. Корреляции между ОКТ-параметрами и длительностью СД

Параметры толщины сетчатки макулярной зоны	Длительность СД		
	коэффициент корреляции Пирсона	знач. (2 сторон)	N
full parafovea	-0,375	0,03	34
full parafovea SH	-0,408	0,017	34
full parafovea IH	-0,339	0,050	34
full perifovea	-0,36	0,038	34
full perifovea IH	-0,383	0,025	34
inner parafovea	-0,4	0,022	34
inner parafovea SH	-0,420	0,013	34
inner parafovea IH	-0,358	0,038	34
inner perifovea	-0,440	0,009	34
inner perifovea SH	-0,397	0,020	34
inner perifovea IH	-0,460	0,006	34

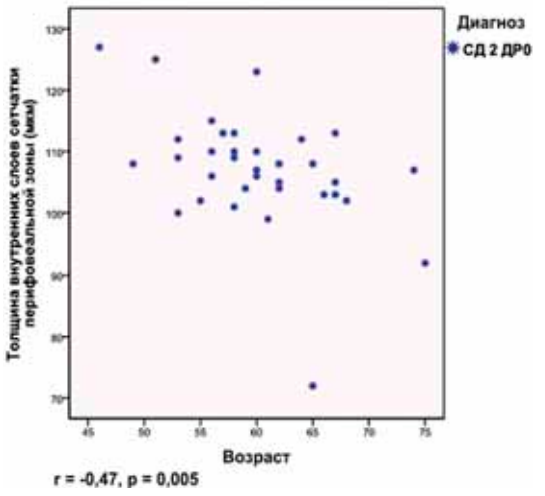


Рис. 5. Диаграмма корреляции возраста больных и толщины внутренних слоев сетчатки перифовеальной зоны.

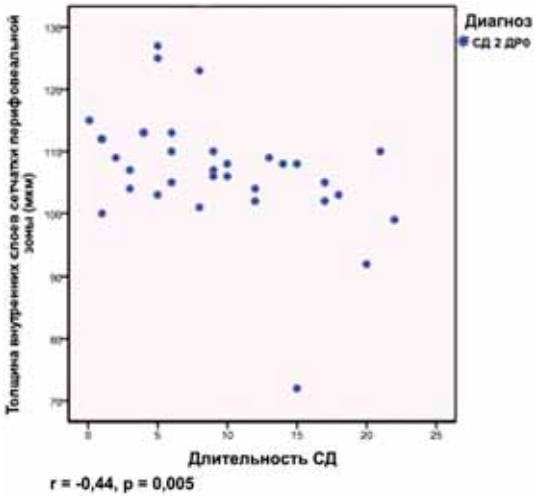


Рис. 6. Диаграмма корреляции длительности СД и толщины внутренних слоев сетчатки перифовеальной зоны.

объяснено разными факторами: поздней диагностикой СД, неадекватным лечением и т. д. Все это приводит к длительной гипергликемии, что является причиной ранних нейродегенеративных изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании с помощью ОКТ спектральных доменов было выявлено, что у больных СД II типа без клинических симптомов ДР снижается толщина общей сетчатки и ее наружных слоев. Достоверное снижение этого показателя, отмеченное в фовеальной, пара- и перифовеальных зонах, не коррелирует с возрастом и продолжительностью заболевания. В отличие от наружных слоев, толщина внутренних слоев пери- и парафовеальных зон сетчатки достоверно не отличается от контроля, но обратно коррелирует с возрастом и продолжительностью СД. Исходя из этих данных, можно предположить, что при СД II типа без ДР первично поражаются наружные слои сетчатки, а с увеличением продолжительности заболевания и при прогрессировании СД в патологический процесс вовлекаются и внутренние ее слои.

Данные литературы, касающиеся изменений толщины слоев сетчатки у больных СД II типа без ДР, противоречивы. В ряде работ выявлено снижение общей толщины центральной зоны сетчатки [4, 9, 19], что согласуется с полученными нами показателями. Другими исследователями либо не было выявлено изменений центральной зоны сетчатки [3, 8, 25–27], либо выявлено даже ее утолщение с одновременным снижением толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне [24]. По данным ОКТ, снижение толщины внутренних слоев сетчатки выявлено только у больных с начальными симптомами ДР [10, 25].

Полученные нами корреляции толщины внутренних слоев сетчатки с продолжительностью заболевания согласуются с данными литературы [26]. В других исследованиях корреляция выявлена между общей толщиной центральной зоны сетчатки и продолжительностью болезни [3, 19]. Эти исследования выполнены с использованием ОКТ Stratus 3000, разрешающая способность которой значительно ниже, чем ОКТ спектральных доменов. Что касается отдельного анализа толщины внутренних и наружных слоев сетчатки в фовеальной, пара- и перифовеальных зонах у больных указанной категории, то такие данные в литературе либо отсутствуют, либо представлены очень скудно и касаются в основном только гистологических исследований. С помощью электронной микроскопии на модели СД, вызванного введением крысам стрептозотоцина, было показано снижение толщины внутреннего плексиформного слоя и слоя фоторецепторов [2]. Исследования на той же модели СД выявили достоверное снижение общей толщины сетчатки, толщины внутреннего и наружного ядерных слоев через 10 недель после развития СД [15].

Наше предположение о первоначальном поражении наружных слоев сетчатки, основанное на статистических данных, подтверждается экспериментальными результатами S. Park и соавт. [21]. Гистологическое, электронно-микроскопическое, гистохимическое исследование слоев сетчатки на моделях с использованием крыс показало, что через неделю после развития гипергликемии происходит постсинаптическая инвагинация и дегенерация фоторецепторов при незначительном изменении внутренних слоев сетчатки. К 24-й неделе выявляется выраженный апоптоз фоторецепторов. Все эти изменения свидетельствуют о развитии нейродегенеративных процессов в сетчатке у больных СД без ДР, которые, в отличие от микроваскулярных изменений, офтальмоскопически не визуализируются [5, 10]. О развитии нейродегенеративных процессов

в сетчатке больных без ДР свидетельствуют данные психофизических и электроретинографических исследований [6, 7, 11]. Однако при СД поражается не только сетчатка, но и хориоидея [17, 18, 23]. С помощью высокоскоростного 3D 1060 нм ОКТ регистрировали толщину хориоидеи у больных СД (15 человек — без ДР, 27 — с начальной ДР) [12]. У всех больных толщина субфовеальной хориоидеи была ниже на 35 % ($p < 0,001$). По мнению авторов, истончение хориоидеи, возможно, обусловлено потерей слоя хориокапилляров. Выявленное нами более раннее снижение толщины наружных слоев сетчатки, вероятно, обусловлено ранним поражением хориоидеи — хориокапилляров, которые обеспечивают питание наружных слоев сетчатки. Возможно, истончение хориоидеи на самых ранних стадиях СД обусловлено нарушением кровотока [17, 18]. Экспериментально на крысах с помощью магнитно-резонансной ангиографии был исследован ретинальный и хориоидальный кровоток при продолжительности СД 2,5 и 7,5 мес. Через 2,5 мес выявлено достоверное снижение хориоидального кровотока, в то время как ретинальный кровоток оставался в пределах нормы. Через 7,5 мес снижение кровотока регистрировалось и в ретинальных, и в хориоидальных сосудах [17].

Учитывая высокую метаболическую активность наружных слоев сетчатки, кровоснабжение которых осуществляется хориокапиллярами, микроциркуляторные изменения хориоидеи на ранних стадиях СД могут быть причиной функционального и морфологического поражения наиболее чувствительных к гипоксии фоторецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами ОКТ-показатели центральной зоны сетчатки у больных с СД II типа без клинически видимой ДР свидетельствуют о диабетическом поражении слоев макулы. Первичные ранние изменения центральной зоны сетчатки у больных с СД II типа проявляются в фовеальной зоне истончением всех слоев сетчатки, в парафовеальной зоне — снижением общей толщины и толщины наружных слоев, а в перифовеальной зоне — истончением только наружных слоев сетчатки. Все эти изменения свидетельствуют о развитии ранних нейродегенеративных процессов в различных слоях сетчатки.

Литература

1. *Гаврилова Н.А.* Патогенетические механизмы развития диабетической ретинопатии, диагностика ранних стадий, прогноз и профилактика развития, дифференцированный подход к лечению. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М. 2004.
2. *Aizu Y., Oyanagi K., Hu J., Nakagawa H.* Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats //Neuropathology. 2002. V. 22. P. 161–170.
3. *Asefzadeh B., Fisch B.M., Parenteau C.E., Cavallerano A.A.* Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy // Clin Experiment Ophthalmol. 2008. V. 36, N 5. P. 455–463.
4. *Barber A., Lieth E., Khin S. et al.* Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin // J. Clin. Invest. 1998. V. 102, N 4. P. 783–791.
5. *Barber A. J.* A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2003. V. 27. P. 283–290.
6. *Bearse M. A., Jr., Han Y., Schneck M. E., Adams A. J.* Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. V. 45. P. 296–304.
7. *Bearse M.A., Jr., Han Y., Schneck M. E. et al.* Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. V. 45. P. 3259–3265.
8. *Biallosterski C., van Velthoven M.E., Michels R.P. et al.* Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy // Br. J. Ophthalmol. 2007. V. 91, N 9. P. 1135–1138.
9. *Bronson-Castain K.W., Bearse M.A. Jr., Neuville J. et al.* Adolescents with Type 2 Diabetes: Early Indications of Focal Retinal Neuropathy, Retinal Thinning and Venular Dilation // Retina. 2009. V. 29, N 5. P. 618–626.
10. *Cabrera DeBuc D., Somfai G.M.* Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography // Med. Sci. Monit. 2010. V. 16, N 3. P. 15–21.
11. *Di Leo M. A., Falsini B., Caputo S. et al.* Spatial frequency-selective losses with pattern electroretinogram in type 1 (insulin- dependent) diabetic patients without retinopathy // Diabetologia. 1990. V. 33. P. 726–730.
12. *Esmaeelpour M., Považay B., Hermann B. et al.* Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography // Invest. Ophthalmol. & Vis Sci. 2011. V. 52, N 8. P. 5311–5316.
13. *Fryczkowski A.W., Hodes B.L., Walker J.* Diabetic choroidal and iris vasculature scanning electron microscopy findings // Intern. Ophthalmol. 1989. V. 13, N 4. P. 269–279.
14. *Fryczkowski A.W., Sato S.E., Hodes B.L.* Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings // Ann Ophthalmol. 1988. V. 20, N 8. P. 299–305.
15. *Martin P M., Roon P., Van Ells T.K. et al.* Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. V. 45, N 9. P. 3330–3336.
16. *McLeod D.S., Lutty G.A.* High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994. 35. P. 3799–3811.
17. *Muir E.R., Renteria R.C., Duong T.Q.* Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. V. 53. P. 6488–6494.
18. *Nagaoka T., Kitaya N., Sugawara R. et al.* Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes // Br J Ophthalmol. 2004. V. 88, N 8. P. 1060–1063.
19. *Oshitari T., Hanawa K., Adachi-Usami E.* Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes // Eye (Lond). 2009. V. 23, N 4. P. 884–889.
20. *Ozdek S., Lonneville Y.H., Onol M. et al.* Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry // Eye. 2002. V. 16. P. 761–765.
21. *Park S.H., Park J.W., Park S.J. et al.* Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina // Diabetologia. 2003. 46. P. 1260–1268.
22. *Puro D.* Diabetes-induced dysfunction of retinal Muller cells // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2002. V. 100. P. 339–352.
23. *Regatieri C.V., Branchini L., Carmodi I. et al.* Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography // Retina. 2012. V. 32, N 5. P. 865–876.
24. *Sugimoto M., Sasoh M., Ido M. et al.* Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy //Ophthalmologica 2005. V. 219. 379–385.
25. *Van Dijk H., Kok P., Garvin M. et al.* Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic

retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50, N 7. P. 3404–3409.
26. *Van Dijk H.W., Verbraak F.D., Kok P.H.B. et al.* Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. V. 51, N 7. P. 3660–3665.
27. *Van Dijk H.W., Verbraak F.D., Kok P.H.B. et al.* Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. 53. P. 2715–2719.
28. http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic/

The Morphology of the Macula in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Diabetic Retinopathy

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

[1] Federal Research and Clinical Center of Special Kinds of Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russia
[2] Institute of Continuous Medical Education, N.I. Pirogov Russian National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia
arminekaz1990@gmail.com

The paper presents a morphological study of the macular zone of the retina in type 2 diabetes mellitus (DM) patients with no clinically visible diabetic retinopathy (DR). Total thickness as well as thickness of inner and outer retinal layers in the foveal, parafoveal and perifoveal areas of 34 DM patients were performed by a Fourier-domain OCT (RTVue-100, Optovue). The area under the ROC-curve (AROC) was used to measure the diagnostic efficiency of OCT parameters. It was revealed that 2 type DB patients without DR early changes of the retina are manifested in thinning of all retinal layers in the foveal area, reduced total and outer layer thickness in the parafoveal area and the thinning of outer layers alone in the perifoveal area.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, optical coherence tomography.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:17–23

Влияние экстракции постувеальных катаракт у детей на состояние задних слоев роговицы по данным конфокальной микроскопии

Л.А. Катаргина, Ю.П. Шестова, Е.В. Денисова, А.В. Пенкина, Н.Н. Арестова

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

Впервые изучено состояние роговицы до и после экстракции постувеальных катаракт у 41 ребенка (50 глаз) с помощью конфокальной микроскопии. Обнаружено, что изменения, связанные с операцией, возникают в задних слоях роговицы. При этом нарушения задней стромы и десцеметовой мембраны имеют преимущественно легкую степень выраженности. Через год после вмешательства плотность эндотелиальных клеток (ЭК) в большинстве случаев остается в пределах нормы, а изменения морфологических параметров эндотелия носят обратимый характер. Средняя потеря ЭК за год после операции с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) составляет 15,6 %. Установлена зависимость потери ЭК от объема вмешательства. В то же время не обнаружено ее связи с длительностью ремиссии увеита до операции, частотой обострений воспалительного процесса в послеоперационном периоде, наличием сопутствующей глаукомы. Не выявлено значительных отличий плотности ЭК на артифакичных (n = 34) и афакичных (n = 16) глазах, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния на эндотелий имплантации ИОЛ. Обоснована необходимость дальнейшего совершенствования хирургической техники и изучения состояния эндотелия в отдаленные сроки после операции для оптимизации тактики и улучшения результатов лечения постувеальных катаракт в детском возрасте.

Ключевые слова: увеит, катаракта, дети, роговица, конфокальная микроскопия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:24–29

Формирование катаракты является одним из наиболее частых осложнений эндогенных увеитов, особенно в детском возрасте, частота этого осложнения достигает 75 % [3].

Коррекция афакии при экстракции постувеальных катаракт у детей до настоящего времени является спорным вопросом. Использование контактных линз не всегда возможно из-за нарушений поверхности роговицы (краевая и лентовидная дистрофия с отложением кальцификатов). Как показали наши исследования, у детей с эндогенными увеитами, по данным конфокальной микроскопии (КМ), наблюдается высокая частота изменений во всех слоях роговицы [5], а синдром сухого глаза выявляется в 85 % случаев [4], что ограничивает назначение контактной коррекции.

Вопрос об имплантации интраокулярных линз (ИОЛ) не нашел однозначного решения при большом объеме операции в связи с риском развития эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД). При этом послеоперационные нарушения эндотелия обусловлены как его повреждением во время вмешательства, так и исходными изменениями на фоне хронического увеита [7].

В литературе имеются единичные исследования состояния заднего эпителия роговицы после экстракции постувеальных катаракт у взрослых, выявившие значительно больший, чем при удалении возрастной катаракты, дефицит эндотелиальных клеток (ЭК) (26 и 11,7 % соответственно). Кроме того, у всех пациентов наблюдались качественные изменения клеток эндотелия — плеоморфизм и полимегатизм [7].

Работы, посвященные изучению изменений эндотелия после экстракции катаракты в детском возрасте немногочисленны [2, 9–13], а изучение состояния эндотелия при экстракции постувеальных катаракт у детей не проводилось.

© Л.А. Катаргина, Ю.П. Шестова, Е.В. Денисова и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

ЦЕЛЬЮ нашей работы явилась оценка влияния экстракции постувеальных катаракт у детей на состояние задних слоев роговицы с помощью КМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При помощи КМ изучено состояние роговицы у 41 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет с постувеальными катарактами (50 глаз) до и в сроки от 1 мес до 2 лет после операции. В 34 глазах проведена экстракция осложненной катаракты (ЭОК) с имплантацией ИОЛ, в 16 глазах имплантация не проводилась в связи с отказом родителей или наличием протяженных периферических передних синехий или гипотонии и субатрофии глаза. Средний возраст детей, которым была выполнена имплантация ИОЛ, и пациентов с афакией существенно не отличался (11 и 10 лет соответственно).

В 12 глазах роговица была прозрачной, ее краевая дистрофия выявлена в 20, лентовидная — в 18 глазах. Вторичная глаукома была в 16 глазах, из них в 6 глазах в сроки от 3 мес до 3 лет до ЭОК были сделаны антиглаукоматозные операции.

При ЭОК с имплантацией ИОЛ выполняли роговичный тоннельный разрез. Переднюю капсулу хрусталика окрашивали раствором VisionBlue (DORC). Использовали вискоэластики Provisc и Viscoat (Alcon). Имплантировали складывающиеся моноблочные (Acrysof Natural SN60AT, Acrysof IQ SN60WF, Alcon, Aqua free yellow, Rumex) или трехчастные (Acrysof MA60AC, Alcon, Nex-Acri, Nidek) ИОЛ. Реконструктивные манипуляции в передней камере проведены в 25 глазах (73,5 %).

ЭОК без имплантации ИОЛ выполняли также роговичным доступом. В этой группе реконструктивные манипуляции в передней камере проведены во всех случаях (табл. 1).

У большинства пациентов ранний послеоперационный период протекал гладко. В случаях с имплантацией ИОЛ в 2 глазах (5,9 %) отмечена экссудативная реакция, в 4 (11,8 %) — рецидив задних синехий с картиной бомбажа радужки. В афакичных глазах экссудативная реакция отмечена в 5 случаях (31,3 %).

КМ проводили с помощью конфокального микроскопа ConfoScan-4 (Nidek, Япония) с увеличением 500. Исследовалась зона размером 440×330 мкм с послойным сканированием в 5 мкм центральных и парацентральных участков роговицы. Автоматически рассчитывалась плотность клеток заднего эпителия, полимегатизм и полиморфизм, их результаты сравнивались с нормативной базой прибора, остальные показатели оценивались субъективно.

Статистическая обработка данных проведена с использованием критериев χ^2 (по Пирсону), U (Mann-Whitney) и теста Wilcoxon.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ состояния роговицы показал, что по сравнению с дооперационными изменения возникали только в задних слоях стромы, десцеметовой мембране и эндотелии.

Обнаружено, что в случаях экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ частота разреженности (снижения плотности кератоцитов) задней стромы выросла с 27 % до операции до 82 % через месяц после вмешательства (табл. 2).

Через 3 мес после операции у части пациентов отмечено восстановление плотности кератоцитов. В дальнейшем состояние задней стромы существенно не менялось, и через 12 мес разреженность сохранялась в 64 % случаев, что более чем в 2 раза превышало исходные данные.

Таблица 1. Реконструктивные вмешательства при экстракции постувеальных катаракт у детей (%)

Реконструктивные вмешательства	ЭОК с имплантацией ИОЛ (n = 34)	ЭОК без имплантации ИОЛ (n = 16)
Разделение задних синехий	52,9	37,5
Разделение задних синехий и удаление прехрусталиковой пленки	17,6	37,5
Разделение передних и задних синехий и удаление прехрусталиковой пленки	2,9	25
Скарификация роговицы	2,9	18,8
Субтотальная витрэктомия	5,9	6,3
Удаление задней капсулы и передняя витрэктомия	–	75

Таблица 2. Состояние задней стромы роговицы до и после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ (%)

Плотность кератоцитов в задней строме	До операции (n = 34)	Через 1месяц (n = 17)	Через 3 месяца (n = 24)	Через 6 месяцев (n = 19)	Через 12 месяцев (n = 14)
Нормальная разреженность	73	18*	42*	32*	36*
Легкая разреженность	24	70^	50^	63^	57^
Умеренная разреженность	3	12	8	5	7
Выраженная разреженность	0	0	0	0	0

Примечание. *, ^ — различие с исходным уровнем достоверно, $p < 0,05$.

Операция оказала влияние и на состояние десцеметовой мембраны (табл. 3). При этом уплотнение, возникшее ко второму месяцу после вмешательства, как правило, сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Однако выраженных изменений стромы и десцеметовой мембраны не было выявлено, что свидетельствует об отсутствии значительной воспалительной реакции после ЭОК с имплантацией ИОЛ.

Безусловно, наибольший интерес представляет реакция заднего эпителия роговицы на операцию. Анализ плотности ЭК показал, что до операции она во всех случаях была в норме. Максимальная потеря ЭК (ПЭК) происходила в первый месяц после вмешательства — в среднем 10,2 %. В дальнейшем суммарная ПЭК нарастала незначительно и к 12 мес составила в среднем 15,6 % (табл. 4).

Следует отметить, что плотность ЭК в большинстве случаев осталась в пределах возрастной нормы. Лишь в 4 глазах с исходными пороговыми значениями этого показателя она оказалась на 7,5–12 % ниже нормы.

При изучении связи ПЭК с травматичностью вмешательства установлено, что в случаях без реконструкции и с небольшим объемом манипуляций (разделение единичных задних синехий) она практически не отличалась и за год составила в среднем 12,6 и 12,7 % соответственно. Однако при большом объеме операции (разделение передних, круговых задних синехий, иссечение прехрусталиковой мембраны) ПЭК была достоверно выше и за год составила в среднем 20,8 % (табл. 5).

У ряда пациентов вмешательство приходилось проводить в период нестойкой ремиссии или минимальной активности увеита. Разницы в ПЭК при длительности ремиссии заболевания на момент операции более 3 (n = 19) и менее 3 мес (n = 15) не было выявлено (за год в среднем 15,6 ± 2,6 и 15,6 ± 2,3 % соответственно). На нашем материале также не обнаружено существенных отличий в ПЭК в глазах с частотой обострений 3 и более (n = 6) и менее 3 раз (n = 28) в течение 12 мес после вмешательства (за год в среднем 16,2 ± 3,5 и 15,3 ± 1,9 % соответственно).

В отличие от взрослых [7], значительных различий в ПЭК у детей с глаукомой (n = 10) и без (n = 24) не было выявлено (за год в среднем 14,8 ± 2,7 и 16,0 ± 2,2 % соответственно). Однако в глазах с глаукомой большой объем реконструктивных манипуляций был проведен лишь в 10 %, а в глазах без глаукомы — в 42 % случаев (p < 0,05), что не позволяет полностью

Таблица 3. Изменения десцеметовой мембраны до и после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ (%)

Десцеметова мембрана	До операции (n = 34)	Через 1 месяц (n = 17)	Через 3 месяца (n = 24)	Через 6 месяцев (n = 19)	Через 12 месяцев (n = 14)
Норма	53	18*	8*	11*	14*
Легкое уплотнение	44	76	84^	84^	79
Умеренное уплотнение	3	6	8	5	7
Выраженное уплотнение	0	0	0	0	0

Примечание. *,^ — различие с исходным уровнем достоверно, p < 0,05.

Таблица 4. Плотность эндотелиальных клеток до экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ и динамика их потери

Сроки исследования	Плотность ЭК, кл/мм^2 M ± m, (интервал)	Потеря эндотелиоцитов, % M ± m, (интервал)
До операции (n = 34)	3422 ± 61 (2602 – 4083)	–
Через 1 мес (n = 17)	3089 ± 111*^ (2250 – 3741)	10,2 ± 1,8 (3 – 25)
Через 3 мес (n = 24)	3059 ± 88*^✓ (2001 – 3817)	10,4 ± 1,3 (4 – 25)
Через 6 мес (n = 19)	2975 ± 92 *✓ (1982 – 3723)	13,9 ± 1,6 (5 – 26)
Через 12 мес (n = 14)	2894 ± 110* (1982 – 3705)	15,6 ± 1,7 (7 – 26)

Примечание. * — различие с исходным уровнем; ^, ✓ – между группами достоверно, p< 0,05.

Таблица 5. Динамика потери эндотелиальных клеток в зависимости от объема операции при экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ

Объем реконструкции передней камеры	Потеря эндотелиоцитов после операции, % M ± m			
	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
ЭОК без реконструкции (n = 9)	8,3 ± 2,4	7,2 ± 1,3¤	9,9 ± 2,4	12,6 ± 3,2
ЭОК с небольшим объемом реконструкции (n = 14)	5,0 ± 0,7*	8,2 ± 1,3✓¤	10,9 ± 1,6^	12,7 ± 1,8″
ЭОК с большим объемом реконструкции (n = 11)	18,4 ± 2,6*	16,4 ± 3,0✓	21,3 ± 2,0^	20,8 ± 2,6″

Примечание. *, ✓, ^, ″, ¤ – различие между группами достоверно, p < 0,05.

исключить влияние вторичной глаукомы на ПЭК после операции.

Учитывая возможность дополнительного снижения плотности ЭК после ИАГ-лазерных вмешательств [1], мы проанализировали их влияние на состояние заднего эпителия роговицы. Обнаружено, что после проведенной в 4 глазах в раннем послеоперационном периоде ИАГ-лазерной деструкции постэкссудативной фиброзной мембраны на поверхности ИОЛ в сочетании с диод/ИАГ-лазерной иридотомией ПЭК была высокой (в среднем 22 ± 2,7 %). Однако связано ли это с лазерным вмешательством или с большим объемом реконструктивных манипуляций — судить сложно. Учитывая то, что аналогичное ИАГ-лазерное вмешательство, проведенное в одном глазу через 3 мес после удаления катаракты, и ИАГ-лазерная деструкция вторичной катаракты, выполненная в 5 глазах (в одном — через 3, в 4 — через 6 мес после операции), не вызвали дальнейшего снижения показателей ПЭК, можно полагать, что отрицательного воздействия лазерного вмешательства не наблюдалось.

Состояние эндотелия роговицы определяется не только количественными, но и качественными показателями. У обследованных детей до ЭОК показатели полимегатизма (коэффициент вариации) в 65 % превышали, а плеоморфизма (процент гексагональных клеток) — в 32 % случаев были ниже нормы. Через месяц после операции наблюдалось нарастание частоты и степени выраженности данных параметров с последующим восстановлением до исходного уровня через 3–12 мес (табл. 6).

Следует подчеркнуть, что существенных различий плотности ЭК у пациентов, которым экстракция катаракты проведена с имплантацией ИОЛ и без нее, не было обнаружено (табл. 7).

У детей с афакией, как и в случаях имплантации ИОЛ, прослежено влияние объема операции на ПЭК. В афакичных глазах с глаукомой и без нее существенной разницы в плотности ЭК после операции не было выявлено при одинаковой частоте реконструктивных манипуляций в передней камере в обеих группах, а при анализе морфологических показателей эндотелия обнаружена сходная с артифакичными частота, выраженность и динамика изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имплантация ИОЛ является «золотым» стандартом при удалении возрастной катаракты, а показания к имплантации ИОЛ при катарактах детского возраста становятся все более широкими [6]. Это обусловлено развитием микрохирургической техники, а также появлением новых моделей ИОЛ — с лучшей биосовместимостью, адекватных хирургии малых разрезов, традиционно применяющейся в детском возрасте.

В отношении постувеальных катаракт вопрос о коррекции афакии и у взрослых, и у детей до сих пор не решен однозначно. Одна из причин — более выраженное влияние вмешательства на эндотелий роговицы как в связи с наличием его поствоспалительных изменений и вероятностью их дальнейшего прогрессирования при рецидивах заболевания, так и с необходимостью в большинстве случаев значительного объема реконструктивных манипуляций в передней камере. Это обуславливает более высокий риск развития ЭЭД в раннем и в отдаленном послеоперационном периоде.

Исследования изменения эндотелия при удалении катаракт у детей немногочисленны, проведены преимущественно при врожденных катарактах, а полученные результаты варьируют. Так, при экстракции

Таблица 6. Динамика морфологических изменений эндотелиоцитов при экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ

Сроки исследования	Полимегатизм, % M ± m (интервал)	Плеоморфизм, % M ± m (интервал)
До операции (n = 34)	35,5 ± 1,0 (21,3 – 44,7)	56,8 ± 0,9 (44,8 – 67,1)
Через 1 мес (n = 17)	39,3 ± 1,5*^ (30,3 – 54,2)	52,8 ± 1,2*✓
Через 3 мес (n = 24)	34,9 ± 1,3 (25,7 – 46,4)	56,4 ± 1,1 (41,9 – 65,1)
Через 12 мес (n = 14)	33,8 ± 1,2^ (24,2 – 41,1)	57,7 ± 1,2✓
Норма	Менее 33	Более 54,1

Примечание. * — различие с исходным уровнем; ^, ✓ – между группами достоверно, p < 0,05.

Таблица 7. Плотность эндотелиальных клеток в глазах с и без имплантации ИОЛ до и в разные сроки после операции

Сроки исследования	ЭОК с имплантацией ИОЛ		ЭОК без имплантации ИОЛ	
	n	плотность ЭК (кл/мм²) M ± m (интервал)	n	плотность ЭК (кл/мм²) M ± m (интервал)
До операции	34	3422 ± 61 (2602 – 4083)	4	3456 ± 91 (3304 – 3672)
Через 3 мес	24	3059 ± 88 (2001 – 3817)	6	2949 ± 215 (2236 – 3462)
Через 6 мес	19	2975 ± 92 (1982 – 3723)	2	3522 ± 229 (3293 – 3751)
Через 1 год	14	2894 ± 110 (1982– 3705)	2	3193 ± 1 (3192 – 3194)
Через 1 год 6 мес	3	3228 ± 206 (2873– 3588)	6	3086 ± 174 (2340 – 3594)
Через 2 года	3	2575 ± 261 (2098 – 2999)	3	2799 ± 289 (2327 – 3325)

врожденных катаракт с имплантацией ИОЛ ПЭК составила от 5,1 до 22,7 % через 3–12 мес [2, 8, 12, 13] и 9,2 % в отдаленные сроки (2,5–26,6 года; в среднем 12,5 года) после вмешательства [10].

ПЭК афакичного глаза через 3 мес после операции составила 8–10 % [9], а существенной разницы в плотности и ПЭК у детей с артифакией и афакией не обнаружено [2, 10].

Данные о морфологических изменениях клеток эндотелия после экстракции катаракты у детей также единичны и неоднозначны. Так, A. Vasavada и соавт. через 3 мес после операции обнаружили достоверное увеличение полимегатизма и уменьшение плеоморфизма [13]. В то же время другими исследователями не выявлено значительных отличий этих показателей на оперированном и парном здоровом глазах [10, 11], что может быть связано с обследованием в отдаленные сроки после операции. Интересно отметить данные о более низких средних показателях плеоморфизма в афакичных глазах по сравнению с артифакичными [10].

Проведенное нами впервые изучение состояния роговицы с помощью КМ до и в сроки до 2 лет после удаления постувеальных катаракт у 41 ребенка показало, что изменения, связанные с операцией, возникают только в задних слоях роговицы. После вмешательства значительно возрастает частота разреженности задней стромы и уплотнения десцеметовой мембраны. При этом, как и до ЭОК, эти изменения имеют преимущественно легкую степень выраженности. В дальнейшем у части пациентов плотность стромы восстанавливается, а уплотнение десцеметовой мембраны, как правило, сохраняется.

Анализ показал, что у детей с постувеальными катарактами плотность ЭК до операции во всех случаях была в норме. Наибольшая ПЭК происходит в ранние сроки после операции — в среднем 10,2 % в течение первого месяца. В дальнейшем темпы ПЭК снижаются. В течение года после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ ПЭК составила в среднем 15,6 %, что соответствует средним показателям, наблюдаемым при врожденных катарактах.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния небольшого объема реконструктивных манипуляций в передней камере на состояние эндотелия и в то же время значительном увеличении ПЭК при повышении травматичности вмешательства.

На нашем материале не выявлено зависимости ПЭК от длительности ремиссии увеита до экстракции катаракты, частоты обострений воспалительного процесса в послеоперационном периоде, наличия сопутствующей глаукомы, а также проведения ИАГ-лазерных оптико-реконструктивных вмешательств.

Установлено, что экстракция катаракты оказывает влияние на плеоморфизм и полимегатизм клеток эндотелия с последующим восстановлением в большинстве случаев к 3–12 мес. Необходимо подчеркнуть, что при сравнительном анализе средней плотности ЭК в артифакичных и афакичных глазах существенных различий не было обнаружено, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния на эндотелий имплантации ИОЛ при постувеальных катарактах у детей.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучено состояние роговицы до и после экстракции постувеальных катаракт у детей с помощью КМ. Обнаружено, что нарушения задней стромы и десцеметовой мембраны имеют преимущественно легкую степень выраженности. Через год после вмешательства плотность ЭК в большинстве случаев остается в пределах нормы, а изменения морфологических параметров эндотелия носят обратимый характер. Суммарная ПЭК после операции с имплантацией ИОЛ составляет 15,6 %, что соответствует средним показателям, наблюдаемым при удалении катаракт в детском возрасте.

2. Установлена зависимость ПЭК от объема вмешательства. В то же время не обнаружено ее связи с длительностью ремиссии увеита до операции, частотой обострений воспалительного процесса в послеоперационном периоде, наличием сопутствующей глаукомы. Значительных отличий плотности ЭК на артифакичных и афакичных глазах не выявлено, что свидетельствует о безопасности с точки зрения травматичности для роговицы экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ при постувеальных катарактах у детей.

3. Необходимо дальнейшее совершенствование хирургической техники, направленное на снижение травматичности вмешательства, а также изучение состояния эндотелия в отдаленные сроки после операции, что позволит оптимизировать тактику и улучшить результаты лечения постувеальных катаракт в детском возрасте.

Литература

1. *Арестова Н.Н.* Разработка системы ИАГ-лазерной оптико-реконструктивной хирургии переднего отдела глаза у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2009. 49 с.
2. *Зубарева Л.Н.* Интраокулярная коррекция в хирургии катаракт у детей: Дис. ... докт. мед. наук в форме научного доклада. М. 1993. 50 с.
3. *Катаргина Л.А., Хватова А.В.* Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина. 2000. 320 с.
4. *Катаргина Л.А., Шестова Ю.П., Денисова Е.В.* Синдром сухого глаза при эндогенных увеитах у детей // Российская педиатрическая офтальмология. 2012. Т. 2. С. 17–20.
5. *Катаргина Л.А., Шестова Ю.П., Денисова Е.В.* Структурные изменения роговицы при эндогенных увеитах у детей, по данным конфокальной микроскопии // Российский офтальмологический журнал. 2012. Т. 5, № 4. С. 37–42.
6. *Кононов Л.Б.* Особенности хирургической тактики и результаты имплантации ИОЛ у детей первого года жизни с врожденными катарактами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010. 25 с.
7. *Федоров С.Н., Егорова Э.В.* Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М.: Медицина. 1992. 244 с.
8. *Basti S., Aasuri M.K., Reddy S., Rao G.N.* Prospective evaluation of corneal endothelial cell loss after pediatric cataract surgery // J Cataract Refract Surg. 1998. V. 24, N 11. P. 1469–1473.

9. *Goyal J.I., Panda A., Angra S.K.* Corneal endothelial changes following pars plana lensectomy // Indian J Ophthalmol. 1991. V. 39, N 1. P. 25–27.
10. *Kassar R.B., Menezo Rozalén J.L., Harto Castaño M.Á., Desco Esteban M.C.* Long-term follow-up of the corneal endothelium after pediatric cataract surgery // Cornea. 2012. V. 31, N 5. P. 529–532.
11. *Kim M.J., Kim J.H., Kim S.-J., Yu Y.S.* Long-term follow-up of changes in corneal endothelium after primary and secondary intraocular lens implantations in children // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012. V. 250. P. 925–930.
12. *Urban B., Bakunowicz-Lazarczyk A., Kretowska M.* Evaluation of corneal endothelium after pediatric cataract surgery in children and adolescents // Klin Oczna. 2005. V. 107, N 1–3. P. 43–45.
13. *Vasavada A.R., Praveen M.R., Vasavada V.A. et al.* Corneal endothelial morphologic assessment in pediatric cataract surgery with intraocular lens implantation: a comparison of preoperative and early postoperative specular microscopy // Am J Ophthalmol. 2012. V. 154, N 2. P. 259–265.

The Impact of Postuveal Cataract Extraction in Children on the State of Posterior Corneal Layers as Evidenced by Confocal Microscopy

L.A. Katargina, U.P. Shestova, E.V. Denisova, A.V. Penkina, N.N. Arestova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
Juliya-shestova@yandex.ru

For the first time, corneal structure before and after postuveal cataract extraction was tested in 41 children (50) eyes using confocal microscopy. Surgery-related changes were revealed in posterior corneal layers. The changes were mild in posterior stroma and Descemet's membrane. One year after the operation, endothelial cell density was within normal limits in most cases, and their pleomorphic and polymegatic changes were reversible. One year after an operation involving an IOL implantation, the mean endothelial cell loss was 15.6 %. The value of endothelial cell loss was shown to depend on the complexity of the operation. No statistically significant relationship was noted between this loss and the duration of remission of uveitis before the operation, the, frequency of postsurgical exacerbations of uveitis. or the presence of concomitant glaucoma. No substantial differences were found between endothelial cell density in pseudophakic (n=34) and aphakic (n=16) eyes. Further improvement of surgical technique and endothelial state assessment in remote postoperative periods were found to be necessary for an optimal choice of tactics and the improvement of anatomical and functional outcomes of cataract extraction in pediatric uveitis.

Key words: uveitis, cataract, children, cornea, confocal microscopy.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:24–29

Иммуновоспалительные механизмы прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой

Е.В. Маркова, В.И. Баранов, С.М. Юдина

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Целью настоящего исследования явилась оценка уровней трансформирующего фактора роста β1 и фактора некроза опухолей α в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) для определения их роли в прогрессировании данного вида патологии. Обследовано 85 пациентов (116 глаз) с ПЭГ, которые были разделены на группы в зависимости от стадии и длительности заболевания. В контрольную группу включено 20 здоровых доноров (40 глаз). Содержание ТФР-β1 и ФНО-α исследовалось в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ). Концентрации ТФР-β1 и ФНО-α в СК и СЖ были повышены у пациентов с ПЭГ в сравнении с группой контроля. У больных ПЭГ с длительностью болезни более 10 лет содержание ТФР-β1 и ФНО-α значительно превышало показатели пациентов с меньшей длительностью заболевания.

Ключевые слова: иммуновоспалительные механизмы, ТФР-*β1*, ФНО-*α*, эндотелиальная дисфункция, псевдоэксфолиативная глаукома.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:30–33

Проблема псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ) в последнее время приобрела большое социальное и общемедицинское значение, что определяется прежде всего широким распространением болезни и быстрым развитием функциональных нарушений. Несмотря на то, что ПЭГ не влияет на жизненный прогноз, это заболевание является основной причиной преждевременной потери трудоспособности и инвалидности среди всех видов офтальмопатологии [10].

Накапливается все больше сведений, указывающих на значимость функциональных изменений сосудистого эндотелия у пациентов с ПЭГ. Особенное значение в развитии изменений придается иммуновоспалительным механизмам, при этом серьезная роль отводится активации системы цитокинов, которые в настоящее время все чаще рассматриваются как иммунологические маркеры дисфункции эндотелия [3, 4]. Возможно, именно ролью иммуновоспалительных механизмов объясняется недостаточная эффективность стандартной местной гипотензивной терапии у больных с ПЭГ. Однако в отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют данные, характеризующие иммунные нарушения, возникающие у пациентов с ПЭГ.

В последние годы установлено, что цитокины играют существенную роль в патогенезе многих видов офтальмопатологии, в том числе и при глаукоме, что проявляется как на уровне глаза, так и всего организма. Известно, что цитокины вырабатываются практически всеми клетками организма. Их биологические эффекты настолько разнообразны, что данная группа медиаторов оказывает влияние почти на все процессы, происходящие как на системном, так и локальном уровнях [1, 2].

В условиях нарушения гемато-офтальмического барьера (ГОБ) становится актуальным исследование содержания цитокинов не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях. Наибольшим удобством для анализа обладает слезная жидкость, что прежде всего объясняется неинвазивностью и простотой методики. В связи с этим перспективным направлением видится исследование содержания про- и противовоспалительных цитокинов в

© Е.В. Маркова, В.И. Баранов, С.М. Юдина
ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с ПЭГ. Наиболее значимой в патогенезе глаукомы и других видов офтальмопатологии является роль таких цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-β1) [5, 6, 8, 10].

Полученные результаты могут способствовать повышению эффективности медикаментозного лечения данного вида глаукомы и оказать положительное влияние на прогноз заболевания [7].

ЦЕЛЬ работы — изучение содержания ТФР-β1 и ФНО-α в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой в зависимости от стадии и длительности заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 85 пациентов (116 глаз), из них мужчин — 41 (47,5 %), женщин — 44 (52,5 %), с ПЭГ различных стадий в возрасте от 52 до 84 лет (средний возраст 68,4 ± 7,8 года). Внутриглазное давление (ВГД) у всех обследованных было нормализовано. В группу контроля входили 20 практически здоровых лиц, подобранных в соответствии с полом и возрастом. Все больные распределялись на группы с учетом стадии и длительности заболевания. Основную массу обследуемых составили пациенты с далеко зашедшей стадией заболевания (42,6 %). Больные с начальной и развитой стадиями ПЭГ составили соответственно 20,4 и 33,3 %. Самой малочисленной оказалась группа пациентов с терминальной стадией глаукомы (3,7 %). Пациенты с IV стадией ПЭГ в данном исследовании были объединены с пациентами, имеющими заболевание III стадии, вследствие частого парного сочетания данных стадий у одного человека на обоих глазах. Кроме этого, при терминальной стадии слезопродукция практически отсутствовала, а следовательно, отсутствовала возможность забора слезной жидкости.

Длительность ПЭГ варьировала в широких пределах: от нескольких месяцев до 17 лет, составив в среднем 5,2 года. В зависимости от продолжительности заболевания пациенты были разделены на 2 группы: 60 больных (86 глаз) с анамнезом «ПЭГ» сроком до 10 лет и 25 больных (30 глаз) — сроком более 10 лет. Продолжительность заболевания определялась с момента постановки диагноза «ПЭГ».

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись: установленный диагноз «ПЭГ», нормализация офтальмотонуса медикаментозно или с помощью антиглаукоматозной операции, отсутствие признаков прогрессирования (по результатам не менее чем 2 исследований за 1 год), наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. В исследовании не принимали участие пациенты с тяжелой соматической патологией, требующие постоянной медикаментозной терапии; пациенты с сопутствующей офтальмологической патологией (миопия высокой степени, выраженное помутнение хрусталика, дистрофические изменения сетчатки, сосудистые заболевания сетчатки и зрительного нерва, диабетическая ретинопатия); пациенты, у которых не удалось нормализовать ВГД при помощи местной антигипертензивной терапии или хирургического лечения. В схему исследования входили: визометрия, периметрия, тонометрия по Маклакову, биомикроскопия, офтальмоскопия, гониоскопия с линзой Гольдмана, электротонография. Для изучения иммунологических показателей кровь из локтевой вены брали утром, натощак, в первые сутки поступления в стационар. Слезную жидкость (около 50 мкл) собирали капилляром из нижнего конъюнктивального свода утром в одно и то же время. За день до взятия слезы пациентов просили не закапывать никаких капель. Предварительная анестезия не проводилась. Стимуляцию слезопродукции осуществляли путем вдыхания пациентом паров нашатырного спирта. Собранные образцы сыворотки крови и слезной жидкости помещали в пластиковые пробирки и замораживали до проведения измерений.

Уровень ТФР-β1 в сыворотке крови и слезной жидкости определялся на полуавтоматическом анализаторе для иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов HumanTGF-β1 Platinum ELISA (eBioscience, Австрия). Чувствительность метода — 4 пг/мл. Содержание ФНО-α в сыворотке крови и слезной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора для определения ФНО-α («Вектор — Бест», Россия), согласно инструкции к тест-системе. Диапазон определяемых значений составлял 0–250 пг/мл.

Статистическая обработка данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и BioStat-2008 для Windows. Для описания количественных признаков использовались элементы вариационной статистики. Основные методы статистического анализа фактических данных выбирали согласно задачам исследования [1]. Во всех процедурах статистического анализа за уровень значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве одного из иммунологических маркеров сосудистой дисфункции в сыворотке крови и слезной жидкости больных ПЭГ исследовалось содержание ростового фактора ТФР-β1. Как предполагается, ТФР-β1 играет значительную роль в процессах ремоделирования сосудистой стенки, преимущественно за счет пролиферации эндотелиоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Вместе с тем роль ТФР-β1 в данном процессе является неоднозначной. Помимо регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, данный цитокин стимулирует продукцию внеклеточного матрикса и протеогликанов, входящих в состав соединительной ткани [2, 9]. Результаты определения исходного содержания данного цитокина в

группах обследованных больных показали достоверное повышение концентрации ТФР-β1 у больных ПЭГ. Содержание ТФР-β1 в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с ПЭГ составило соответственно 16665,56 ± 6621,99 пг/мл и 1776,15 ± 742,70 пг/мл против 7613,98 ± 907,71 пг/мл в сыворотке и 726,53 ± 169,05 пг/мл в слезной жидкости в контрольной группе.

Нами изучалось содержание данного цитокина у больных ПЭГ в зависимости от стадии и длительности заболевания (табл. 1). Выявлены достоверные различия в содержании противовоспалительного цитокина в сравниваемых группах больных с различными стадиями заболевания (табл. 1). Наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось в сыворотке крови больных ПЭГ с далеко зашедшей и терминальной стадиями, которое почти в 3 раза превышало уровень в контрольной группе и достоверно отличалось от показателей начальной и развитой стадий ПЭГ. В слезной жидкости у всех обследованных больных также отмечалось увеличение концентрации ТФР-β1. Так, наиболее высокий уровень данного противовоспалительного цитокина имел место у больных с III–IV стадией, что также превышало показатели I и II стадий болезни в 2,7 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

Нами также выявлено увеличение концентрации ТФР-β1 в зависимости от длительности ПЭГ. При продолжительности заболевания более 10 лет (рисунок) содержание цитокина в сыворотке крови и слезной жидкости составило соответственно 18730,40 ± 3602,32 пг/мл и 2054,41 ± 405,23 пг/мл, что достоверно превышало показатели, полученные в группе пациентов с продолжительностью ПЭГ до 10 лет (14585,24 ± 2190,2 пг/мл и 1489,21 ± 354,21 пг/мл соответственно).

К цитокинам, обладающим выраженным провоспалительным действием, относится ФНО-α. Одним из механизмов его действия, по мнению ряда авторов, является способность активировать выработку синтазы оксида азота, повышая тем самым концентрацию оксида азота (NO) в тканях. Образовавшийся NO способен оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки и способствовать активации процессов фиброза [5].

Результаты определения уровней ФНО-α в сыворотке крови показали достоверное повышение концентрации данного цитокина у больных ПЭГ (3,44 ± 1,15 пг/мл) в сравнении с группой контроля (2,69 ± 0,85 пг/мл), $p < 0,05$. При этом выявлены различия в содержании провоспалительного цитокина в зависимости от стадии и длительности заболевания (табл. 2). Установлено, что у больных ПЭГ рост содержания ФНО-α происходил параллельно увеличению тяжести заболевания. Так, при III–IV стадии концентрация ФНО-α достоверно превышала уровень данного цитокина не только при I, но и при II стадии, $p < 0,05$.

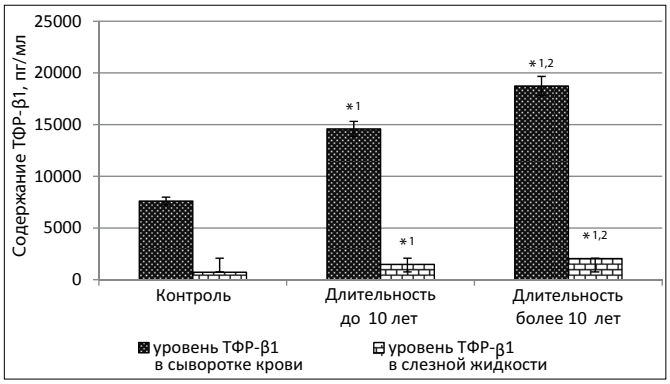


Рисунок. Содержание ТФР-β1 в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с ПЭГ в зависимости от продолжительности заболевания.
Примечание. Звездочкой (*) отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$).

Таблица 1. Содержание ТФР-β1 в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с ПЭГ в зависимости от стадии заболевания

Показатели		Группы обследованных больных			
		группа контроля (n = 20)	больные с ПЭГ I ст. (n = 17)	больные с ПЭГ II ст. (n = 29)	больные с ПЭГ III–IV ст. (n = 39)
		1	2	3	4
ТФР-β1, пг/мл	Сыворотка крови	7613,96 ± 907,71	9340,83 ± 1201,81*1	12175,81 ± 1520,82*1,2	21601,44 ± 5228,18*1-3
	Слезная жидкость	726,52 ± 169,05	861,83 ± 93,61*1	1328,35 ± 326,52*1,2	2329,32 ± 529,42*1-3

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочкой (*) отмечены достоверные различия средних арифметических ($\rho < 0,05$), цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Таблица 2. Содержание ФНО-α в сыворотке крови пациентов с ПЭГ в зависимости от стадии заболевания

Показатель	Группы обследованных больных			
	группа контроля (n = 20)	больные с ПЭГ I ст. (n = 17)	больные с ПЭГ II ст. (n = 29)	больные с ПЭГ III–IV ст. (n = 39)
	1	2	3	4
ФНО-α, пг/мл	2,69 ± 0,85	2,90 ± 0,94*1	3,19 ± 0,84*1, 2	3,95 ± 1,23*1-3

Наибольшее содержание ФНО-α в сыворотке крови наблюдалось у больных ПЭГ с анамнезом болезни более 10 лет. Концентрация исследуемого провоспалительного цитокина в этой группе составила 3,72 ±1,19 пг/мл. У пациентов с длительностью заболевания менее 10 лет уровень ФНО-α составил 3,15 ± 0,83 пг/мл. Определение ФНО-α в слезной жидкости показало, что лишь у 4 пациентов (6 глаз) контрольной группы содержание данного цитокина было выше минимально определяемых значений и составило в среднем 2,44 ± 0,88 пг/мл. Только у 8 пациентов с ПЭГ (10 глаз) удалось определить содержание ФНО-α, которое в средем находилось на уровне 3,97 ± 0,85 пг/мл, что было выше показателей контрольной группы в 1,6 раза. В связи с небольшим количеством положительных результатов проследить какую-либо тенденцию в длительности процесса не удалось.

Повышение уровня ТФР-β1 у пациентов с ПЭГ в ответ на усиленную выработку ФНО-α может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение активности данного провоспалительного цитокина. Это подтверждается наличием прямой корреляционной зависимости между содержанием ТФР-β1 и ФНО-α в сыворотке крови и слезной жидкости ($r = 0,47$, $p < 0,05$; $r = 0,37$, $p < 0,05$ соответственно) пациентов с ПЭГ. Более низкая связь в последней группе в некоторой степени может быть объяснена небольшим количеством случаев определения уровня ФНО-α в слезной жидкости. Таким образом, проведенные исследования выявили активацию про- и противовоспалительных цитокинов у больных ПЭГ, коррелирующую с тяжестью глаукомного процесса и длительностью заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что иммунные нарушения, включающие гиперпродукцию оппозиционных цитокинов ФНО-α и ТФР-β1, являются одним из механизмов формирования сосудистой дисфункции у больных ПЭГ. Наиболее выраженные нарушения иммунного компонента имеют место у больных ПЭГ с более поздней стадией заболевания и соответствуют большей длительности процесса. Это позволяет заключить, что показатели уровней ТФР-β1 и ФНО-α в сыворотке крови и слезной жидкости могут быть использованы в качестве маркеров, характеризующих тяжесть процесса и прогноз заболевания.

2. На основе оценки степени изменений определяемых показателей в сыворотке крови и слезной жидкости больных ПЭГ могут быть разработаны прогностические критерии риска прогрессирования данной патологии. Наиболее неблагоприятное течение заболевания связано с повышением содержания в сыворотке крови и слезной жидкости ТФР-β1 и ФНО-α.

3. Значительная патогенетическая роль иммунных нарушений в развитии ПЭГ позволяет считать иммунокоррекцию одним из перспективных направлений в лечении данной патологии. Изучение вышеуказанных показателей и анализ их изменений в динамике может помочь в выборе адекватной тактики лечения ПЭГ и в контроле его эффективности.

Литература

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1999. 459 с.
2. *Демьянов А.В., Котов Л.Ю., Симбирцев А.С.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. №3. С. 20–33.
3. *Калинина Н.М.* Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо. 1999. 496 с.
4. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. 2000. № 3. С. 30–44.
5. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. СПб.: Изд-во «Фолиант». 2008. 552 с.
6. *Никитин Н.А., Кузбеков Ш.Р.* Роль TGF в офтальмологии // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 1. С. 3–9.
7. *Слепова О.С.* Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорригирующего лечения // Российский офтальмологический журнал. 2008. № 3. С. 36–42.
8. *Border W., Ruoslahti E.* Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair // J. Clin. Invest. 1992. V. 90. P. 1–7.
9. *Ritch R.* Exfoliation syndrome // Current Opinions in Ophthalmology. 2001. V. 12. P. 124–130.
10. *Schlotzer-Scbrehardt U., Zenkel M., Kiichle M.* Role of transforming growth factor-β1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome // Eye. 2001. V. 73. P. 765–780.

The Immune Inflammatory Progressing Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Patients with Pseudoexfoliation Glaucoma

E.V. Markova, V.I. Baranov, S.M. Yudina

Kursk State Medical University, Kursk, Russia
markova_helen@rambler.ru

The paper evaluated the levels of tumor necrosis factor α (TNF-α) and the transforming factor of growth β1 (TFG-β1) in blood serum and tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma (PEG) in order to determine their role in PEG progression. We observed 85 patients (116 eyes) divided into groups depending on the stage and duration of the disease. The control group included 20 healthy subjects (40 eyes). TNF-α and TFG-β1 were determined in the serum and tear fluid. TFG-β1 and TNF-α concentrations in the serum and tear fluid of PEG patients were found to be significantly increased as compared to the controls. In patients who had the condition for over 10 years, the concentration of TFG-β1 and TNF-α was much higher than in patients with shorter duration of the disease.

Key words: immunoinflammatory mechanisms, TFG-β1, TNF-α, endothelial dysfunction, pseudoexfoliation glaucoma.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:30–33

Пространственная контрастная чувствительность у пациентов с ретинопатией недоношенных

В.В. Нероев, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина

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

Проведенные исследования пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ) у 47 пациентов (76 глаз) с ретинопатией недоношенных (РН) в возрасте 6–16 лет выявили высокую частоту ее нарушений даже при минимальных остаточных изменениях на глазном дне. При 1-й и 2-й степени РН снижение ПКЧ наиболее часто наблюдалось на красные и зеленые стимулы в диапазоне средних и высоких пространственных частот, что отражает преимущественное поражение парвоцеллюлярной системы. При 3-й степени выявлен сдвиг изменений ПКЧ в диапазон низких частот на все ахроматические и хроматические стимулы, что свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс и магноцеллюлярной системы и может быть причиной зрительных нарушений.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, контрастная чувствительность, парво- и магноцеллюлярная система.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:34–37

Ретинопатия недоношенных (РН) — заболевание глаз детей, рожденных ранее срока, нередко приводящее к различным нарушениям зрения даже при легких формах патологии. Патогенез нарушений зрения при РН носит сложный, комбинированный характер, что обусловлено не только остаточными изменениями на глазном дне, но и изменением электрогенеза сетчатки вследствие недоношенности, сопутствующей патологией проводящих путей и высших отделов зрительного анализатора, аномалиями рефракции и др. [2].

Поиск наиболее информативных тестов выявления механизмов нарушений зрения при РН представляет значительный интерес.

Одним из методов детальной оценки зрения является определение пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ), которая характеризует способность зрительной системы воспринимать и анализировать распределение яркостей в поле зрения [1]. Это свойство обеспечивает восприятие формы, взаиморасположения, размера, ориентации объектов, т. е. восприятие пространственной организации окружающего мира [1, 4–6, 8].

Исследование ПКЧ позволяет объективно оценить качество зрения. Так, восприятие области низких частот до 1 цикл/град позволяет увидеть весь объект целиком, среднечастотные компоненты — более мелкие детали, а высокие пространственные частоты способствуют конкретизации и тонкому восприятию изображения.

Изучение качества зрения у недоношенных детей представляет важный практический интерес, однако исследования в этой области весьма ограничены. Имеются немногочисленные данные, согласно которым у недоношенных детей с РН и без нее отмечается пониженная контрастная чувствительность и нарушения цветового восприятия по сравнению с доношенными детьми соответствующего возраста, что подтверждает гипотезу о высоком риске повреждений незрелой зрительной системы недоношенных детей. Патология цветового зрения свидетельствует о нарушении функции колбочек сетчатки, а снижение контрастной чувствительности может быть объяснено меньшим количеством функционирующих палочек [4].

ЦЕЛЬ нашего исследования — изучить пространственную контрастную чувствительность при разной степени регрессивной РН и оценить качество зрения у детей с РН в отдаленный период.

© В.В. Нероев, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 47 пациентов (76 глаз) в возрасте от 6 до 16 лет с регрессивной РН различной степени (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов

Степень РН	Число глаз	Острота зрения (среднее значение)	Средний сферический эквивалент рефракции, дптр
1-я	16	0,6–1,0 (0,75)	-0,75
2-я	35	0,3–1,0 (0,7)	-1,5
3-я	25	0,2–0,9 (0,5)	-1,75
Группа контроля	22	0,8–1,0 (0,85)	+0,25

Все обследованные дети родились при сроке 24–34 недели гестации с массой тела от 680 до 2180 г, из них 18 детей — с экстремально низкой массой тела при рождении (до 1000 г). Группу контроля составили 11 здоровых доношенных детей (22 глаза) от 6 до 15 лет.

Из исследования исключены дети с выраженной патологией проводящих путей и высших отделов зрительного анализатора, амблиопией высокой степени, развившейся вследствие некорригированной анизометропии, глазодвигательными нарушениями.

Исследование ПКЧ проводилось с помощью компьютерной программы ZEBRA (авторы Шамшинова А.М., Белозеров А.Е., ТОО «Астроинформ», Москва). Программа реализована в операционной системе DOS IBM-совместимого компьютера [1, 3].

Измерения проводились монокулярно в условиях мезопического освещения с расстояния 2 м, размер изображения — 18 см. Поле стимуляции составляло 5°. Аномалии рефракции корригировались очками.

Статистическая обработка данных осуществлялась по программе Microsoft Excel с помощью методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения ПКЧ на ахроматические и цветные паттерны у пациентов контрольной группы представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

В группе контроля максимум контрастной чувствительности, как на ахроматические, так и хроматические стимулы, был в диапазоне средних пространственных частот. На высоких пространственных частотах ПКЧ снижалась по всем цветам. Хотя в графическом изображении ПКЧ на ахроматический паттерн была ниже, чем на цветовые паттерны, статистически достоверных различий нами не выявлено ($t < 2,5$; $p > 0,05$).

Таблица 2. Контрастная чувствительность в группе контроля, дБ (M ± α95)

Пространственная частота, цикл/град	Тип стимула			
	ахроматический	красный	зеленый	синий
0,5	28,70 ± 2,63	28,1 ± 2,1	34,10 ± 2,15	28,70 ± 2,63
1,0	31,30 ± 2,31	34,70 ± 2,17	38,40 ± 2,07	35,60 ± 2,07
2,0	35,00 ± 3,37	40,30 ± 2,61	42,3 ± 1,7	39,1 ± 2,6
4,0	32,10 ± 4,26	35,50 ± 3,27	41,70 ± 1,94	36,60 ± 2,16
8,0	22,90 ± 3,61	31,40 ± 3,21	32,3 ± 2,9	28,60 ± 2,75
16,0	8,90 ± 2,41	13,10 ± 2,88	15,10 ± 3,06	8,30 ± 3,05

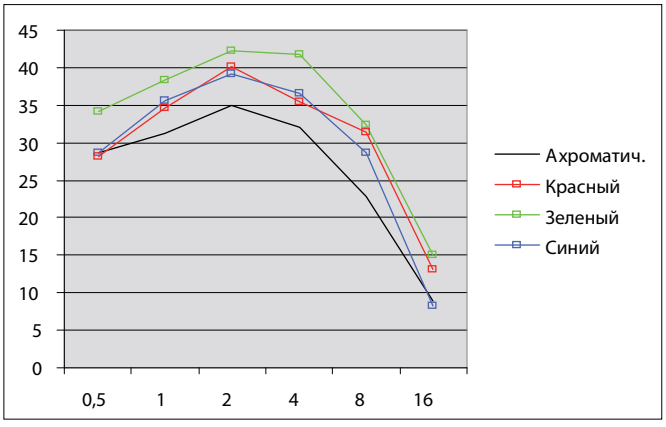


Рис. 1. ПКЧ в группе контроля. Цвет кривых соответствует цвету предъявляемого стимула.

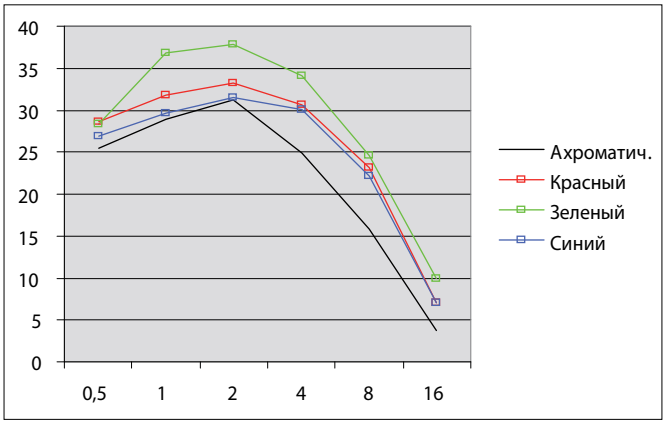


Рис. 2. ПКЧ у пациентов с РН I степени. Цвет кривых соответствует цвету предъявляемого стимула.

При РН 1-й степени ход кривых был изменен: отмечалось резкое снижение ПКЧ в диапазоне средних частот (с 4,0 цикл/град) на ахроматический паттерн по сравнению с хроматическими стимулами ($t = 2,7$, $p < 0,05$) (рис. 2).

Однако достоверных различий ПКЧ в норме и при РН 1-й степени не выявлено, кроме показателей в диапазоне средних частот от 2,0 цикл/град на красный стимул и от 4,0 цикл/град на зеленый, что может свидетельствовать о вовлеченности в патологический процесс макулы и парамакулы уже при начальной степени РН.

Достоверных различий ПКЧ у больных с 1-й и 2-й степенью РН не обнаружено (рис. 3).

Однако отмечено снижение ПКЧ на все предъявляемые стимулы уже в диапазоне средних пространственных частот от 2,0 цикл/град. Достоверное угнетение ПКЧ выявлено на ахроматические стимулы во всем исследуемом диапазоне средних и высоких частот ($t > 3,5$; $p < 0,05$).

По сравнению с контрольной группой достоверное снижение ПКЧ при 2-й степени РН выявлено в диапазоне средних пространственных частот на красный и зеленый стимулы ($p < 0,05$) и в диапазоне высоких частот до 8 цикл/град на синий стимул.

При исследовании ПКЧ у пациентов с 3-й степенью РН отмечено ухудшение восприятия контраста на ахроматические и цветные стимулы (рис. 4).

Взаиморасположение кривых, соответствующих цветам стимулов, менялось незначительно. Существенное снижение чувствительности на все стимулы регистрировалось уже от 2 цикл/град. В зоне высоких пространственных частот до 16 цикл/град кривые стремились к нулю.

Учитывая высокий разброс показателей ПКЧ, что обусловлено клиническим полиморфизмом внутри каждой степени РН, мы провели сравнительный анализ частоты патологических показателей ПКЧ при разной степени заболевания (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, по мере нарастания тяжести заболевания возрастает частота патологической ПКЧ. При 1-й степени РН ПКЧ нарушалась преимущественно в диапазоне средних и высоких частот на красный и зеленый стимулы. При 2-й степени РН ПКЧ менялась в большей степени на зеленый и синий цвета в диапазоне средних и высоких частот. При РН 3-й степени ПКЧ резко снижена на ахроматический и все хроматические стимулы в диапазоне всех частот.

Выявленное у некоторых пациентов (18 %) с 1–2-й степенью РН и относительно высокой остротой зрения (0,6–0,8) изменение конфигурации кривых с формированием изломов, возможно, связано с наличием цветоспецифических нейронов в зрительной коре, отличающихся сложностью рецептивных полей, которые неодинаково вовлекаются в патологический процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у детей с РН, даже с минимальными остаточными изменениями на глазном дне и визуально сохранной макулой, имеются нарушения ПКЧ, что существенно отражается на качестве зрения. Снижение ПКЧ на средних и высоких пространственных частотах отражает изменения преимущественно парвоцеллюлярной системы, так как рецептивные поля парвоцеллюлярных клеток (Р-клеток) лучше приспособлены к выявлению небольших различий между визуальными характеристиками наблюдаемого объекта и к выполнению

Таблица 3. Частота патологической ПКЧ при разной степени РН

Степень РН	Всего глаз, n	Число глаз с патологической ПКЧ, n (%)
1-я	16	6 (37,5)
2-я	35	27 (77,1)
3-я	25	25 (100)

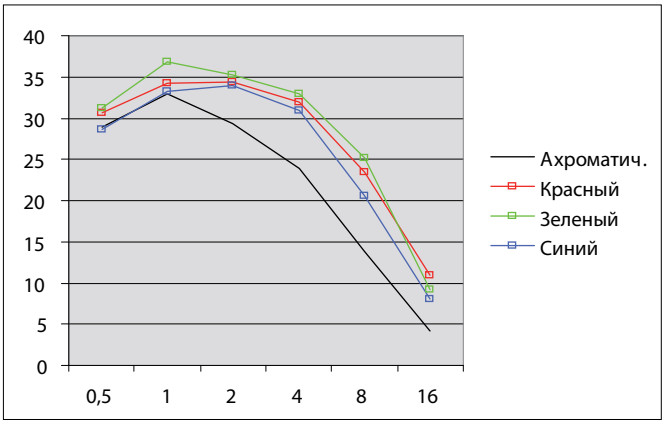


Рис. 3. ПКЧ у пациентов с РН 2-й степени. Цвет кривых соответствует цвету предъявляемого стимула.

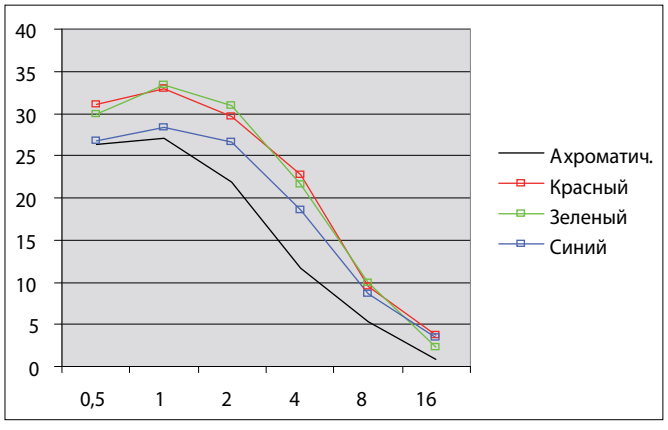


Рис. 4. ПКЧ у пациентов с РН 3-й степени. Цвет кривых соответствует цвету предъявляемого стимула.

тонкого анализа пространственных деталей неизменного стимула. Так, нарушения распознавания и узнавания предметов, деталей объекта, трудности при письме и чтении могут быть связаны с угнетением функции ганглиозных Р-клеток сетчатки.

При нарастании тяжести заболевания происходит сдвиг изменений ПКЧ в диапазон низких пространственных частот, что свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс магноцеллюлярной системы, обладающей высокой чувствительностью к нерезкому контрасту и отвечающей за ориентацию и обнаружение движения [7].

Таким образом, для РН характерны нарушения преимущественно в парвоцеллюлярной зрительной системе, однако, учитывая полученные результаты определения ПКЧ, нельзя исключить и нарушения в магноцеллюлярной системе при более выраженных изменениях на глазном дне, что может быть причиной различных зрительных расстройств [5, 7]. Исследование ПКЧ у пациентов с РН является высокоинформативным методом, позволяющим объективно оценить качество зрения, что может быть использовано в алгоритме обследования и определении подходов к реабилитации этого контингента пациентов.

Литература

1. *Белозеров А.Е.* Исследование пространственной контрастной чувствительности // Зрительные функции и их коррекция у детей: руководство для врачей / Под ред. Аветисова С.Э., Кащенко Т.П., Шамшиновой А.М. М.: ОАО Издательство Медицина, 2005. С. 271–278.
2. *Катаргина Л.А., Коголева Л.В.* Патогенез нарушений зрения у детей с ретинопатией недоношенных // Зрительные функции и их коррекция у детей: руководство для врачей / Под ред. Аветисова С.Э., Кащенко Т.П., Шамшиновой А.М. М.: ОАО Издательство Медицина, 2005. С. 459–475.
3. *Шамшинова А.М., Белозеров А.Е., Шапиро В.М. и др.* Новый метод исследования контрастной чувствительности в клинике глазных болезней // Вестн. офтальмол. 1997. Т. 113, № 1. С. 22–25.
4. *Dowdeswell H., Slater A., Broomhall J., Tripp J.* Visual deficits in children born at less than 32 week's gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage // Brit. J. Ophthalmol. 1995. V. 79. P. 447–452.
5. *Dutton G.N.* Cognitive visual dysfunction// Br. J. Ophthalmol. 1994. V. 78. P. 723–726.
6. *Kaplan E., Shapley R.M.* The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity // Proc Nat Ac Sci USA. 1986. V. 83. P. 2755–2757.
7. *McKillop E., Dutton G.* Impairment of vision in children due to damage to the brain: a practical approach // Br.J. Ophthalmol. 2008. V. 5. P. 8–14.
8. *Myers V., Gidlewski N., Quinn G.E., Miller D.* Distance and near visual acuity, contrast sensitivity and visual fields of 10-year-old children // Arch Ophthalmol. 1999. V. 117. P. 94–99.

Spatial Contrast Sensitivity of Satients with Retinopathy of Prematurity

V.V. Neroev, L.V. Kogoleva, L.A. Katargina

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

Our studies of the spatial contrast sensitivity (SCS) in 47 patients (76 eyes) with retinopathy of prematurity (ROP) aged 6–16 years revealed a high frequency of SCS violations, even in cases of minimal residual changes in the fundus. In the 1 and the 2 ROP degrees, reduced SCS was most frequent for red and green stimuli in the range of medium and high spatial frequencies, which reflects the predominant impairment of the parvocellular system. In the 3rd ROP degree, a shift of SCS changes into the low frequency range was revealed for all achromatic and chromatic stimuli, which is an evidence of the involvement of the magnocellular system and may be a cause of a variety of visual disorders.

Key words: retinopathy of prematurity, spatial contrast sensitivity, parvocellular and magnocellular system.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:34–37

Инфекционный статус больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки

В.В. Нероев[1], Г.И. Кричевская[1], О.С. Слепова[1], В.Э. Танковский[1], Н.А. Уракова[2]

[1] *ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России*
[2] *ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России*

Цель работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и характерные ассоциации микроорганизмов у больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки. Образцы сыворотки крови 52 больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки исследовались с помощью иммуноферментного анализа на широкий спектр инфекционных возбудителей. У всех пациентов выявлено микст-инфицирование различными микроорганизмами, у 73 % наблюдалась ассоциация 4 и более возбудителей. Преобладала инфицированность вирусами группы герпеса (94 %) с серологическими признаками их реактивации (67 %) и токсоплазмой гондии (50 %). При сочетании герпес-вирусной реактивации и токсоплазменного инфицирования имеется тенденция к увеличению частоты ишемических форм воспалительных окклюзий вен сетчатки ($p > 0,05$). По-видимому, смешанное инфицирование может играть важную роль в патогенезе воспалительных окклюзий ретинальных вен в качестве триггерного или отягощающего фактора.

Ключевые слова: окклюзии вен сетчатки, иммуноферментный анализ, инфекции.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:38–41

Возможная роль инфекций в развитии васкулитов различной локализации, атеросклероза сосудов и их осложнений широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Наиболее веские доказательства получены в отношении цитомегаловируса (ЦМВ) и хламидофилы пневмонии [9, 10, 16]. У хронически инфицированных ЦМВ пациентов, перенесших операцию по коронарному стентированию, существенно увеличивался, по сравнению с серонегативными больными, риск тромбозов коронарных сосудов с последующим рестенозом [18]. Экспериментально подтверждена возможность репликации вируса гриппа в эндотелии кровеносных сосудов [3].

Одной из причин окклюзий ретинальных вен являются их воспалительные изменения разного генеза [6, 12, 14, 15, 23]. Окклюзии вен сетчатки также могут быть следствием системных хронических инфекций, вызванных различными возбудителями (вирус гриппа, вирусы группы герпеса, вирусы Коксаки, токсоплазма гондии, возбудители сифилиса, туберкулеза, проказы, хламидии и др.) [3, 9–13, 16, 17, 19]. По данным P. Sullivan и соавт. [22], высокая частота сосудистых окклюзий отмечена у пациентов с ЦМВ-ретинитами. Представления о спектре возбудителей, тропных к сосудам, постоянно расширяются. Ранее нами были получены предварительные данные о высоком уровне инфицированности микоплазмами пациентов с тромбозами вен сетчатки [7, 8].

Несмотря на большое количество проведенных эпидемиологических, морфологических, экспериментальных и клинических исследований, результаты которых указывают на связь между инфекцией и сосудистой патологией, в этой проблеме остается ряд нерешенных вопросов. Неясно, какую роль играют экстраокулярные инфекции в патогенезе васкулитов сетчатки, а также окклюзий ретинальных вен.

ЦЕЛЬ работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и характерные ассоциации микроорганизмов у больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки.

© В.В. Нероев, Г.И. Кричевская, О.С. Слепова и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 52 пациента (мужчин — 33, женщин — 19) в возрасте от 20 лет до 81 года (средний возраст — 53,83 ± 1,98 года) с воспалительными окклюзиями вен сетчатки, что было подтверждено клинически (клеточная реакция в стекловидном теле, «муфты» и «полосы сопровождения» по ходу сосудов) и ангиографически (экстравазальный выход флюоресцеина из сосудов различного калибра). Больные с системными и синдромными заболеваниями были исключены из исследования. Ишемические окклюзии вен сетчатки диагностированы у 32 больных (средний возраст 52,13 ± 2,75 года), из них окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) определены у 18 пациентов, ветви ЦВС — у 14. Неишемические окклюзии ретинальных вен диагностированы у 20 больных (средний возраст 50,25 ± 3,15 года), из них окклюзии ЦВС определены у 14 пациентов, ветви ЦВС — у 6.

Пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, дополненное фоторегистрацией глазного дна, оптической когерентной томографией, флюоресцентной ангиографией глазного дна.

Для оценки инфекционного статуса больных определяли серологические маркеры хронической и активной инфекции — специфические антитела, относящиеся к разным классам иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). Сыворотку крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом ИФА-анализаторе «Лазурит» (США) с коммерческими диагностическими тест-системами «Вектор-Бест» (Кольцово). Определяли антитела к герпес-вирусам: вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го типа, ВПГ 2-го типа, ЦМВ, вирусу Эпштейна — Барра (ВЭБ), а также к токсоплазме гондии, токсокаре канис, хламидии трахоматис, хламидофиле пневмонии, микоплазме гоминис, уреаплазме уреалитикум. Показатели исследовали до начала лечения. По характеру серологического ответа устанавливали наличие и фазу инфекции (первичная, хроническая, рецидив хронической).

Интерпретация результатов серологических исследований на ВПГ 1-го и 2-го типа и ЦМВ представлена в таблице 1.

Интерпретация результатов серологических исследований на ВЭБ проводилась согласно рекомендациям производителя тест-систем (табл. 2).

IgA-антитела рассматривали как маркеры активной или вялотекущей инфекции, вызванной хламидией трахоматис, хламидофилой пневмонии, микоплазмой гоминис, уреаплазмой уреалитикум.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Biostatd, Statistica, версия 8.0 (StatSoft Inc., США). Величины сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, точного критерия Фишера. Достоверным считали отличие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных серологических исследований показал: все обследованные нами больные инфицированы возбудителями хронических инфекций. Подавляющее число пациентов были хронически инфицированы герпес-вирусами: ВПГ 1-го и 2-го типа — 94 %, ЦМВ — 90 % и ВЭБ — 90 %. Об этом свидетельствует наличие IgG-антител к поздним антигенам этих вирусов. Данные показатели соответствуют распространенности этих вирусов в популяции в целом [1, 2]. Серологические маркеры первичной инфекции не были обнаружены ни в одном случае.

IgG-антитела к ранним антигенам, указывающие на реактивацию герпес-вирусов, обнаружены у 35 человек (67 %). Причем наиболее часто выявлялись серологические маркеры реактивации ВПГ 1-го типа (50 %), ЦМВ (36 %) и ВПГ 2-го типа (21 %) и их сочетание, редко — ВЭБ (8 %) (рис. 1). Хотя, по данным литературы, распространенность ВПГ 1-го и 2-го типа в популяции существенно не отличается [5], реактивация ВПГ 1-го типа наблюдалась чаще, чем ВПГ 2-го типа, что отмечено нами при обследовании пациентов и с другими заболеваниями глаз, в частности с генерализованными увеитами [6].

Таблица 1. Интерпретация результатов серологических исследований на ВПГ 1-го и 2-го типа и ЦМВ

Характер инфекции	IgM-антитела к поздним антигенам	IgG-антитела к поздним антигенам	IgG-антитела к ранним антигенам
Ранняя первичная	+	–	±
Поздняя первичная	+	+	+
Хроническая (персистентная или латентная)	–	+	–
Реактивация хронической	±	+	+

Примечание. + — антитела обнаружены; ± — результат сомнительный; – — антитела не обнаружены.

Таблица 2. Интерпретация серологического ответа на ВЭБ

Фазы инфекции	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA-IgG
Ранняя первичная	+	+	–
Поздняя первичная	±	+	–
Недавно перенесенная (ранняя паст-инфекция)	–	±	+
Хроническая	±	+	–
Реактивация хронической	±	+	+

Примечание. + — антитела обнаружены; ± — результат сомнительный; – — антитела не обнаружены.

Хроническая инфицированность другими возбудителями выявлялась реже: токсоплазмой гондии — в 50 %, микоплазмой гоминис — в 25 %, хламидией трахоматис — в 19 %, хламидофилой пневмонии — в 19 %, уреаплазмой уреалитикум — в 19 %, токсокарой канис — в 17 %. Распространенность этих инфекций в целом отражает уровень инфицированности ими населения РФ [4, 19, 20]. Серологические маркеры реактивации уреаплазмы уреалитикум обнаружены в 13 %, микоплазмы гоминис — в 8 %, хламидии трахоматис — в 4 %. Реактивация токсоплазмы гондии, хламидофилы пневмонии не отмечена.

Моноинфицирование у обследованных больных не выявлено. Установлена смешанная хроническая инфицированность в различных сочетаниях: у 33 % выявлена ассоциация 4 возбудителей, у 19 % — 6, у 17 % — 5, у 15 % — 3, у 12 % — 2, по 2 % — 7 и 8 изученных микроорганизмов (рис. 2). Чаще всего наблюдалось микст-инфицирование ВПГ 1-го и 2-го типа, ЦМВ и ВЭБ (13 %), а также сочетание герпесвирусов и токсоплазмы гондии (12 %).

При сравнении инфицированности больных до 40 лет (14 человек) и старше 40 лет (38 человек) видно, что с возрастом количество инфекционных агентов увеличивается в среднем с 2 до 4, а также появляется инфицированность 7–8 изученными возбудителями (рис. 3). В обеих возрастных группах преобладает хроническая инфицированность ВПГ 1-го и 2-го типа, ЦМВ и ВЭБ: до 40 лет она составляет 83, 92 и 75 % соответственно; старше 40 лет — 97, 89 и 97 % соответственно. Помимо этого, выявлено достоверное нарастание частоты обнаружения хронического инфицирования токсоплазмой гондии (до 40 лет — 17 %, старше 40 лет — 59 %, $p < 0,05$), а также реактивации ЦМВ у пациентов старше 40 лет (до 40 лет — 8 %, старше 40 лет — 43 %, $p < 0,05$).

Определенные различия, хотя и недостоверные ($p > 0,05$), были обнаружены при сравнении пациентов с ишемическими и неишемическими формами воспалительных окклюзий вен сетчатки. При ишемическом типе чаще обнаруживалась реактивация ВПГ 2-го типа (28 % — в сравнении с 15 % при неишемическом типе), инфицированность токсоплазмой гондии (56 % — в сравнении с 40 % при неишемическом типе) и микоплазмой гоминис (13 % —в сравнении с 0 % при неишемическом типе). При неишемических формах заболевания несколько чаще выявлялась инфицированность хламидией трахоматис и хламидофилой пневмонии (25 % — в сравнении с 16 % при ишемических формах).

Таким образом, герпес-вирусная реактивация и хроническое инфицирование токсоплазмой гондии, по-видимому, может способствовать развитию ишемического типа заболевания. Однако, учитывая малочисленность подгруппы с неишемической формой воспалительных окклюзий ретинальных вен, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов.

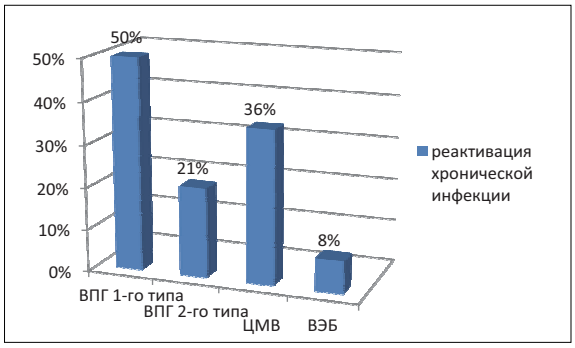


Рис. 1. Частота выявления серологических маркеров реактивации герпес-вирусов у больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У всех пациентов с воспалительными окклюзиями вен сетчатки выявлено микст-инфицирование

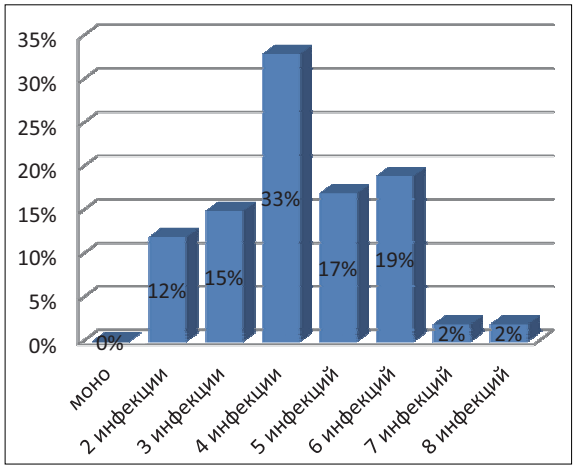


Рис. 2. Характеристика сочетаний инфекций у больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки.

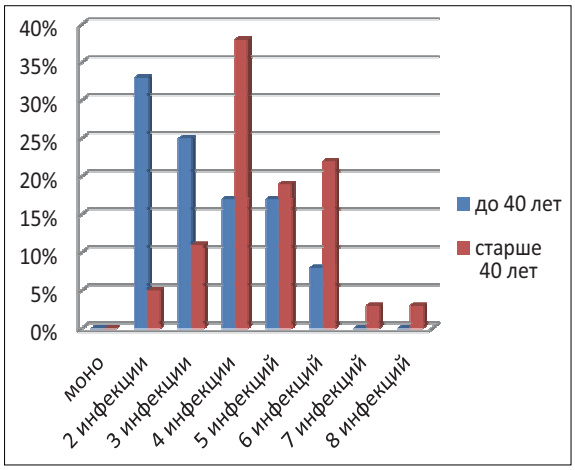


Рис. 3. Микст-инфицирование больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки в разных возрастных группах.

различными микроорганизмами, у 73 % наблюдалась ассоциация 4 и более возбудителей. Преобладает инфицированность вирусами группы герпеса (94 %) с серологическими признаками их реактивации (67 %) и токсоплазмой гондии (50 %). При сочетании герпес-вирусной реактивации и токсоплазменного инфицирования имеется тенденция к увеличению частоты ишемических форм воспалительных окклюзий вен сетчатки. Смешанное инфицирование может играть важную роль в патогенезе воспалительных окклюзий вен сетчатки в качестве триггерного или отягощающего фактора.

Литература

1. *Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И.* Болезни герпес-вирусной группы. Элиста: АПП «Джангар», 2005. 64 с.
2. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина, 2003. 604 с.
3. *Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В. и др.* Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека // Вопросы вирусологии. 2012. № 2. С. 20–23.
4. *Зайцева О.В., Щербакова М. Ю., Самсыгина Г. А.* Хламидийная инфекция: новый взгляд на проблему // Тер. архив. 2001. № 11. С. 35–39.
5. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпес-вирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. 303 с.
6. *Кацнельсон Л.А.* Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина, 1990. 270 с.
7. *Кричевская Г.И., Танковский В.Э.* Хронические инфекции в патогенезе тромбозов вен сетчатки // V РООФ. 2012. Сб. научн. трудов. М. С. 274–277.
8. *Кричевская Г.И., Танковский В.Э., Вахова Е.С., Давыдова Г.А.* Распространенность микоплазменной инфекции (Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealyticum) среди пациентов с заболеванием увеального тракта и сетчатки, по данным серологических исследований // РОЖ. 2012. С. 74–76.
9. *Стакишайтис Д.В., Каманева А.М., Стрибинскенс Л.А.* Латентная цитомегаловирусная инфекция, аполипопротеиды В и А-1 в плазме крови и атерогенез // Клиническая медицина. 1993. № 4. С. 28–30.
10. *Campbell L.A., Kuo C.C., Grayston J.T. et al.* Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease // Emerging Infect. Dis. 1998. V. 4. P. 571–579.
11. *Chang M. S., Lee S. S., Cunningham E. T. Jr.* Focal retinal phlebitis as a presenting sign of systemic Bartonella henselae infection. Retina. 2001. V. 21. P. 280–281.
12. *Gentile R.C., Berinstein D.M., Oppenheim R., Walsh J.B.* Retinal vascular occlusions complicating acute toxoplasmic retinochoroiditis // Can. J. Ophthalmol. 1997. V. 32. P. 354–358.
13. *Gray A.V., Michels K.S., Lauer A.K., Samples J.R.* Bartonella henselae infection associated with neuroretinitis, central retinal artery and vein occlusion, neovascular glaucoma, and severe vision loss // Am. J. Ophthalmol. 2004. V. 137. P. 187–189.
14. *Hoang Q.V., Freund K.B., Klancnik J.M. et al.* Focal retinal phlebitis // Retina. 2012. V. 32. N 1. P. 120–126.
15. *Kotsolis A.I., Karamchandani H.K., Hathaway N. et al.* Retinal vein occlusion and papillitis in serpiginous choroidopathy // Retin Cases Brief Rep. 2009. V. 3. P. 296–298.
16. *Mendall M.A., Carrington D., Stiachan D.P. et al.* Chlamydia pneumoniae, risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease // J. Infect. 1995. V. 30, N 2. 121–128.
17. *Mendall M.A., Goggin P.M., Molineaux N. et al.* Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease // Br. Heart. J. 1997, V. 71. P. 437–439.
18. *Neumann F.J., Kastrati A., Miethke T. et al.* Previous cytomegalovirus infection and risk of coronary thrombotic events after stent placement // Circulation. 2000. V. 101. P. 11–13.
19. *Pasceri V., Cammarota G.* Association of virulent Helicobacter pylori strains with ishemic heart disease // Circulation. 1998. V. 97, N. 1675–1679.
20. *Razin Sh., Herrmann R.* Molecular Biology and Pathogenecity of Mycoplasmas. N.-Y.: Plenum Publishers. 2002. 572 p.
21. *Ridker P.M., Kundsin R.B., Stampfer M.J. et al.* Prospective study of Chlamydia pneumoniae JgG seropositivity and risks of future myocardial infarction// Circulation. 1999. V. 99, P. 1161–1164.
22. *Sullivan P.S., Dworkin M.S., Jones J.L. et al.* Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. AIDS. 2000; 14: 321–324.
23. *Wong R., dell'Omo R., Marino M. et al.* Toxoplasma gondii: an atypical presentation of toxoplasma as optic disc swelling and hemispherical retinal vein occlusion treated with intravitreal clindamycin // Int. Ophthalmol. 2009. 29. P. 195–198.

The infectious Status of Patients with Inflammatory Retinal Vein Occlusions

V.V. Neroev[1], G.I. Krichevskaya[1], O.S. Slepova[1], V.E. Tankovsky[1], N.A. Urakova[2]

[1] Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
[2] Moscow A.I. Evdokimov State Medical and Stomatological University, Russia
nataliya.urakova@mail.ru

The paper studies the prevalence of different chronic infections, frequency of their reactivation and specific associations of microorganisms in patients with inflammatory retinal vein occlusions. Blood serum of 52 patients with inflammatory retinal vein occlusions was examined using ELISA technique for a wide range of microorganisms. All patients had mixed infection, of which 73 % had an association of 4 or more infection agents (33%). The most frequent ones were Herpes viruses (94 %) with serological signs of their reactivation (67 %), and Toxoplasma gondii (50 %). In combined cases of Herpes reactivation and Toxoplasma infection, the prevalence of ischemic inflammatory retinal vein occlusions tends to increase (p>0.05). Possibly, mixed-infection may play an important role in the pathogenesis of inflammatory retinal vein occlusions as a trigger or an aggravating factor.

Key words: retinal vein occlusions, ELISA, infections.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:38–41

ALLERGAN
ophthalmology

ЗИМАР®

фторхинолон 4-го поколения

- Мощное проникновение[1,2]
- Высокая эффективность[3]
- Быстрое уничтожение бактериальной инфекции[4]
- Лучшая переносимость[5]
- Меньшая цитотоксичность[6]

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

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

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

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

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

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

Динамика изменений показателей рефракции и передне-задней оси глаза после операции эписклерального пломбирования по поводу первичной регматогенной отслойки сетчатки и результаты эксимер-лазерной коррекции индуцированной аметропии

В.В. Нероев, А.Т. Ханджян, О.В. Зайцева, А.С. Склярова, А.В. Пенкина

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

50 пациентам (50 глаз) проведено локальное или круговое эписклеральное пломбирование по поводу регматогенной отслойки сетчатки (РОС). Через год 50 пациентам (76 глаз) выполнена эксимер-лазерная коррекция (ЛАСИК) индуцированных аметропий. Показано, что эписклеральное пломбирование по поводу первичной РОС индуцирует изменения рефракции и увеличение длины передне-задней оси глазного яблока. ЛАСИК является эффективной, безопасной методикой и может быть применена для коррекции анизометропий у пациентов, перенесших операцию по поводу РОС.

Ключевые слова: эписклеральное пломбирование, регматогенная отслойка сетчатки, аметропия, ЛАСИК.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:43–47

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) является значимой медико-социальной проблемой. Ее актуальность обусловлена тем, что 89 % больных с этой тяжелой патологией составляют лица трудоспособного возраста [1, 5]. Единственным эффективным методом лечения больных с РОС является хирургическое вмешательство с целью восстановления нормального анатомо-топографического положения сетчатки при условии надежного блокирования ретинального дефекта.

В настоящее время эписклеральное пломбирование остается одним из основных методов лечения «свежей» РОС. В зависимости от объема вдавления и расположения пломб различают локальное (радиальное, экваториальное) и круговое вдавление склеры. В качестве пломбирующего материала используют мелкоячеистую силиконовую губку или ленту [18].

Однако вследствие вдавления склеры и нарушения формы глазного яблока и анатомо-топографических взаимоотношений элементов оптической системы глаза операция индуцирует возникновение аметропий, а также увеличение степени имевшихся до операции миопии и миопического астигматизма. Изменение рефракции в сторону миопизации, появление индуцированного астигматизма и увеличение передне-задней оси глазного яблока после операции эписклерального пломбирования описано многочисленными авторами [6, 7, 10–12, 14, 15, 19–21, 24].

Вышеуказанные аномалии рефракции не всегда могут быть устранены традиционной очковой или контактной коррекцией вследствие плохой переносимости пациентами, как из-за анизометропии, так и по другим причинам, что приводит к ограничению трудоспособности и снижению качества жизни [8].

© В.В. Нероев, А.Т. Ханджян, О.В. Зайцева и др.
ФБГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

В настоящее время эксимер-лазерная хирургия успешно применяется для коррекции различных форм аметропий, в том числе индуцированных, используется после сквозной и послойной кератопластики, катарактальной хирургии, радиальной кератотомии [2–4, 9, 13, 16, 17, 22, 23]. Однако в современной литературе недостаточно данных о результатах фоторефракционных операций по методу ЛАСИК (LASIK) после хирургического лечения РОС.

ЦЕЛЬ исследования — изучить динамику изменений показателей рефракции и передне-задней оси глаза (ПЗО) после различных видов эписклерального пломбирования по поводу первичной регматогенной отслойки сетчатки, а также оценить безопасность и эффективность эксимер-лазерной коррекции аметропий у данной группы пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В МНИИ ГБ им. Гельмгольца под нашим наблюдением находились 50 пациентов (50 глаз) в возрасте от 21 до 52 лет (средний возраст 36,5 ± 2,2 года), из них 27 (27 глаз) женщин и 23 (23 глаза) мужчины, которым было проведено локальное или круговое эписклеральное пломбирование по поводу РОС.

36 пациентам (36 глаз) с распространенной РОС проведено локальное эписклеральное пломбирование. 14 больным (14 глаз) проводилось круговое пломбирование по поводу субтотальной или распространенной РОС с множественными разрывами. В исследование включены пациенты с первичной односторонней отслойкой сетчатки, у которых в результате хирургического вмешательства удалось добиться полного прилегания сетчатки, отсутствовали значимые интра- и послеоперационные осложнения, а также выраженные изменения структуры нейроэпителия в макуле.

После локального или кругового эписклерального пломбирования по поводу РОС пациенты наблюдались в течение одного года с периодичностью 1 неделя, 1, 3, 6 месяцев. У всех пациентов была плохая переносимость очков и мягких контактных линз, что послужило основанием для проведения эксимер-лазерной коррекции зрения по методу ЛАСИК.

Эксимер-лазерную коррекцию аномалий рефракции методом ЛАСИК провели 50 пациентам (76 глаз) спустя год после операции эписклерального пломбирования по поводу РОС при условии стабильности ретинального статуса.

У 12 пациентов на глазу с РОС, помимо разрывов в области отслойки сетчатки, были обнаружены дополнительные неблокированные зоны периферических витреохориоретинальных дистрофий. Во всех случаях была проведена профилактическая отграничивающая лазерная коагуляция сетчатки. Парный глаз также обязательно обследовали и при необходимости проводили дополнительную отграничивающую лазерную коагуляцию сетчатки.

Со всеми пациентами до эксимер-лазерного вмешательства проводилась подробная беседа о преимуществах и возможных осложнениях данной операции с подписанием информированного согласия.

ЛАСИК проводили на универсальном эксимерном лазере NIDEK NAVEX Quest (Япония) последнего поколения с длиной волны 193 нм, сочетающем в себе две системы сканирования: круговую диафрагму для коррекции миопии плюс изменяемую поворотную щель для коррекции астигматизма и модуль «летающего пятна», который позволяет корректировать аберрации высокого порядка. При коррекции аномалий рефракции любой сложности лазерный луч формирует идеально гладкую поверхность роговицы. Для формирования роговичного лоскута мы использовали микрокератом МК-2000 производства NIDEK, Япония. В МК-2000 используются ультраострые коррозийно-стойкие лезвия. Учитывая индивидуальные параметры роговицы пациента, выбирали диаметр лоскута 8,5 или 9,5 мм с толщиной лоскута 130 мкм. Срок наблюдения после операции ЛАСИК составил 2 года. Контрольные осмотры проводили на следующий день, через одну неделю, 1, 3, 6, 12 месяцев.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-функциональное обследование в динамике, включающее авторефкератометрию, тонометрию, визометрию, биомикроскопию, определение пробы Ширмера, определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП), офтальмоскопию. Наряду со стандартными офтальмологическими методами обследования, проводились: компьютерная кератотопография, ультразвуковые пахиметрия и измерение передне-задней оси глаза, а также оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного эписклерального локального или кругового пломбирования по поводу односторонней первичной РОС у всех пациентов возникло индуцированное нарушение рефракции, а также увеличилась степень имеющихся до операции миопии и миопического астигматизма.

После операции локального эписклерального пломбирования повышение сферического компонента рефракции отмечалось у 38,8 % пациентов. Через неделю после операции среднее значение этого показателя по группе статистически достоверно превысило дооперационный уровень на -2,13 дптр. В дальнейшем отмечалась тенденция к снижению степени миопии прооперированного глаза, которая, однако, не достигала исходного уровня.

После операции локального пломбирования повышение цилиндрического компонента рефракции (в среднем на -1,03 дптр) выявлено у всех пациентов. В течение года после операции отмечено постепенное снижение степени миопического астигматизма,

хотя различие с показателями до операции оставалось достоверным.

Тенденция к увеличению ПЗО после операции локального пломбирования выявлена у 38,8 % пациентов: в среднем по группе через неделю после операции ПЗО увеличилась на 0,68 мм. К 6 мес отмечалась тенденция к уменьшению показателя с последующей стабилизацией к 12 мес наблюдения. Результирующий показатель ПЗО, однако, недостоверно превысил исходные значения в среднем на 0,61 мм (табл. 1).

После операции кругового эписклерального пломбирования увеличение сферического компонента рефракции выявлено во всех случаях. Через неделю данный показатель статистически достоверно превысил исходный уровень на -2,72 дптр. Несмотря на дальнейшую тенденцию к снижению, показатель сферического компонента рефракции достоверно превышал дооперационный уровень на протяжении всего периода наблюдения.

Повышение цилиндрического компонента рефракции (в среднем по группе на 1,34 дптр) после операции кругового пломбирования выявлено у всех пациентов. В течение года после операции отмечалось постепенное снижение степени миопического астигматизма, однако к концу срока наблюдения данный показатель недостоверно превышал исходный уровень на 0,84 дптр.

Тенденция к увеличению ПЗО после операции кругового пломбирования выявлена у всех пациентов: в среднем по группе через неделю после операции ПЗО увеличилась на 0,84 мм. К 6 мес отмечалась тенденция к уменьшению показателя с последующей стабилизацией к 12 мес наблюдения. Результирующий показатель ПЗО, однако, недостоверно превысил исходные значения в среднем на 0,65 мм (табл. 2).

Следует отметить, что в обеих группах значения всех анализируемых показателей через 12 мес после операции незначительно отличались от их уровней на 6-м мес наблюдения, что свидетельствует о стабилизации индуцированных аномалий рефракции и ПЗО на сроке один год после вмешательства.

По данным ОКТ, у всех пациентов на протяжении всего периода наблюдения (один год) отмечалась стабильность ретинального статуса в макуле, отсутствовали признаки локального пролиферативного процесса, резидуальной отслойки нейросенсорной сетчатки в центральной зоне, а также значимые нарушения структуры нейроэпителия.

Через год после эписклерального пломбирования по поводу РОС всем пациентам с целью коррекции аномалий рефракции была проведена эксимер-лазерная операция (ЛАСИК).

Средний показатель некорригированной остроты зрения (НКОЗ) до эксимер-лазерной операции составлял 0,07 ± 0,02. На следующий день после операции ЛАСИК значения НКОЗ статистически достоверно повысились на 0,82 ($p < 0,01$) и спустя одну неделю, один месяц наблюдения оставались неизменными. С 3-го по 6-й мес средний показатель НКОЗ незначительно снизился до 0,87 ± 0,06 и через год составил 0,80 ± 0,07.

Таблица 1. Динамика показателей рефракции и ПЗО у пациентов (n = 36) с первичной регматогенной отслойкой сетчатки после проведения локального эписклерального пломбирования

Исследуемый параметр	Среднее значение (M ± m, n = 36)					
	до операции	после операции				
		через 1 неделю	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год
Сферический компонент, дптр	-4,87 ± 0,59	-7,00 ± 0,63**	-6,95 ± 0,63**	-6,62 ± 0,61**	-6,55 ± 0,61**	-6,32 ± 0,62**
Цилиндрический компонент, дптр	-0,70 ± 0,15	-1,73 ± 0,20*	-1,72 ± 0,20*	-1,42 ± 0,18*	-1,27 ± 0,18**	-1,25 ± 0,18**
Передне-задняя ось, мм	25,35 ± 0,29	26,03 ± 0,28**	26,04 ± 0,28**	26,03 ± 0,28**	25,99 ± 0,28**	25,96 ± 0,28**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *p < 0,01, **p < 0,05 (сравнение проведено по критерию Стьюдента).

Таблица 2. Динамика показателей рефракции и ПЗО у пациентов (n = 14) с первичной регматогенной отслойкой сетчатки после проведения кругового эписклерального пломбирования

Исследуемый параметр	Среднее значение (M ± m, n = 14)					
	до операции	после операции				
		через 1 неделю	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год
Сферический компонент, дптр	-2,70 ± 0,63	-5,42 ± 0,52*	-5,42 ± 0,52*	-5,07 ± 0,52*	-4,78 ± 0,55**	-4,75 ± 0,61**
Цилиндрический компонент, дптр	-0,55 ± 0,41	-1,89 ± 0,77*	-1,83 ± 0,20*	-1,59 ± 0,12**	-1,41 ± 0,10**	-1,39 ± 0,10**
Передне-задняя ось, мм	24,57 ± 0,36	25,41 ± 0,33**	25,40 ± 0,33**	25,35 ± 0,32**	25,23 ± 0,30**	25,22 ± 0,30**

Средний показатель офтальмометрии на следующий день после операции статистически достоверно снизился на 4,18 дптр ($p < 0,01$) и через одну неделю, один месяц не менялся. К 3-му месяцу среднее значение преломляющей силы роговицы незначительно повысилось до 38,30 ± 0,77 дптр и спустя год наблюдения составило 38,45 ± 0,90 дптр.

Среднее значение кератометрии статистически достоверно увеличилось на 0,93 мм ($p < 0,01$) на следующий день после ЛАСИК и через одну неделю, один месяц оставалось неизменным. Через 6 мес наблюдения показатель незначительно снизился до 8,86 ± 0,20 мм и спустя 12 мес составил 8,83 ± 0,17 мм.

В результате эксимер-лазерного вмешательства во всех случаях удалось добиться значительного снижения показателей сферического и цилиндрического компонентов рефракции. Средний показатель сферического компонента на следующий день после операции составил -0,55 ± 0,08 дптр и через год наблюдения -0,90 ± 0,08 дптр.

Средний показатель цилиндрического компонента рефракции сразу после вмешательства снизился на 1,23 дптр от исходного уровня. Через неделю и в течение первого месяца данный показатель оставался стабильным. Спустя 3 мес его значение составило -0,70 ± 0,07 дптр, 6 мес — -0,75 ± 0,07 дптр. Через год наблюдений среднее значение цилиндрического компонента рефракции повысилось до -0,80 ± 0,05 дптр.

Длина ПЗО глазного яблока после кераторефракционной операции за весь период наблюдения оставалась неизменной и статистически недостоверно варьировала от 25,54 ± 0,07 до 25,59 ± 0,07 мм ($p > 0,05$) (табл. 3).

У одного пациента с блокированным клапанным разрывом в раннем послеоперационном периоде возник рецидив отслойки сетчатки. Офтальмоскопировалась плоская локальная отслойка сетчатки на периферическом скате вала вдавления. Незамедлительно была выполнена отграничивающая лазеркоагуляция. В течение последующих 16 мес динамического наблюдения распространения отслойки сетчатки по площади, а также появление новых зон дистрофий не выявлено.

У остальных пациентов рецидивов отслойки сетчатки и образования новых разрывов не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами продемонстрировано, что эписклеральное пломбирование по поводу первичной РОС индуцирует изменения рефракции и увеличение длины ПЗО глазного яблока. Эти изменения включают в себя индуцированную миопию и миопический астигматизм, а также увеличение степени имевшейся до операции миопии. Показано, что вышеуказанные аномалии рефракции выражены в большей степени после проведения кругового эписклерального пломбирования. Отмечено, что ось индуцированного астигматизма строго совпадает с расположением локальной пломбы. По данным исследования, максимальная степень выраженности индуцированных аномалий рефракции зафиксирована непосредственно после хирургического вмешательства. В последующие 6 мес показатели рефракции и ПЗО имели тенденцию к снижению, они стабилизировались к году после операции по поводу РОС. Показано, что эксимер-лазерная операция по методу ЛАСИК у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу РОС, является безопасным и эффективным способом коррекции анизометропий.

Таблица 3. Клинико-функциональные показатели глаз, прооперированных по поводу РОС, до и после эксимер-лазерной коррекции аномалий рефракции

Показатель	Среднее значение (M ± m), n = 76							
	до хирургии РОС	через 1 год после хирургии РОС	после ЛАСИК					
			1 день	1 неделя	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 год
НКОЗ	0,16 ± 0,08	0,07 ± 0,02**	0,89 ± 0,09*	0,89 ± 0,09*	0,89 ± 0,09*	0,87 ± 0,06*	0,87 ± 0,06*	0,80 ± 0,07*
КОЗ	0,53 ± 0,09	0,87 ± 0,12**	–	–	–	–	–	–
К, дптр	42,37 ± 0,73	42,28 ± 0,68**	38,10 ± 0,90*	38,10 ± 0,9*	38,10 ± 0,9*	38,30 ± 0,77*	38,40 ± 0,87*	38,45 ± 0,90*
К, мм	7,97 ± 0,13	8,00 ± 0,13**	8,93 ± 0,20*	8,93 ± 0,20*	8,93 ± 0,20*	8,86 ± 0,20*	8,86 ± 0,20*	8,83 ± 0,17*
Сферический компонент, дптр	-3,21 ± 0,94	-4,86 ± 0,68*	-0,55 ± 0,08*	-0,55 ± 0,08*	-0,55 ± 0,05*	-0,75 ± 0,07*	-0,86 ± 0,08*	-0,90 ± 0,08*
Цилиндрический компонент, дптр	-0,50 ± 0,05	-1,75 ± 0,17*	-0,52 ± 0,05*	-0,52 ± 0,05*	-0,52 ± 0,05*	-0,70 ± 0,07**	-0,75 ± 0,07*	-0,80 ± 0,05*
Передне-задняя ось, мм	24,96 ± 0,07	25,59 ± 0,07*	25,57 ± 0,07**	25,56 ± 0,07**	25,54 ± 0,07**	25,55 ± 0,07**	25,57 ± 0,07**	25,58 ± 0,07**

Литература

1. *Балинская Н.Р.* Комбинированные интравитреальные хирургические вмешательства при отслойке сетчатки, осложненной витреоретинальной тракцией. Дис. ...канд. мед. наук. М., 1993.
2. *Ботабекова Т.К., Сулейменов М.С., Ким О.Р.* Метод эпи-ЛАСИК в коррекции индуцированной аметропии после операции по поводу отслойки сетчатки // Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра: Матер. научно-практ. конф. М. 2009. С. 154–156.
3. *Георгиев Н., Шелудченко В.М., Куренков В.В.* Возможности и результаты проведения фоторефракционных операций при миопии после хирургии по поводу отслойки сетчатки // Вестн. офтальмологии. 2001. Т. 117, № 5. С. 20–22.
4. *Дога А.В.* Эксимер-лазерная рефракционная микрохирургия роговицы на базе сканирующей установки «Микроскан». Дис. ...докт. мед. наук. М. 2004.
5. *Кочмала О.Б., Запускалов И.В., Кривошеина О.И., Дашко И.А.* Хирургия отслойки сетчатки: современное состояние проблемы // Вестн. офтальмол. 2010. № 6. С. 46–49.
6. *Нероев В.В., Склярова А.С., Ханджян А.Т., Пенкина А.В.* Динамика изменений показателей рефракции и длины переднезадней оси глазного яблока после локального и кругового эписклерального пломбирования по поводу первичной регматогенной отслойки сетчатки // Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов. Матер. научно-практ. конф. офтальмологов Южного федерального округа. Астрахань. 2012. С. 191–194.
7. *Синегубов В. Н., Темиров Н. Э., Ануфриев С. И., Нестерова Е. А.* Изменение передне-задней оси и рефракции после циркулярного вдавления по поводу отслойки сетчатки // Матер. 53-й итоговой научно-практ. конф. Ростов-на-Дону. 1999. С. 251.
8. *Ципурская С.С.* Эффективность контактной коррекции зрения в реабилитации больных с осложнениями миопической болезни: Дис. ...канд. мед. наук. М. 1988.
9. *Эскина Э.Н., Столяренко Г.Е., Иванова М.Е.* Фоторефракционная кератэктомия (ФРК) в коррекции индуцированной аметропии после экстрасклеральной хирургии отслойки сетчатки // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Матер. 7-й междунар. научно-практ. конф. М. 2006. С. 294.
10. *Юмашева А.А., Вит В.В., Филатов С.В.* Биометрические и морфометрические изменения глаз при цирклаже различными материалами // Офтальмол. журнал. 1979. № 1. С. 45–49.
11. *Burton T.C.* Irregular astigmatism following episcleral buckling procedure with the use of silicone rubber sponges // Arch Ophthalmol. 1973. V. 90, N 6. P. 447–448.
12. *Burton T.C., Herron B.E., Ossoinig K.C.* Axial length changes after retinal detachment surgery // Amer. J. Ophthalmol. 1977. V. 83, N 1. P. 59–62.
13. *Farvardin M., Hosseini H.* LASIK after retinal detachment surgery // Acta Ophthalmol. Scand. 2006. V. 84, N 3. P. 411–414.
14. *Fiore J.V., Newton J.C.* Anterior segment changes following the scleral buckling procedure // Arch. Ophthalmol. 1970. V. 84. N 3. P. 284–287.
15. *Goel R., Crewdson J., Chignell A.H.* Astigmatism following retinal detachment surgery // Br. J. Ophthalmol. 1983. V. 67, N 5 P. 327–329.
16. *Juha M.* Excimer laser refractive correction of myopia after episcleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment // J. Cataract Refract. Surg. 2007. V. 33, N 10. P. 1744–1749.
17. *Kamil B.* Photorefractive keratectomy for visual rehabilitation of anisometropia induced by retinal detachment surgery // J. Refract. Surg. 2000. V. 16. N 4. P. 75–78.
18. *Kreissing I., Rose D., Jost B.* Minimized surgery for retinal detachments with segmental buckling and nondrainage : an 11-year follow-up // Retina. 1992. V. 12, N 3. P. 224–233.
19. *Okada Y.* Analysis of changes in corneal shape and refraction following scleral buckling surgery // Jpn. J. Ophthalmol. 2000. V. 44, N 2. P. 132–138.
20. *Randleman J. B., Hewitt S. M., Stulting R. D.* Refractive changes after posterior segment surgery // Ophthalmol. Clin. North. Am. 2004. V. 17, N 4. P. 521–526.
21. *Rubin M.L.* The induction of refractive errors by retinal detachment surgery // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1975. V. 73, N 5. P. 452–490.
22. *Sforza P.D., Saffra N.A.* Laser in situ keratomileusis as treatment for anisometropia after scleral buckling surgery // J. Cataract Refract. Surg. 2003. V. 29, N 5. P. 1042–1044.
23. *Sinha R., Dada T., Verma L. et al.* LASIK after retinal detachment surgery // Br. J. Ophthalmol. 2003. V. 87, N 5. P. 551–553.
24. *Smiddy W.E., Loupe D.N., Michels R.G. et al.* Refractive changes after scleral buckling surgery // Arch. Ophthalmol. 1989. V. 107, N 10. P. 1469–1471.

The Change in Refraction Parameters and Anterioposterior Eye Axis after Episcleral Buckling Surgery of Regmatogenous Retinal Detachment and the Results of Eximer Laser Correction of Induced Ametropia

V.V. Neroev, A.T. Khandzhan, O.V. Zaytseva, A.S. Sklyarova, A.V. Penkina

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

50 patients (50 eyes) with regmatogenous retinal detachment received local or circular scleral buckling surgery. After 1 year, the same 50 patients (76 eyes) received excimer laser correction LASIK of induced ametropia. We have shown that scleral buckling surgery induces changes in refraction and increases the length of the anterio-posterior axis of the eye. LASIK is an effective and safe technique and may be recommended for the correction of anisometropia in patients who received scleral buckling surgery.

Key words: scleral buckling surgery, retinal detachment, ametropia, LASIK.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:43–47

Представление модели глаза для использования в системе дозно-анатомического планирования лучевой протонной терапии внутриглазных новообразований

Д.Г. Орлов[1], О.М. Владимирова[1], И.Н. Ерохин[1], М.Ф. Ломанов[1], С.В. Саакян[2], В.В. Вальский[2], Ю.И. Бородин[2]

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

Успех проведения лучевой протонной терапии напрямую связан с точностью расчета облучения. В отличие от планирования облучения других органов, для глаза непосредственное использование топометрических данных КТ или МРТ довольно сложно: состав их структур достаточно однороден, что не позволяет точно их реконструировать. Поэтому необходимо проведение предварительной сегментации структур глаза, основанной на модели глаза. Данный подход используется в большинстве систем планирования, но ряд упрощений модели глаза вносит ошибку в планирование, что в свою очередь увеличивает дозовую нагрузку на здоровую ткань. В статье мы пересматриваем вопрос модели глаза с целью использования в программах планирования для лучевой протонной терапии. Исследуются упрощения существующих моделей и предлагаются возможности уточнения их, в том числе ранее не обсуждавшиеся.

Ключевые слова: анатомическая модель глаза, протонная терапия, дозиметрическое планирование, увеальная меланома.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:48–54

Использование пучков протонов для лечения злокачественных новообразований началось в середине прошлого века. В случае увеальной меланомы это практически единственный метод, позволяющий добиться 5-летнего срока выживаемости у 98 % пациентов при диаметре основания опухоли менее 3 мм и 77 % при диаметре опухоли больше 20 мм (брахитерапия наиболее эффективна при небольших размерах опухоли) [17]. По данным 15-летней статистики, после успешного излечения злокачественного новообразования наблюдаются поздние лучевые реакции, когда атрофические и дегенеративные изменения приводят к необходимости удаления глаза (в 4 % случаев при высоте и диаметре основания опухоли менее 3 мм и в 39 % при высоте опухоли более 10 мм).

Чтобы уменьшить количество указанных реакций, необходимо по возможности снизить дозу, поглощенную здоровыми тканями и особенно критическими структурами глаза. В том числе это может быть достигнуто за счет уменьшения погрешности дозно-анатомического планирования. Из-за существующих приближений, заложенных в современные системы планирования, к облучаемому объему опухоли добавляют запас, исключающий ошибки диагностики, позиционирования опухоли и планирования облучения (т. н. планируемая мишень). При этом терапевтическую дозу получают также окружающие ткани и структуры, что может приводить к поздним лучевым реакциям.

Непосредственно перед процедурой облучения проводится сравнение портальных рентгеновских

© Д.Г. Орлов, О.М. Владимирова, И.Н. Ерохин и др.
ФГБУ «ГНЦ РФ Институт теоретической и экспериментальной физики», Москва
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

снимков позиционируемой мишени с дозно-анатомическим планом облучения. Если соответствия не установлено, то процесс позиционирования продолжается, что увеличивает время нахождения пациента на лучевой установке, увеличивая его дискомфорт. Диагностическая рентгеновская доза для одного портального изображения невелика, однако длительный процесс позиционирования может увеличить эту дозу на порядок, чем уже нельзя пренебречь. Время позиционирования увеличивается, как правило, именно из-за погрешностей дозно-анатомического плана.

Ряд погрешностей связан с существенными упрощениями, как в модели глаза, так и в используемых клинических топометрических данных [8, 13].

Прежде чем перейти к обсуждению строения глаза, рассмотрим основные принципы планирования облучения и позиционирования пациента.

Основные принципы планирования облучения и позиционирования планируемой мишени. Для контроля позиционирования пациента используются портальные рентгеновские снимки — рентгеновское позиционирование. Внутренние структуры глаза и внутриглазная опухоль являются практически рентгенопрозрачными, поэтому на внешнюю оболочку глаза вокруг основания опухоли подшивается не менее четырех рентгеноконтрастных танталовых скрепок — маркеров. При совпадении взаимного положения контуров скрепок на плане и на портальном рентгеновском изображении принимается решение об облучении.

Во время операции подшивки скрепок врач составляет клинический протокол, содержащий данные о больном глазе: координаты центров скрепок и высоту опухоли, расстояния от скрепок до основания опухоли. По этим данным при планировании восстанавливается контур опухоли.

Кроме необходимости охвата объема мишени заданной изодозной поверхностью, второй важной задачей является минимизация облучения окружающих опухоль тканей и структур. При планировании пучок поворачивают вокруг глаза до тех пор, пока план не становится оптимальным. Пучок подводится к глазу под определенными планом углами (в сферической системе координат). Вследствие физиологических свойств глаза, особенно пораженного опухолью, существуют значения предельно возможных углов отведения глаза от направления взгляда прямо перед собой. Они также определяются на стадии диагностических исследований.

Чтобы во время облучения мишень не смещалась, применяется фиксация глаза. Возможна фиксация с помощью специальных присосок. Однако обычно пользуются произвольной фиксацией взгляда: взгляд видящего больного или здорового глаза фиксируется на заданной фиксационной точке (ФТ) – светодиоде или ФТ иной конструкции. Положение ФТ определяется планом облучения.

Пациент усаживается в кресло, его голова иммобилизуется, ФТ выставляется в заданное положение. Пациент фиксирует взгляд на ФТ во время рентгеновского позиционирования и процесса облучения.

Для уменьшения погрешности планирования необходимо увеличить точность определения объема опухоли, формы окружающих структур глаза и положения ФТ. Для лучшего понимания этих вопросов проведено исследование подходов к моделированию объема структур глаза, основанное на опыте многолетнего использования систем планирования (СП) облучения в Центре протонной лучевой терапии ИТЭФ.

Оптическая схема глаза. При проведении планирования требуется учесть особенности структур глаза для фиксации взгляда пациента и непосредственного облучения.

В офтальмологии применяется «схематический глаз» по Гульстранду [10], а также более упрощенные модели редуцированного глаза. В моделях задается оптическая схема, описывающая прохождение света, в которой можно пренебречь небольшими отклонениями от геометрии глаза. В существующих СП (Optis, Octopus, EyePlan [15, 16, 20]) использована оптическая схема глаза. Внимание уделяется основным структурам (роговица, хрусталик, лимб и т. д.), но не учитывается несовпадение оптической (ось симметрии глаза) и зрительной, которая проходит через ямку макулы, осей. Именно с последней из осей сонаправлен взгляд пациента [1]. Если считать, что оптическая и зрительная оси совпадают, получается ошибка при расчете координат ФТ, т. е. взгляд пациента будет фиксирован не в том направлении, которое предусмотрено планом. Это приведет к несовпадению плана и портального рентгеновского изображения, потребует внесения поправок и проведения повторного рентгеновского позиционирования.

Пучок протонов не подвергается преломлению при прохождении сквозь структуры глаза, все ткани глаза приближаются по своим радиобиологическим характеристикам к воде, поэтому для правильного планирования важна именно геометрия структур глаза и их взаимное положение. Для проведения навигации протонного пучка и расчета дозовых распределений необходимо расширить модель структурами глаза, которые могут быть несущественными для оптической схемы, но представлять критические органы риска при попадании на них пучка протонов.

Тем не менее модель «схематического глаза» обладает большим числом характерных параметров, поэтому предлагается взять ее в качестве базовой для дальнейшего моделирования. Рассмотрим возможности расширения модели, частично устраняющие недостатки оптической схемы при планировании протонной терапии.

Зрительная линия и оптическая ось глаза. Зрительная линия глаза соединяет ФТ с центральной ямкой макулы глаза — фовеа. Это направление чаще называют «зрительной осью глаза», однако эта ось не

проходит ни через центр глаза, ни даже через центр зрачка [1]. Для ряда моделей, построенных в приближении параксиальной оптики, такое обстоятельство не играет роли. Но странно встречать такое приближение при комплексном описании глаза (например, [16]), и оно не должно применяться в программах планирования, так как может вносить существенную ошибку при позиционировании пациента.

Изображение горизонтального сечения глаза показано на рисунке 1. Около задней поверхности хрусталика находятся узловые точки n_1 и n_2. Они почти совпадают, и расстояние между ними всего 0,25 мм [10]. Зрительная ось (направление взгляда) — линия, проходящая от ФТ через узловые точки к фовеа. Она образует с оптической осью глаза в среднем угол 5–6°, т. н. «угол гамма» (γ) [1, 8, 18] (в зарубежной литературе обозначается α [19]). Предельный полярный угол фиксации взгляда — примерно 35°. Учет γ-угла может потребовать смещения ФТ до 2,5 см.

Модель хрусталика. При навигации пучка протонов врач старается минимально затронуть критические элементы глаза, в крайнем случае — только периферию, край элемента. Хрусталик часто моделируется в виде тонкой линзы с острыми краями (в том числе в эллипсоидной модели глаза [16]). Это искажает гистограмму доза — объем [11], на основании которой определяются риски облучения хрусталика. Необходимо учитывать закругленность его краев, близкую к форме тороида [19]. Определим условие отсутствия на поверхности хрусталика острых углов непрерывностью первых производных по касательным к поверхности. Получившаяся модель приведена на рисунке 2.

Опухоль. Если остальные элементы модели известны офтальмологам (и значит, так или иначе присутствуют в модели здорового глаза), то опухоль вводится как новый элемент и определяется контуром ее основания и положением вершины. Для моделирования образующей поверхности опухоли выбирается аппроксимирующая ее парабола n-го порядка. Обычно полагают значение n, равное 2 или 3.

Сферическая модель глаза. Расширив базовую модель «схематического глаза» Гульстранда, введем сферическую модель глаза для дозно-анатомического планирования.

Система координат. Модель глаза задается в ортогональной системе координат с центром O (центр глаза) в большой сфере глаза: ось OY направлена вертикально вверх, ось OZ направлена вдоль оптической оси глаза от центра глаза к зрачку, и вместе с осью OX они составляют правую систему координат.

Параметризация глаза. Переходя к определению полного набора анатомических структур глаза, рассмотрим их в последовательности, позволяющей введение в модель. Топометрические данные передаются врачами-диагностами на стадии предварительного планирования (протокол клинической топометрии с параметрами глаза и опухоли). В ходе сеансов облучения часть этих данных уточняется измерениями по портальным рентгеновским снимкам.

Иерархия элементов модели. Выбор детализации модели зависит от количества топометрических данных, предоставляемых врачом. Все параметры можно условно разделить на три группы: *стандартные* —

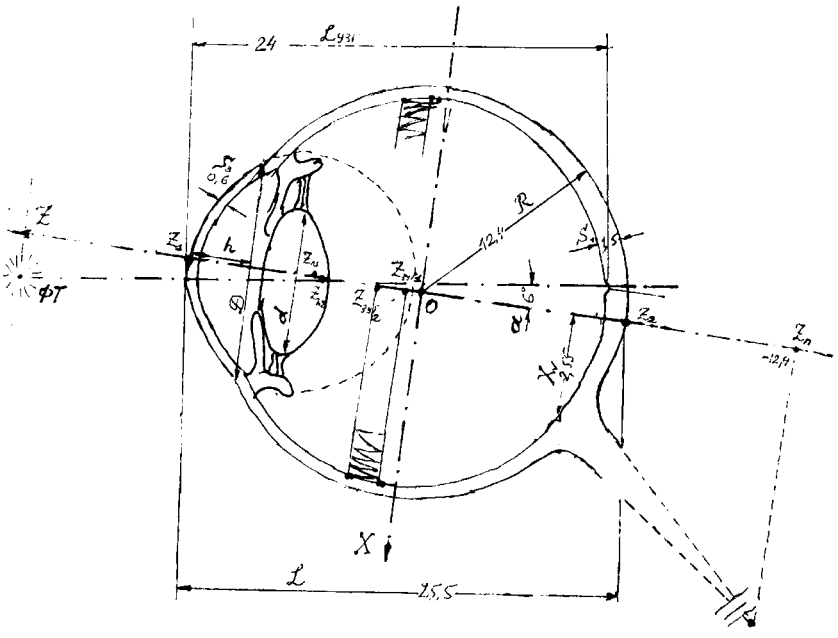


Рис. 1. Структуры сферической модели глаза в осевом сечении XZ. Зрительная линия направлена от глаза к ФТ, проходит через фовеа и совпадает с оптической осью только между узловыми точками Z_{n1} и Z_{n2}.

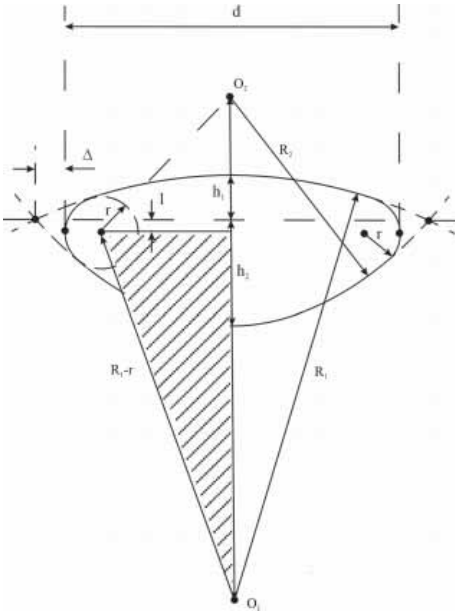


Рис. 2. Модель хрусталика. Расчетные размеры (в мм): радиусы кривизны у передней R_1 = 10,0 и задней R_2 = 6,0 поверхностей; диаметр хрусталика d = 8,7; радиус кривизны боковой поверхности (тора) r = 1,0; h_1 = 1,2; h_2 = 2,4; l = 0,1; Δ = 0,3.

задаются табличными данными (усредненные по возрастной группе); *топометрические* — измеряются непосредственно или опосредованно врачом и наиболее точно соответствуют пациенту, базовые — необходимые для минимальной (сферической) модели, расширенные — позволяют произвести уточнение параметров сферической модели, а при достаточном количестве использовать несферические модели глаза; *рассчитываемые* — вычисляются по стандартным или топометрическим данным.

В общем случае эти множества параметров могут пересекаться. Если недостаточно топометрических данных, то их заменят стандартные или рассчитываемые (табл. 1). При этом увеличится погрешность, в том числе за счет упрощения модели.

Масштабирование сферической модели глаза. В модель заложены стандартные величины параметров, полученных усреднением по анатомическим данным взрослых пациентов. Индивидуальный анатомический масштаб A определяется на основе ультразвукового сканирования глаза. Масштабный коэффициент для построения визуальной модели структур глаза определяется как отношение переднезадней длины глаза (сагиттальная длина, которая включает толщину всех оболочек глаза S) $L = L_{узи} + S$ к стандартной длине глаза L_S: $A = L/L_S$.

Если параметр не может быть задан при диагностике (топометрические данные), его значение будет рассчитано умножением стандартного значения параметра модели на коэффициент A.

Таблица 1 содержит набор параметров, необходимых для описания геометрии глаза и его структур. Стандартные значения параметров структур глаза помечены индексом «$_S$».

Несферические модели глаза. Сферическая модель оболочек глаза изначально использовалась в

Таблица 1. Геометрия структур глаза

Область интереса	Представление геометрии, структуры	Стандартное значение, мм
Большая сфера глаза		
Межзрачковое расстояние	*Расстояние между центрами зрачков* B [1]	*Топометрические данные*
Межцентровое расстояние глаз	Расстояние между зрительными осями B_0 (при очень удаленном положении ФТ). $B_0 = B - 2(L - R)\sin\gamma = B - \Delta$ [2]	$\sin\gamma_S = 0{,}105$ $\Delta_S = 2{,}75$
Центр глаза	Координаты центра глаза X_0, Y_0 и Z_0	$X_{0S} = Y_{0S} = Z_{0S} = 0$
Склера [3]	Толщина оболочек большой и малой сфер глаза: S_1 и S_3	$S_{1S} = 1{,}5$, $S_{3S} = 1{,}0$
Длина глаза	Длина глаза $L_{узи}$ (оптическая длина глаза) [4] Сагиттальная длина глаза $L = L_{узи} + S_{1S}$	$L_{узи,S} = 24{,}0$ $L_S = 25{,}50$
Глазное яблоко	Радиус глаза $R = L \times 0{,}485$ [5]	$R_S = 12{,}37$
Оптическая ось глаза	Линия, проведенная от заднего полюса $Z_1 = Z_0 - R$ до переднего полюса $Z_2 = Z_0 + L - R$	$Z_{1S} = -12{,}37$ $Z_{2S} = 13{,}13$
Анатомический масштаб	Масштабный коэффициент $A = L/L_S$	$A_S = 1{,}00$
Узловые точки	Задняя узловая точка N_2 основная $Z_{2N} = Z_{2NS} \times A$ (для передней полагаем ту же координату)	$X_{2N} = Y_{2N} = 0$ $Z_{2NS} = 6{,}1$
Зубчатая линия	Расположена на внутренней оболочке глаза между плоскостями с координатами $Z_{зубч1}$ и $Z_{зубч2}$	$Z_{зубч1S} = 5{,}58$ $Z_{зубч2S} = 5{,}08$
Цилиарное тело (орган риска)	Часть сосудистой оболочки глаза, расположенной от зубчатой линии ($Z = Z_0 + Z_{ц1}$) до радужки ($Z = Z_0 + Z_{ц2}$)	$Z_{ц1S} = 5{,}08$ $Z_{ц2S} = 10{,}95$
Передний отдел глаза (органы риска)		
Лимб	Внешний диаметр лимба D, измеренный диаметр лимба ($D - \delta$) мм, если замер проведен не по внешней стороне лимба Плоскость лимба $Z_C = Z_0 + (R^2 - D^2/4)^{1/2} = Z_0 + h_C$	$D_S = 12{,}5$, $\delta_S = 1{,}5$ $Z_{CS} = 10{,}95$ $h_{CS} = 2{,}46$
Роговица	Радиус роговицы $r_C = (D^2 + 4p^2) / 8h$ $p = Z_2 - Z_C$ — расстояние между вершиной роговицы и плоскостью лимба S_3 — толщина роговицы	$r_{CS} = 8{,}66$ $p_S = 2{,}18$ $S_{3S} = 0{,}6$
Хрусталик	Толщина хрусталика $H = H_S \times A$ От передней поверхности до роговицы $G = G_S \times A$ Радиус передней поверхности $R_1 = R_{1S} \times A$ Радиус задней поверхности $R_2 = R_{2S} \times A$ Диаметр хрусталика $d = d_S \times A$	$H_S = 3{,}6$ $G_S = 3{,}6$ $R_{1S} = 10{,}0$ $R_{2S} = 6{,}0$ $d_S = 8{,}7$
Дно глаза (органы риска)		
Фовеа	Расстояние от заднего полюса глаза до фовеа $\lvert XM\rvert = \lvert XMS\rvert \times A$ Радиус макулы $RM = RMS \times A$	$\lvert XMS\rvert = 1{,}75$ $RMS = 0{,}75$
Оптический диск	Центр диска $X_V = X_{VS} \times A$ Высота диска $E = E_S$, диаметр диска $W = W_S$	$\lvert X_{VS}\rvert = 2{,}55$ $E_S = 0{,}75$, $W_S = 1{,}5$

Примечание. [1] Не следует принимать за расстояние между осями глаз, [2] поправка на sin γ не зависит от различий в межзрачковых расстояниях, [3] термин «склера», указываемый в протоколе топометрии, включает склеру, хориоидею и сетчатку, [4] расстояние от вершины роговицы до заднего полюса, [5] радиус кривизны склеры у заднего полюса.

планировании в условиях нехватки топометрических данных и расчетных возможностей.

Форма глаза имеет вид, приближенный к сфере, но вследствие растяжения склеры широко распространено отклонение от этой формы [6]. В этом случае описанием формы глаза может служить эллипсоид. Приближение наглядно согласуется с данными компьютерной томографии [16]. Но к передней полусфере глаза прикреплены три пары мышц; она опирается на костную структуру глазницы и меньше подвержена деформации, чем задняя полусфера глаза, погруженная в жировую ткань, которая не создает достаточной преграды для постепенного растяжения склеры в этом направлении [2]. Поэтому для описания глаза (при достаточном количестве топометрических данных) более подходит овоид: передняя часть глаза сохраняет вид полусферы, задняя принимает вид эллипсоида. При этом деформация оболочек глаза не затрагивает внутренние элементы (хрусталик, радужку, цилиарное тело и т. д.), что позволяет использовать элементы глаза ранее введенной сферической модели.

Рассмотренный модельный подход применим для глаза взрослого пациента, который достаточно хорошо описывается усредненными значениями, что не вполне верно для детей. Более подробно этот вопрос рассмотрим в следующем разделе.

Детский глаз и возрастные изменения. В последнее время большое внимание уделяется облучению глаз у детей, поэтому введем такую категорию, как «влияние возрастных изменений», в рамках предложенной нами анатомической модели глаза. У детей развитие организма, в том числе органа зрения, протекает с разной скоростью, и лишь по окончании роста размеры структур глаза примут средние для взрослого значения, которые заложены в нашу модель в качестве стандартных величин (табл. 1).

Приведем ряд закономерностей и усреднений для возрастных изменений структур глаза на этапах формирования организма. Выделяется 5 этапов [3, 7], где последний соответствует сформировавшемуся глазу взрослого пациента (табл. 2).

Согласно приведенным данным, диаметр роговицы новорожденного составляет 8–9 мм, увеличиваясь на 20 % к 11 годам; затем рост практически прекращается. Для возрастов T от 1 до 19 лет средняя длина глаза $L'_{узи,S}$ может быть аппроксимирована линейной зависимостью: $L'_{узи,S} = (T + 77) / 4$. Толщина склеры новорожденного составляет всего 0,5 мм, взрослого человека — 1,5 мм (в области заднего полюса). Видно, что скорость роста склеры не совпадает с темпом роста длины глаза.

Это все не позволяет ввести единый масштабный коэффициент, зависящий от возраста пациента. Можно ввести масштабные коэффициенты для каждой возрастной группы, увеличив дискретизацию этапов развития (табл. 2). Но имеющийся опыт облучения глаз детей с 4-летнего возраста [3] показывает, что есть существенный разброс даже в рамках одной возрастной группы, и не может быть использован подход, основанный на усредненных величинах.

Из рассмотренного видно, что данные структур детского глаза могут использоваться при измерении только как ориентировочные. Они должны задаваться индивидуально на основании клинических топометрических данных, что требует проведения бóльшего числа измерений, чем для взрослого пациента. Также необходимо уточнение толерантных доз: дети имеют больше, чем взрослые, времени для проявления отдаленных лучевых реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено моделирование глаза для использования в системах планирования протонной терапии. Выбранная базовая модель согласуется со «схематическим глазом» по Гульстранду. В модели учитываются оптические свойства глаза — несовпа-

Таблица 2. Динамика изменения параметров глаза [1]

Этап развития	Новорожденные	До 6 месяцев	До 2 лет	От 2 до 16 лет	Взрослые
Глазное яблоко Длина глаза $L'_{узи,S}$ (до сетчатки)	–	16,2	1 год — 19,2	3 года — 20,4 7 лет — 21 15 лет — 23	20–25 лет — 24
Толщина оболочек глаза	0,4	–	–	–	1,5
Роговица					
диаметр [7]	9,6		1 год — 11,3	6 лет — 11,4	12
толщина в центре / на периферии	1,5/2,0	–	–	11 лет — 0,6/1,0	0,6/1,0
Диаметр диска зрительного нерва	0,8	–	–	–	2
Хрусталик					
диаметр/толщина	6,0/4,0	–	–	–	10,0/3,6
радиус кривизны передней и задней поверхности	5,5 4,5–5,5	– –	– –	– –	10,0 6,0

Примечание. [1] если не указано другого: по данным [3] значение величин в мм.

дение зрительного направления с оптической осью глаза, чему раньше не было уделено внимания при моделировании. Для позиционирования на пучке протонов введены все критические структуры глаза. Принятая иерархия задает их непротиворечивый последовательный ввод. Предложенная модель хрусталика повышает достоверность оценки риска облучения этого органа.

В зависимости от количества вводимых топометрических данных модель может быть реализована (с повышением точности) со сферической, эллипсоидной и овоидной формой глаза. Эллипсоидная модель [16] дает лучшее приближение к форме глаза и исключает ошибки (непосредственно наблюдаемые) размещения скрепок при визуализации модели. Овоидная модель в случае аметропического глаза [2] точнее описывает положение центра глаза, что дает меньше ошибок при расчете поворота глаза. Для расчета отсутствующих в протоколе топометрических данных достаточно одного масштабного коэффициента.

Анализ данных по детскому глазу показал невозможность использования метода возрастных групп из-за различия в скорости роста глаз детей. Необходимо предоставление всех топометрических данных, непосредственно измеренных у юного пациента.

Проведенный анализ основан на практическом опыте планирования лечения новообразований глаза. Построенная модель может быть использована при создании систем дозно-анатомического планирования протонной лучевой терапии с 3D-визуализацией. Расширения и наработки, реализованные в модели, позволяют увеличить точность и исключить существенную часть ошибок расчетов СП. Это сократит как время проведения операции, так и нагрузку, в том числе и радиационную.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предложенной модели, в отличие от модели программы EyePlan [20], использован только один масштабный коэффициент, связанный с большой сферой глаза. Второй коэффициент (для расчета роговицы) не требуется, расчет может быть произведен непосредственно по топометрическим данным (табл. 1). Стоит заметить, что при использовании двух масштабных коэффициентов наблюдаются артефакты изображения (как в 2D-, так и 3D-визуализации) на стыке большой и малой сфер глаза.

В таблице 3 проведено сравнение стандартных величин, используемых в «схематическом глазу» по Гульстранду [10], в ряде СП: EyePlan [20], Octopus [16], а также в других источниках [9, 19], с заданными в исследуемой модели.

Хотя несовпадение между зрительной и оптической осями глаза, введенное в предложенной модели, не принимается во внимание в рассмотренных СП, оно учитывается в системе позиционирования пациента при облучении глаза NIRS [18].

Если на заре протонной терапии на первом месте стоял вопрос реализации возможностей протонной лучевой терапии [4, 5], то сейчас, после широкого признания и накопления достаточной статистики, наиболее актуальным стал вопрос об отдаленных последствиях лечения [12, 17]. Поэтому в настоящей работе исследуется ряд анатомических особенностей структур глаза, которые ранее не были приняты во внимание или считались несущественными при создании СП облучения внутриглазных новообразований. Их учет может позволить снизить вероятность поздних реакций, сопутствующих успешному излечению.

Таблица 3. Элементы оптического аппарата глаза [1]

Величина	Модель					
	данная модель	Гульстранда [10]	EyePlan [20]	Octopus [16]	М. Мед. Э. [9]	обзор [19]
Склеры: заднего полюса экватора	1,5 1,0	– –	1,5 1,5	1,0 1,0	1,5 0,5-1,0	– –
Диаметр лимба	11,5	–	11,5	11,5	11,5	–
Длина $L_{узи}$	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	–
Радиус сферы глаза	12,4	–	12,4	–	–	–
Радиус сетчатки	10,9	10,5	10,9	–	10,5	–
Хрусталик (вид)	2 сферы и тор	тонкая линза	7 слоев	тонкая линза	толстая линза	2 сферы и тор
ширина/толщина	8,7/3,6	–/3,6	9,75/3,75	10,0/1,0	9–10/3,66	9,0/3,6
расстояние до вершины роговицы	3,6	3,6	4,6	–	–	–
радиус кривизны поверхности: передней задней	 10,0 6,0	 10,0 6,0	 – –	 10,0 6,0	 11,18 5,89	 10,0 6,0

Примечание. [1] все величины, кроме формы хрусталика, приведены в мм.

Литература

1. *Аветисов Э.С.* Зрительная линия. Малая медицинская энциклопедия // М.: Изд. СЭ. 1966, Т. 3. С. 979.
2. *Аветисов Э.С.* Близорукость. М.: Медицина, 1986. 240 с.
3. *Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова Ф.В.* Руководство по детской офтальмологии. М.: Медицина, 1987. 496 с.
4. *Гольдин Л.Л., Ломанов М.Ф., Лукьяшин В.Е. и др.* Физико-технические и экспериментальные подходы к облучению опухолей глаза протонным пучком // Использование протонных пучков в лучевой терапии. Труды 1-го межд. семинара. М.: Атомиздат. 1979. С. 133–139.
5. *Грагоудас Е., Гойтейн М., Келер А. и др.* Использование протонных пучков для облучения меланом сосудистой оболочки глаза // Труды 1-го межд. семинара. М.: Атомиздат, 1979. С. 63–76.
6. *Ермаков А.М.* Напряженно-деформированное состояние склеры и роговицы ортотропных неоднородных сопряженных сферических оболочек // Рос. журн. биомеханики. 2009. Т. 13, № 1 (43). С. 49–60.
7. *Зайдуллин И.С.* Биометрические параметры глаз детей постнатального периода и их значение в хирургии врожденной катаракты. Дис... канд. мед. наук. Красноярск, 1991.
8. *Канчели И.Н., Ломанов М.Ф., Похвата В.П. и др.* Уточненный метод планирования протонного облучения внутриглазных новообразований // Мед. физика. 2010. №1. С. 24–33.
9. *Краснов М.Л., Трон Е.Ж.* Глаз. Малая медицинская энциклопедия. М.: Изд. СЭ. 1966. Т. 2, с. 1002 и Т. 8, с. 1103.
10. *Луизов А.В.* Глаз и свет. Ленинград: Энергоатомиздат. 1983. 144 с.
11. *Хорошков В.С.* Введение в технику протонной лучевой терапии. Учебное пособие. Физ. фак-т МГУ // Изд. отдел УНЦ ДО. М. 2001. 59 с.
12. *Bekkering G., Rutjes A., Vlassov V.* The effectiveness and safety of proton radiation therapy for indication of the eye: a systematic review // Strahlenther. Oncol. 2009. V. 185, N 4. P. 211–221.
13. *Borodin Yu.I., Valsky V.V., Saakyan S.V. et al.* Proton radiation treatment of eye vascular membrane // Poster session presented at Gunma University – NIRS. Japan. 2010. P. 2–11.
14. *Brovkina A.F., Zarubei G.D.* Ciliochoroidal melanomas treated with a narrow medical proton beam // Archives in Ophthalmology. 1986. V. 104, N 3. P. 402–404.
15. *Courdi A., Caujolle J. P., Grange J. D., et al.* Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. V. 45. P. 5–11.
16. *Dobler B., Bendl R.* Precise modeling of the eye for proton therapy of intraocular tumors // Phys. Med. Biol. 2002. V. 47. P. 593–613.
17. *Goitein G., Schallenbourg A., Verwey J. et al.* Proton radiation therapy of ocular melanoma at PSI – long term analysis // Abstracts of PTCOG 48 Meeting. Heidelberg, Germany. 2009
18. *Minohara S.* Technical study of real time eye-motion tracking system for radiotherapy of intraocular tumors // Abstracts of PTCOG40 Meeting, Paris, France. 2004. P. 19.
19. *Navarro Q.* The optical design of the human eye: a critical review // J. Optom. 2009. V. 2. P. 3–28.
20. *Sheen M.* Radiotherapy quality system for proton therapy EyePlan v3.01 // Eye program user manual. Clatterbridge Centre for Oncology. Internal Report. 1992.

Авторы статьи выражают благодарность И.Н. Канчели за плодотворное обсуждение статьи и незаменимую помощь в написании материала по планированию облучения.

Работа сотрудников ИТЭФ выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 12-02-31921-мол-а.

Presenting an Eye Model for the Application in Dosage and Anatomic Planning for Proton Therapy of Intraocular Tumors

D.G. Orlov[1], O.M. Vladimirova[1], I.N. Erokhin[1], M.F. Lomanov[1], S.V. Saakyan[2], V.V. Valsky[2], Yu.I. Borodin[2]

[1] Moscow Institute of Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia
[2] Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
dmorlov@itep.ru

Many years of successful application of proton therapy for uveal melanoma showed that this techniques has several advantages over brachytherapy (in cases of large tumors, especially those located close to the posterior pole of the eyeball), and over external distance beam radiotherapy. The particularities of proton interaction with the matter allow one to confine the irradiated area to that occupied by the tumor, thus minimizing the impact on healthy tissues and achieving a high level of local control in most cases. The success of radiotherapy largely depends on the accuracy of radiation treatment planning. In contrast to irradiation planning for other organs, the direct use of CT or MRT data for the eye is rather complicated: the tissues are sufficiently homogeneous and can hardly be accurately reconstructed. It is therefore necessary to first segment eye structures using a model of the eye. This approach is applied in most planning systems, but some of the simplifications in such a model are likely to introduce an error to the planning and increases the risk of additionally irradiating healthy tissues. We reconsider the eye model in order to better adapt it to the planning for proton therapy. We study simplifications of the existing eye models and offer new ways of improving their accuracy. Some of these models have not been discussed previously.

Key words: anatomical eye model, proton therapy, treatment planning, uveal melanoma.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:48–54

Профилактика инфекционных воспалительных осложнений после хирургического и лучевого лечения внутриглазных опухолей

С.В. Саакян, Е.Н. Орлова, Е.Б. Мякошина

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

В статье проводится оценка эффективности, безопасности и переносимости глазных капель 0,5 % левофлоксацина (Офтаквикс, Santen Oy, Финляндия) в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений органосохраняющих операций (блокэксцизии, брахитерапии) при внутриглазных новообразованиях у 70 больных. Режим инстилляций 0,5 % левофлоксацина: за 2 дня до операции — по 1–2 капли 4 раза в день, непосредственно перед операцией — за 60 и 30 мин, в конце операции к антибиотику добавляли 0,1 % раствор глюкокортикоида дексаметазона Офтан Дексаметазон, а Офтаквикс капали через 5 мин, 1 и 3 ч. Затем в течение 7 дней Офтаквикс инстиллировали 4 раза в сутки. В раннем послеоперационном периоде назначали противовоспалительные, мидриатические и регенеративные препараты: дексаметазон 0,1 % — 4 раза в день, цикломед 0,5 % — 4 раза в день, корнерегель — 1 раз в день. Течение раннего послеоперационного периода у большинства больных (95,7 %) проходило ареактивно. У 3 (4,3 %) больных в ранние сроки после операции выявлена 1–2-я степень реакции на операционную травму. Таким образом, применение глазных капель 0,5 % раствора левофлоксацина с широким спектром действия, высокой растворимостью, низкой резистентностью и хорошей переносимостью, обеспечивающей достаточный уровень микробиологической эрадиации возбудителей, в комплексе с асептическими и антисептическими мероприятиями является одним из эффективных путей периоперативной профилактики в офтальмохирургии.

Ключевые слова: 0,5 % левофлоксацина (Офтаквикс), внутриглазные опухоли.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:55–59

Офтальмоонкология — отдельное направление офтальмологии, изучающее опухоли органа зрения, которые могут возникать во всех структурах глазного яблока. Наибольшую социальную значимость имеют внутриглазные новообразования, что связано с высокой смертностью больных при неадекватном лечении, а также с невозможностью сохранения глазного яблока при развитии различных операционных и послеоперационных осложнений. Лечение внутриглазных новообразований, как правило, комбинированное (хирургическое и лучевое) и связано с развитием различных побочных явлений, в некоторых случаях вызывающих осложнения, приводящие к удалению глаза даже при достижении основной цели — полной резорбции опухоли [2–5, 9, 12, 14, 17–19, 21, 24–26]. Хирургическое удаление или лучевая терапия новообразований является для глаза большой операционной травмой и может вызывать воспалительные изменения, вплоть до эндофтальмита. В связи с этим профилактика развития инфекционных осложнений становится основной проблемой, приобретающей особую значимость, и от выбора группы противомикробных лекарственных препаратов зачастую зависит исход лечения.

Глазные капли 0,5 % левофлоксацина (Офтаквикс, Santen Oy, Финляндия) отличаются широким спектром действия, обладают гидрофильностью и липофильностью к структурам тканей и микроорганизмов, значительной проникающей способностью. При инстилляциях данного препарата в конъюнкти-

© С.В. Саакян, Е.Н. Орлова, Е.Б. Мякошина
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

вальную полость достигается высокая концентрация действующего вещества в слезе и водянистой влаге. Именно этим и обеспечивается его высокая эффективность. Препарат также отличается высокой безопасностью, так как в применяемых терапевтических дозах практически нетоксичен для тканей глаза.

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 улучшает санацию конъюнктивальной полости и снижает риск эндофтальмита.

ЦЕЛЬ работы — оценка эффективности, безопасности и переносимости глазных капель Офтаквикс (0,5 % левофлоксацина) в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений при органосохраняющих операциях (блокэксцизии, брахитерапии) внутриглазных новообразований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2011–2012 гг. под наблюдением находились 70 пациентов в возрасте от 39 до 89 лет (в среднем 68,7 ± 1,8 лет), которым выполняли блокэксцизии при новообразованиях радужки и цилиарного тела и брахитерапию с рутениевым и стронциевым аппликатором при опухолях хориоидеи.

Все больные разделены на 3 группы: 1-я группа — новообразования иридоцилиарной зоны после блокэксцизий (n = 21) (рис. 1); 2-я группа — новообразования иридоцилиарной зоны после блокэксцизий с имплантацией ИОЛ и иридохрусталиковых диафрагм (n = 23) (рис. 2); 3-я группа — внутриглазные новообразования после брахитерапии с рутениевым и стронциевым офтальмоаппликатором (n = 26) (рис. 3); 4-я группа — новообразования иридоцилиарной зоны после блокэксцизий (n = 25), пролеченные в 2010 г. (архивный материал).

Больным 1, 2, 3-й групп с целью профилактики инфекционного воспаления за 2 дня до операции назначали закапывания в конъюнктивальную полость 0,5 % раствора антибиотика левофлоксацина (Офтаквикса) по 1–2 капли 4 раза в день. Непосредственно перед операцией продолжали инстилляции антибиотика за 60 и 30 мин, а в конце операции к антибиотику добавляли 0,1 % раствор глюкокортикоида дексаметазона – Офтан Дексаметазон, затем Офтаквикс капали через 5 мин, 1 и 3 ч. После операции в течение 7 дней инстиллировали Офтаквикс по 1 капле 4 раза в сутки.

В раннем послеоперационном периоде назначали противовоспалительные, мидриатические и регенеративные препараты: дексаметазон 0,1 % по 1 капле 4 раза в день, цикломед 0,5 % по 1 капле 4 раза в день, корнерегель — 1 раз в день.

В операционной конъюнктивальную полость и кожу больного обрабатывали 0,05 % раствором хлоргексидина, специальными стерильными салфетками ограничивали операционное поле с изоляцией ресниц.

Больным 4-й группы (архивный материал) в пред- и послеоперационном периоде проводили стандартную противовоспалительную и антибактериальную терапию. Среднее время пребывания больного на койке составило 15,2 дня.

Все операции выполняли в стационарных условиях. Пациенты находились под офтальмологическим контролем в 1, 3, 7-й день и через 4 недели после проведения операции. Послеоперационное обследование включало тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию.

Выраженность операционной травмы оценивали по реакции глаза на проведенное хирургическое вмешательство, а также по частоте послеоперационных осложнений.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, имеющие показания к хирургическому и лучевому лечению при новообразованиях сосудистой оболочки, возможность стационарного наблюдения и контроля параметров в течение 7 дней после операции.

Критерии невключения: изменение переднего отрезка глаза вследствие ранее перенесенных заболеваний, психиатрические, психологические или поведенческие нарушения, влияющие на адекватность реакций пациента, наличие медикаментозной аллергии в анамнезе, беременность, лактация.

Рис. 1. Иридоцилиарное новообразование.

Рис. 2. Новообразование радужки.

Рис. 3. Опухоль хориоидеи.

Критерии исключения: желание пациента, наличие тяжелой соматической патологии, невозможность соблюдения графика инстилляций.

Срок наблюдения составил 10 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранний послеоперационный период у 67 (95,7 %) больных проходил ареактивно. При этом отсутствовала перикорнеальная инъекция, роговица сохраняла свою прозрачность, или отмечался ее легкий отек в области операционного разреза. Влага передней камеры была прозрачной, или отмечались единичные воспалительные клетки (феномен Тиндаля 0–1-й степени), сохранялась реакция зрачка на свет. При офтальмоскопии был виден диск зрительного нерва, сосуды сетчатки, макулярная область (рис. 4, А, Б).

В стационаре больным проводили инстилляции по 1–2 капли 4 раза в день Офтаквикса (0,5 % раствора левофлоксацина) в течение 7 дней. Кроме того, назначали 0,1 % раствор дексаметазона и 0,1 % раствор нестероидного противовоспалительного препарата Индоколлир. Среднее число дней пребывания больных 1, 2, 3-й группы в стационаре составило 9,6 дня, что оказалось на 5,6 дня меньше, чем в архивной группе (4-й), когда не использовались фторхинолоны.

После выписки назначали Офтан Дексаметазон (0,1 % раствор дексаметазона) до 1 месяца с постепенным снижением дозы препарата и 0,1 % раствор индоколлира в течение месяца. Таким образом, при неосложненном течении операции и послеоперационного периода активная терапия продолжалась не более 3–4 недель.

У 3 (4,3 %) больных в ранние сроки после операции выявлена 1–2-я степень реакции на операционную травму. При этом воспалительная реакция характеризовалась умеренной степенью выраженности: феноменом Тиндаля 1–2-й степени с единичными нитями фибрина по зрачковому краю, снижением реакции зрачка на свет за счет отека и гиперемии радужки. При этом сохранялся рефлекс с глазного дна с возможностью офтальмоскопии (рис. 5, А, Б).

На фоне более интенсивных инстилляций антибиотиков (до 6–8 раз в день), глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и мидриатиков воспалительную реакцию удалось купировать через 2–3 дня. Дальнейшее амбулаторное лечение не отличалось от схемы лечения больных с ареактивным течением послеоперационного периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внутриглазные опухоли — спектр онкологических заболеваний, имеющих важное медицинское и социальное значение вследствие непредсказуемости их течения и склонности к раннему метастазированию. Планирование и тактика органосохраняющего лечения — сложная проблема. Особую значимость приобретает профилактика воспалительных и инфекционных осложнений, возникновение которых может приводить к отягощенному течению послеоперационного периода. Отсутствие своевременного комбинированного хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения с адекватной современной послеоперационной противовоспалительной терапией увеличивает вероятность ликвидационных операций, развития метастатической болезни и в конечном счете может привести к потере глаза и гибели пациентов.

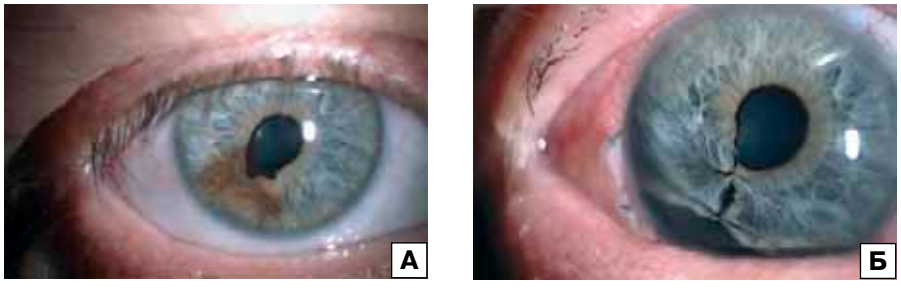


Рис. 4. А – опухоль радужки до операции; Б – ранний послеоперационный период, состояние после иридэктомии с иридопластикой, ареактивное течение (инстилляция Офтаквикса по схеме, указанной в статье).

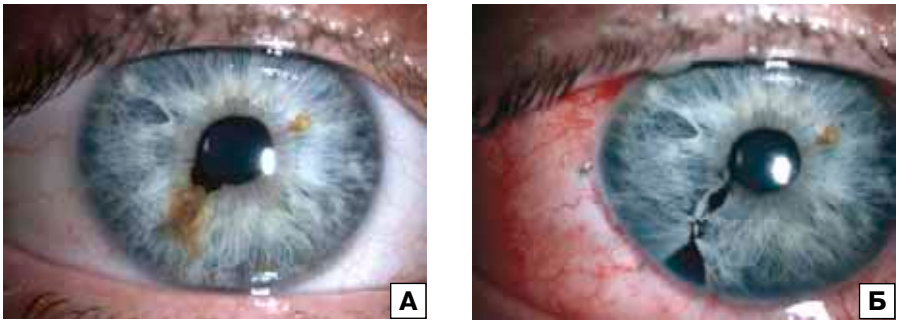


Рис. 5. А – опухоль радужки до операции; Б – ранний послеоперационный период, состояние после иридэктомии с иридопластикой, реакция на операционную травму 1-й степени (инстилляция Офтаквикса по схеме, указанной в статье).

Лечение внутриглазных новообразований связано с развитием различных побочных эффектов, в некоторых случаях вызывающих осложнения, приводящие к удалению глаза даже при достижении основной цели — полной резорбции опухоли [2–5, 9, 12, 14, 17–19, 21, 24–26]. Хирургическое удаление или лучевая терапия новообразований является для глаза операционной травмой и может

вызывать воспалительные изменения (вплоть до эндофтальмита). Своевременная профилактика возможных послеоперационных осложнений является актуальной задачей.

Благодаря технологично выполненным операциям с минимизацией операционной травмы, с использованием всех правил асептики и антисептики, в большинстве случаев (95,7 %) мы отмечали неосложненное течение раннего послеоперационного периода.

К наиболее тяжелому осложнению в хирургии относят развитие инфекционного воспалительного процесса, который встречается в 2–5 случаях на 1000 операций и по тяжести заболевания может быть умеренно выраженной, тяжелой или крайне тяжелой формы [7]. При этом следует подчеркнуть, что в отечественной офтальмологической практике, в отличие от зарубежной, умеренно выраженный воспалительный процесс трактуется как послеоперационный иридоциклит [6, 7].

Использование готовых форм комбинированных лекарственных средств нашло широкое применение при поверхностных инфекционных заболеваниях органа зрения [1, 6–8, 10, 11, 13, 15, 20, 22, 23, 27]. Вместе с тем их длительное применение в офтальмохирургии часто приводило к развитию эпителиопатии роговицы и возможной резистентности к возбудителям, что обусловило переход на раздельное использование антибиотиков и стероидных противовоспалительных препаратов [11].

Основными аргументами для активного использования современных фторхинолонов с целью профилактики послеоперационных осложнений в офтальмологии являются их активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также их высокая проникающая способность во влагу передней камеры [22, 23, 25].

Вследствие применения фторхинолонов частота послеоперационного воспаления, встретившегося в 4,3 % в наших группах больных, значительно ниже литературных данных последних лет [13].

Назначение Офтаквикса за 2–3 дня до операции позволяет достичь должного уровня концентрации антибиотика в роговице и влаге передней камеры [7, 11, 15, 20]. Ареактивное течение послеоперационного периода при использовании левофлоксацина по предложенной схеме, наблюдаемое в 95,7 % случаев в группе больных с внутриглазными опухолями, позволяет рекомендовать его для профилактики острых воспалительных инфекционных осложнений послеоперационного периода.

ВЫВОДЫ

1. Применение глазных капель Офтаквикс (0,5 % раствора левофлоксацина) обеспечивает достаточный уровень микробиологической эрадиации возбудителей в комплексе с асептическими и антисептическими мероприятиями в лечении внутриглазных опухолей.

2. Использование 0,5 % раствора левофлоксацина является одним из эффективных методов периоперативной профилактики воспалительных и инфекционных осложнений в офтальмоонкологии при лечении внутриглазных опухолей, позволяющих сократить среднее пребывание пациента на койке на 5,6 дня.

Литература

1. *Астахов С.Ю., Вохмяков А.В.* Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение // Офтальмологические ведомости. 2008. Т. № 1. С. 35–45.
2. *Бровкина А.Ф.* Офтальмоонкология. М.: Медицина. 2002.
3. *Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д.* Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах // Офтальмол. журн. 1993. № 1. С. 1–4.
4. *Вальский В.В.* Эффективность использования брахитерапии в комбинации с 5-фторурацилом в лечении юкстапапиллярных меланом хориоидеи // Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей: сборн. научн. трудов Всерос. научно-практ. конф. М. 2007. С. 176–182.
5. *Вит В.В.* Лучевой патоморфоз злокачественных меланом увеального тракта глаза человека // Офтальмологический журнал. 1989. № 6. С. 321–325
6. *Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченок П.А.* Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии (обзор литературы) // Клиническая офтальмология. 2007. №1. С. 36–39.
7. *Гринина О.В., Эйнахан Р.* Профилактика послеоперационного эндофтальмита с помощью фторхинолонов четвертого поколения // Новое в офтальмологии. 2009. № 1. С. 53–54.
8. *Кочергин С.А., Алексеев И.Б., Андреева Л.В.* Применение глазных капель Офтаквикс для профилактики и лечения пациентов после офтальмологических операций // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009. Т. 9, № 1. С. 39–42.
9. *Саакян С.В.* Функциональные нарушения после хирургического лечения опухолей иридоцилиарной зоны и меры их предупреждения // Клиническая офтальмология. 2001. Т. 2. № 1. С. 18–20.
10. *Сергиенко Н.М.* Профилактика послеоперационного эндофтальмита // Офтальмол. журнал. 2006. № 3. С. 151–152.
11. *Asbell P.A.* Recent Levofloxacin susceptibility data //Eurotimes. Suppl. 2006. V. 11, N 11. P. 3–4.
12. *Augsburger J.J.* Uveal melanoma // Ophthalmology. Ed M.Yanoff. London. Philadelphia. Sydney. Tokio. Mosby. 1999. 3.1–3.12.
13. *Barry P., Seal D.V., Gettinby G. et al.* ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract Surgery. Preliminary report of principal results from a European multicenter study // J. Cataract Refract Surg. 2006. V. 32. P. 407–410.
14. *Bianciotto C., Shields C.L., Pirondini C. et al.* Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma // Ophthalmology. 2010. V. 117. P. 1005–1012.
15. *Collin J., Simonpoli S., Geldsetrer K., Ropo A.* Corneal penetration of levofloxacin into the human aqueous humour: a comparison with ciprofloxacin // Acta Ophthalmol. Scand. 2003. V. 81. P. 611–613.
16. *De Kaspar H.M., Chang R.T., Shriver E.M. et al.* Three-day application of topical ofloxacin reduced the contamination rate of microsurgical knives in cataract surgery: a prospective randomized study // Ophthalmology. 2004. V. 111. P. 1352–1355.
17. *Desjardins L. et al.* Uveal melanoma with extrascleral extension: local treatment and survival // Intern. Society of ocular oncology meeting: abstract book. Cambridge, United Kingdom. 2009. P. 212.
18. *Finger P.T.* Radiation therapy for choroidal melanoma // Surv. Ophthalmol. 1997. V. 42. P. 215–232.
19. *Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A.et al.* Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension // Am. J. Ophthalmol. 2000. V. 130. P. 97–102.
20. *Healy D.P., Holland E.J. et al.* Concentrations of levofloxacin, ofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration // Cornea. 2004. V. 23, N 3. P. 255–263.

21. *Kreusel K.M. Bechrakis N., Riese J. et al.* Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006. V. 244. P. 1575–1580.
22. *Leaming D.V.* Practice skills and preferences of ASCRS members-2003 survey // J. Cataract Refract. Surg. 2004. V. 30. P. 892–900.
23. *Liesegang T.J.* Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataract // Curr Opin Ophthalmol. 2001. V. 12. P. 68–74.
24. *Memmen J.E., McLean I.W.* The long-term outcome of patients undergoing iridocyclectomy // Ophthalmology. 1990. V. 97, N 4. P. 429–432.
25. *Myakoshina E.B., Saakyan S.V.* Long - term results of the early diagnostics and following eye-saving therapy of the small uveal melanoma // 10 th EURETINA Congress. Paris. Poster book. 2010. P. 23.
26. *Shields C.L., Shields J.A., Cater J. et al.* Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients // Arch. Ophthalmol. 2000. V. 118. P. 1219–1228.
27. *Yamada M., Mochizuki H., Jamada K. et al.* Aqueous humor levels of topically applied levofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin in the same human eyes // J. Cataract Refract Surg. 2003. V. 29. P. 1771–1775.

Prophylactics of Infectious Inflammatory Complications after Surgical and Radiation Treatment of Intraocular Tumors

S.V. Saakyan, E.N. Orlova, E.B. Myakoshina

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

The paper assesses the efficiency, safety and tolerability of levofloxacin eye drops 0.5 % (Oftaquix, Santen Oy, Finland) in the prevention of postoperative infectious complications after eye-saving surgery (iridectomy, iridocyclosclerectomy, brachytherapy) of intraocular tumors in 70 patients. Levofloxacin was instilled for 2 days prior to surgery, 1-2 drops 4 times per day. Immediately before the operation levofloxacin was instilled twice – 60 and 30 minutes, prior to surgery. At the end of the operation, the patient received an instillation of 0.1 % dexamethasone, whereupon levofloxacin was instilled three more times: 5 minutes, 1 hour and 3 hours after the surgery. For 7 days after the operation, levofloxacin was instilled again (1 drop 4 times a day). In early postoperative period inflammatory, regenerative and mydriatic agents were prescribed: dexamethasone, 0.1 % 4 times a day, cyclomed 0.5 % 4 times a day, corneregel once a day. During this early postoperative period, most patients (67, or 95.7 %) showed no reaction, while 3 patients (4.3 %) showed a slight degree of reaction to the surgical trauma. It can thus be concluded that the use of 0.5% solution of levofloxacin eye drops – a highly soluble preparation with a broad spectrum of activity, low resistance and good tolerance, which provides a sufficient level of microbial eradiation of pathogens in combination with aseptic and antiseptic measures is one of the most effective ways of perioperative prophylaxis in ophthalmic surgery.

Key words: 0.5 % levofloxacin, intraocular tumors.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:55–59

ОФТАКВИКС

Левофлоксацин 0,5%

Современные антибактериальные глазные капли

- **Высокая концентрация**
- **Короткий курс лечения**
- **Широкий спектр действия**
- **Высокая проникающая способность**

Схема применения препаратов компании Сантэн в пред- и послеоперационном периоде:

Московское представительство "АО Сантэн"
119049, Россия, Москва
Мытная улица, дом 1, офис 13
Тел. +7 499 230 0288, Факс +7 499 230 1075
www.santen.ru

Santen

Коррекция исходного роговичного астигматизма торическими интраокулярными линзами у пациентов, оперирующихся по поводу катаракты: оценка функциональных результатов и качества жизни

Г.А. Федяшев[1], С.В. Дьяченко[2]

[1] ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», Владивосток
[2] ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

Цель работы — провести сравнительную оценку функциональных результатов и качества жизни после имплантации торических и сферических интраокулярных линз (ИОЛ) Acrysof у пациентов с роговичным астигматизмом, оперированных по поводу катаракты. Оценку качества жизни проводили до и через 3 мес после оперативного вмешательства при помощи опросника VF (Visual Functions) —14 QOL у 110 пациентов (144 глаза). У пациентов с имплантированными торическими ИОЛ отмечены заметно более высокие показатели качества жизни и некорригированной остроты зрения. Таким образом, имплантация торических ИОЛ при исходном роговичном астигматизме позволяет значительно повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: качество жизни, торические интраокулярные линзы, астигматизм.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:61–63

Поиск оптимальных, приемлемых вариантов одномоментной коррекции афакии и роговичного астигматизма привел к созданию и внедрению в клиническую практику торических интраокулярных линз (ИОЛ). Использование таких ИОЛ позволяет избежать проблем, возникающих при проведении насечек на роговице [6, 9, 10], не требует владения специальными навыками вмешательств на роговице и наличия дорогостоящего фемтосекундного и эксимер-лазерного оборудования [8, 10], обеспечивает предсказуемый результат и стабильность эффекта [3]. Операция проводится по стандартной технологии и позволяет одномоментно провести экстракцию катаракты и коррекцию исходного астигматизма и, что самое важное, значительно сокращает сроки зрительной и социальной реабилитации пациента [10, 11].

Зарубежные исследования показали, что применение технологии имплантации торических ИОЛ дает высокие функциональные результаты и является перспективным направлением катарактальной хирургии [11].

Однако определение только остроты зрения не позволяет в полном объеме оценить результат оперативного лечения катаракты [1, 5]. Удовлетворенность пациентов не всегда связана с достигнутым функциональным эффектом, и в ряде случаев операция по поводу катаракты не дает пациенту желаемого результата [7]. В этой связи необходимо оценивать не только остроту зрения, но и качество жизни пациента и возможность выполнять повседневные задачи.

Исследований, проводящихся в Российской Федерации и касающихся изучения качества

© Г.А. Федяшев, С.В. Дьяченко

ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», Владивосток; ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

зрения и жизни после имплантации торических ИОЛ в сравнении со стандартными сферическими линзами у пациентов с исходным роговичным астигматизмом, мы в доступной литературе не встретили.

ЦЕЛЬ работы — провести сравнительную оценку функциональных результатов и качества жизни после имплантации торических и сферических ИОЛ Acrysof у пациентов с роговичным астигматизмом, оперированных по поводу катаракты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 110 пациентов (144 глаза) с правильным роговичным астигматизмом от 1,0 до 4,5 дптр, оперированных методом факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ в ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» за период с сентября 2010 г. по декабрь 2011 г. Из них 58 пациентам (73 глаза), составившим 1-ю группу исследования, имплантированы торические ИОЛ (Acrysof Toric, Alcon) и 52 пациентам (71 глаз), составившим 2-ю группу исследования, имплантированы сферические ИОЛ без цилиндрического компонента (Acrysof Natural, Alcon). Пациенты обеих групп при поступлении на операцию по возрасту достоверно не различались (67,9 ± 5,8 и 67,3 ± 6,0 года).

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: наличие правильного (регулярного) роговичного астигматизма (прямого, обратного, с косыми осями), наличие катаракты, наличие аномалии рефракции (миопия, гиперметропия) любых степеней, возраст 16–75 лет.

Критериями исключения служили: неправильный астигматизм, длина глаза менее 21 мм, признаки выраженной деструкции связочного аппарата (в том числе псевдоэксфолиативный синдром далеко зашедших степеней), глаукома, поражения глаза диабетического происхождения, возраст старше 75 лет.

Оценку качества жизни проводили до и через 3 мес после операции при помощи опросника VF (Visual Functions) — 14 QOL Questionnaire, предназначенного для оценки функциональных последствий катаракты и влияния оперативного лечения на повседневную жизнедеятельность пациента [4]. VF-14 состоит из 18 вопросов, касающихся 14 видов повседневной деятельности. Исследования, касающиеся валидности данного опросника, подтверждают, что он идеально подходит для оценки качества хирургического лечения катаракты, учитывая его точность и малое количество затрачиваемого на тестирование времени [2].

Обработка данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics 19,0 для Windows (использован метод однофакторного дисперсионного анализа).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный межгрупповой анализ показал отсутствие достоверной разницы в показателях средней остроты зрения без коррекции до операции в исследуемых группах (0,08 ± 0,06 и 0,05 ± 0,10 соответственно; $p > 0,05$).

После операции у всех пациентов отмечалось достоверное улучшение некорригированной остроты зрения. При этом среднее значение показателей в группе пациентов с имплантированными торическими ИОЛ было достоверно выше, чем в группе пациентов с традиционными сферическими ИОЛ (0,68 ± 0,90 и 0,34 ± 0,70 соответственно; $p < 0,05$).

При исследовании значений эффективности (изменение остроты зрения без коррекции до операции и через месяц после нее) выявлено, что ее значения в 1-й группе значительно выше (0,59 ± 0,90), чем во 2-й группе (0,25 ± 0,70), при этом разница являлась статистически достоверной ($p < 0,05$).

При оценке качества жизни пациентов до операции с применением опросника VF-14 достоверных межгрупповых различий не выявлено: средние значения качества жизни в группе 1 — 24,61 ± 1,81 балла, в группе 2 — 23,62 ± 1,71 балла ($p > 0,05$).

После операции в группе пациентов с имплантированными торическими ИОЛ по результатам заполнения опросника зафиксированы заметно более высокие показатели качества жизни (91,51 ± 1,34 балла), чем в группе с имплантированными традиционными сферическими ИОЛ (41,05 ± 1,91 балла), при этом разница показателей высоко достоверна ($p < 0,01$). Соответственно, при исследовании динамики качества жизни до и после оперативного лечения показатели достоверно больше выросли в группе пациентов, которым имплантированы торические ИОЛ: 66,13 ± 2,04 и 18,09 ± 0,99 балла соответственно ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного нами исследования выявлено, что имплантация торических ИОЛ Acrysof Toric более значимо повышает показатели качества жизни у пациентов с роговичным астигматизмом, оперированных по поводу катаракты, чем имплантация сферических моделей ИОЛ Acrysof Natural у той же категории пациентов. Функциональные результаты (острота зрения без коррекции) достоверно выше в группе пациентов с имплантированными торическими ИОЛ.

Литература

1. *Луценко Н.С., Исакова О.А., Рудычева О.А.* Сравнительная оценка качества жизни пациентов с катарактой и после хирургического лечения // Таврический медико-биологический вестник. 2011. Т. 14, № 4. С. 294–297.
2. *Bilbao A., Quintana J.M, Escobar A. et al.* Responsiveness and clinically important differences for the VF-14 index, SF-36, and visual acuity in patients undergoing cataract surgery // Ophthalmology. 2009. V. 116, N 3. P. 418–424.

3. *Chan C.C., Holland E.J.* Management of astigmatism: toric intraocular lenses // Int Ophthalmol. Clin. 2012. V. 52, N 2. P. 21–30.
4. *Gothwal V.K., Wright T.A., Lamoureux E.L., Pesudovs K.* Measuring outcomes of cataract surgery using the Visual Function Index-14 // J. Cataract. Refract. Surg. 2010. V. 36, N 7. P. 1181–1188.
5. *McAlinden C., Gothwal V.K., Khadka J. et al.* A head-to-head comparison of 16 cataract surgery outcome questionnaires // Ophthalmology. 2011. V. 118, N 12. P. 2374–2381.
6. *Mendicute J., Irigoyen C., Ruiz M. et al.* Toric intraocular lens versus opposite clear corneal incisions to correct astigmatism in eyes having cataract surgery // J. Cataract. Refract. Surg. 2009. V. 35, N 3. P. 451–458.
7. *Quintana J.M., Escobar A., Bilbao A. et al.* Effect of hospital on variation in visual acuity and vision-specific quality of life after cataract surgery // J. Eval. Clin. Pract. 2010. V. 16, N 4. P. 665–672.
8. *Rückl T., Dexl A.K., Bachernegg A. et al.* Femtosecond laser-assisted intrastromal arcuate keratotomy to reduce corneal astigmatism // J. Cataract. Refract. Surg. 2013. V. 39, N 4. P. 528–38.
9. *Saragoussi J.J.* [Preexisting astigmatism correction combined with cataract surgery: corneal relaxing incisions or toric intraocular lenses?] // J. Fr. Ophtalmol. 2012. V. 35, N 7. P. 539–545. [Article in French].
10. *Sasaki H., Yoshida M., Manabe S. et al.* Effects of the toric intraocular lens on correction of preexisting corneal astigmatism // Jpn. J. Ophthalmol. 2012. V. 56, N 5. P. 445–452.
11. *Visser N., Bauer N.J., Nuijts R.M.* Toric intraocular lenses: historical overview, patient selection, IOL calculation, surgical techniques, clinical outcomes, and complications // J. Cataract Refract. Surg. 2013. V. 39, N 4. P. 624–637.

Correction of Initial Corneal Astigmatism Using Toric Intraocular Lenses in Patients during Cataract Surgery: an Assessment of Functional Outcome and Quality of Life

G.A. Fedyashev[1], S.V. Dyachenko[2]

[1] Primorye Centre of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia
[2] Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia
fediashev@mail.ru

The paper compares the functional outcome and quality of life after the implantation of toric and spherical IOL in patients with corneal astigmatism who underwent cataract surgery. Quality of life was evaluated prior to cataract surgery and 3 months after it, using the VF 14 QOL questionnaire, answered by 110 patients (144 eyes) with initial corneal astigmatism. The levels of life quality and uncorrected visual acuity turned out to be significantly higher in the group of patients who underwent toric IOL implantation.

Key words: quality of life, toric intraocular lenses, astigmatism.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:61–63

Роль комплексной озонотерапии в стабилизации метаболических нарушений при высокой близорукости

А.Р. Чакиева, В.А. Усенко, Д.О. Кенджаева, О.Я. Счастливый

Киргизский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызстан

Представлены результаты изучения эффективности комплексной озонотерапии на основе определения показателей продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости 30 больных с миопией высокой степени (до 10 дптр и выше 10 дптр). До и после лечения определяли содержание гидроперекиси липидов (ГПЛ), нейтральных липидов (НЛ), диенкетонов (ДК), а также окислительный индекс (ОИ). Выявлено снижение уровня ГПЛ и НЛ: до лечения у больных с миопией выше 10,0 дптр эти показатели составляли 0,89 ± 0,22 и 1,67 ± 0,12 ед. оп. пл. / мл, после лечения — 0,76 ± 0,13 и 1,62 ± 0,13 ед. оп. пл. / мл соответственно. Снижение ОИ выявлено у больных с миопией до 10,0 дптр через 1 и 6 мес после лечения. Длительность лечебного эффекта озонотерапии составляет 6 мес.

Ключевые слова: озонотерапия, осложненная миопия, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:64–65

Осложненная миопия высокой степени остается одной из актуальных проблем офтальмологии [1, 7]. Это обусловлено ее распространенностью — до 32 % [5] и инвалидизацией глаз, поскольку осложненная близорукость занимает третье место (18 %) в России среди причин инвалидности у взрослых и второе место у детей [1]. Основной причиной осложнений при высокой близорукости являются метаболические нарушения в структурах глаза [4].

Известно, что микроциркуляторные расстройства при высокой миопии приводят к гипоксии и накоплению недоокисленных радикалов, что в свою очередь является причиной развития трофических нарушений в глазу [2, 3]. В связи с этим показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических критериев, а также критериев оценки эффективности лечения [6].

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность комплексной озонотерапии по показателям продуктов ПОЛ в слезной жидкости больных с миопией высокой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 больных (60 глаз) с высокой миопией, из них миопия до 10,0 дптр была у 9 больных (18 глаз), выше 10,0 дптр — у 21 больного (42 глаза). Отмечены следующие осложнения: макулодистрофия — у 8 больных (16 глаз), периферические хориоретинальные дистрофии — у 7 больных (14 глаз), деструкция стекловидного тела — у 4 больных (8 глаз), катаракта — у 2 больных (4 глаза). По возрасту больные с приобретенной миопией распределились следующим образом: до 30 лет — 9 больных (18 глаз), 30–40 лет — 7 больных (14 глаз), старше 50 лет — 5 больных (10 глаз). Контрольную группу составили 20 больных (40 глаз) в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст – 24 года) с эмметропической рефракцией.

Для лечения применялась методика озонотерапии по А.В. Змызговой, В.А. Максимову [4]: большая аутогемотерапия с озонокислородной смесью в сочетании с ультрафиолетовым облучением (УФО) аутокрови. У больного забирали в 20-граммовый шприц в несколько этапов без выхода иглы из вены 100 мл венозной крови, смешивали с озонокислородной смесью, чтобы концентрация озона составляла 6–8 мг/л. Предварительно проводили УФО крови. Свежеозонированный раствор вводился в/в капельно 1 раз в день № 10–12.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения содержания продуктов ПОЛ в слезе: гидроперекиси липидов (ГПЛ), нейтральных липидов (НЛ), диенкетонов (ДК), а также окислительный индекс (ОИ) до и после лечения представлены в таблице.

По сравнению с контрольной группой у всех больных с высокой миопией выявлено исходное повышение всех показателей ПОЛ в 1,5–2 раза. У больных с миопией более 10,0 дптр концентрация продуктов ПОЛ выше, что указывает на более выраженные метаболические нарушения в структурах глаза, вызывающие развитие осложнений.

© А.Р. Чакиева, В.А. Усенко, Д.О. Кенджаева, О.Я. Счастливый Киргизский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызстан

Таблица. Показатели продуктов ПОЛ в слезной жидкости до и после озонотерапии при миопии высокой степени

Показатели ПОЛ	До лечения		После лечения				Контрольная группа
	миопия до 10,0 дптр	миопия 10,0 дптр и выше	1 мес	6 мес	1 мес	6 мес	
			миопия до 10,0 дптр		миопия 10,0 дптр и выше		
ГПЛ ед. оп. пл. /мл	0,82 ± 0,07[1]	0,89 ± 0,22	0,75 ± 0,05 R[2] 0,97, ΔΔΔ[3]	0,74 ± 0,04 R 0,83, ΔΔΔ	0,76 ± 0,13 R 0,84, ΔΔΔ	0,75 ± 0,15 R 0,87, ΔΔΔ	0,54 ± 0,05, ΔΔΔ
НЛ ед. оп. пл. /мл	1,54 ± 0,07	1,67 ± 0,12	1,48 ± 0,10 R 0,72, Δ	1,48 ± 0,09 R 0,75, Δ	1,62 ± 0,13 R 0,96	1,62 ± 0,13 R 0,93	1,33 ± 0,05, Δ
ДК ед. оп. пл. /мл	0,16 ± 0,07	0,32 ± 0,20	0,13 ± 0,05 R 0,9, Δ	0,14 ± 0,06 R 0,95	0,25 ± 0,15 R 0,96, ΔΔ[4]	0,27 ± 0,17 R 0,97, Δ	0,06 ± 0,01, ΔΔ
ОИ	0,49 ± 0,055	0,52 ± 0,11	0,41 ± 0,04 R 0,87, Δ[5]	0,45 ± 0,05 R 0,93, Δ	0,46 ± 0,08 R 0,92, ΔΔ	0,48 ± 0,09 R 0,97	0,34 ± 0,02, Δ

Примечание. [1] – стандартное отклонение – σ; [2] – коэффициент корреляции — R; [3] – ΔΔΔ — $p < 0,001$ высокий уровень достоверности; [4] – ΔΔ — $p < 0,01$ средний уровень достоверности; [5] – Δ — $p < 0,05$ низкий уровень достоверности.

Критерием оценки эффективности комплексной озонотерапии у пациентов с миопией являлась степень снижения содержания продуктов ПОЛ в слезе. Так, если до лечения показатель ГПЛ при миопии до 10,0 дптр и выше 10 дптр составлял 0,82 ± 0,07 и 0,89 ± 0,22 ед. оп. пл. /мл соответственно, то после лечения этот показатель снизился до 0,74 ± 0,04 и 0,75 ± 0,15 ед. оп. пл. /мл.

Уровень НЛ достоверно понизился после лечения только у пациентов с миопией до 10,0 дптр: с 1,54 ± 0,07 до 1,48 ± 0,09 ед. оп. пл. /мл. Содержание ДК уменьшилось после лечения у пациентов с миопией свыше 10,0 дптр с 0,32 ± 0,20 до 0,27 ± 0,17 ед. оп. пл. /мл.

Показатель ОИ снизился через 1–6 мес после озонотерапии у больных с миопией до 10,0 дптр с 0,49 ± 0,05 до 0,41 ± 0,04 и 0,45 ± 0,05; при миопии выше 10,0 дптр отмечалось его снижение только сразу после лечения: с 0,52 ± 0,11 до 0,46 ± 0,08.

Как видно из таблицы, длительность действия комплексной озонотерапии у больных с близорукостью высокой степени составляет 6 мес.

Наиболее показательными продуктами ПОЛ слезной жидкости у пациентов с высокой миопией, по нашим данным, являются ГПЛ и НЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение комплексной озонотерапии улучшает метаболические процессы у больных с миопией высокой степени, о чем свидетельствует снижение уровня продуктов ПОЛ в слезе после лечения. Наиболее чувствительными показателями являются гидроперекись липидов и нейтральные липиды. Длительность лечебного эффекта у больных с миопией до 10,0 дптр и выше составляет полгода.

Литература

1. *Аветисов Э.С.* Близорукость. М.: Медицина. 1999. 190 с.
2. *Винецкая М.И., Иомдина Е.Н., Кушнаревич Н.Ю. и др.* Значение показателей перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты слезной жидкости для прогнозирования и лечения осложненной близорукости // Вестник офтальмологии. 2000. № 5. С. 54–56.
3. *Завалишин И.А., Захарова М.Н.* Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. 1996. № 2. С. 111–114.
4. Клинические аспекты озонотерапии / Под ред. Змызговой А.В., Максимова В.А. М. 2003. 288 с.
5. *Либман Е.С., Шахова Е.В.* Ликвидация устранимой слепоты: Всемирная инициатива ВОЗ // Материалы Российского межрегионального симпозиума. М.: 2003. С. 38–43.
6. *Семесько С.Г.* Клиническое значение и исследование антиоксидантного статуса в офтальмологии // Вестник офтальмологии. 2005. № 3. С. 44–46.
7. *Blacharski P.A.* Pathologic Progressive myopia. New York: Raven Press 1988. P. 257–269.

The Role of Combined Ozone Therapy in the Stabilization of Metabolic Disorders in High Myopia

A.R. Chakieva, V.A. Usenko, D.O. Kendzhaeva, O.Ya. Schastlivy

Kyrgyz State Medical Institute of Continuous Education, Bishkek, Kyrgyzstan
chakieva.aijan@mail.ru

The paper presents an efficiency study of combined ozone therapy based on the data on lipid peroxidation products in tear fluid of 30 patients with high myopia (up to 10,0 D and higher). The content of lipid hydroperoxide (HPL), neutral lipids (NL), diene ketones (DK), and oxidation ratio (OR) was determined before and after the treatment. A significant decrease of HPL and NL levels was revealed; prior to treatment, patients with myopia of more than 10.0 D the values were, respectively, 0.89 ± 0.22 and 1.67 ± 0.12 units per ml while after treatment they dropped to 0.76 ± 0.13 and 1.62 ± 0.13. A decrease in OR after treatment was found in patients with myopia up to 10,0 D one and six months after treatment.

Key words: ozone therapy, high complicated myopia, products of lipid peroxidation (LPO).

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:64–65

Результаты применения гипербарической оксигенации при офтальмопатологии

Ю.А. Шустеров, Е.В. Елисеева, Д.Г. Магзумова, Е.В. Дешко, С.Х. Тлеубекова

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Определена эффективность гипербарической оксигенации (ГБО) при разнообразной офтальмопатологии: воспалительных заболеваниях роговицы и сосудистой оболочки, миопии, гемофтальме, глаукоме, патологии сетчатки и зрительного нерва (ишемической оптикопатии, возрастной макулодистрофии). Доказано, что ГБО значительно улучшает зрительные функции при патологии глаз.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, заболевания глаз.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:66–69

Гипоксический синдром — причина и следствие разнообразных патофизиологических состояний. Являясь доминантой многих стрессовых воздействий, выраженная гипоксия часто определяет тяжесть, а следовательно, и прогноз того или иного заболевания. Поэтому возможность эффективного воздействия на уже развившуюся кислородную недостаточность или ее предупреждение при различных экстремальных состояниях служит залогом благоприятного исхода большинства острых и хронических заболеваний. Роль гипербарической оксигенации (ГБО) при этом трудно переоценить. Гипербарическая медицина получает все большее распространение в различных странах мира. В основе терапевтического эффекта ГБО лежит значительное увеличение кислородной емкости жидких сред организма (крови, лимфы, тканевой жидкости и др.), которые при этом становятся достаточно мощными переносчиками кислорода к клеткам [4, 5, 7]. Кислородная емкость жидких сред организма при ГБО повышается преимущественно за счет увеличения растворения в них кислорода.

Действие ГБО многогранно, она имеет несколько эффектов, таких как:

1) нормализация энергетического баланса клетки (биоэнергетический эффект);

2) активирование биосинтетических и репаративных процессов (репаративный эффект);

3) предупреждение образования токсических метаболитов и активирование их разрушения (детоксикационный эффект);

4) регулирование функциональной и метаболической активности клетки (стимулирующий или ингибирующий эффект);

5) подавление жизнедеятельности микроорганизмов (антибактериальный эффект);

6) потенцирование действия антибактериальных, антиаритмических, диуретических, цитостатических препаратов и в то же время снижение активности гипотензивных и наркотических препаратов (фармакодинамический эффект);

7) деблокирование инактивированного гемоглобина, миоглобина и цитохромоксидазы (деблокирующий эффект);

8) стимулирование или подавление активности иммунной системы (иммунокорригирующий эффект).

Некоторые аспекты применения методов ГБО в клинике, несмотря на их значимость, остаются недостаточно изученными. Исследования, посвященные теоретической разработке и применению методов ГБО в целом и в отдельных специальностях, немногочисленны. Эффекты лечения ГБО являются разно-уровневыми и рассматриваются с различных позиций.

Сообщения об использовании ГБО в офтальмологии редки [1–3, 6, 8–11], хотя ее применение становится все более актуальным. Роль ГБО при этом трудно переоценить, поскольку возможность эффективного воздействия на уже развившуюся кислородную недостаточность или ее предупреждение при различных экстремальных состояниях служит залогом благоприятного исхода подавляющего большинства острых и хронических заболеваний.

ЦЕЛЬЮ исследования явилось определение эффективности ГБО при офтальмопатологии.

© Ю.А. Шустеров, Е.В. Елисеева, Д.Г. Магзумова и др.
Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами выполнено сравнительное исследование, основанное на клинических наблюдениях, обследовании и лечении 150 больных (261 глаз) в возрасте от 28 до 60 лет (в среднем 47,5 года) с различной патологией органа зрения. Пациенты были разделены на несколько групп в соответствии с нозологией и основными методами лечения, а именно: воспалительные заболевания роговицы и сосудистой оболочки, миопия, гемофтальм (травматического генеза), глаукома, патология сетчатки и зрительного нерва (ишемическая оптикопатия, «сухая» стадия возрастной макулодистрофии). Каждая группа включала 3 подгруппы: контрольную, в которой проводилась лишь медикаментозная терапия; подгруппу, в которой наряду с традиционным лечением проводились сеансы ГБО; подгруппу, в которой наряду с традиционным лечением проводились сеансы ГБО в сочетании с антиоксидантами.

Все больные находились на лечении в отделении микрохирургии глаза областного медицинского центра Караганды (клиническая база кафедры офтальмологии) в период с 2000 по 2009 г.

Всем больным до и в сроки до 6 месяцев после лечения было проведено офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, электрофизиологические исследования (ЭФИ). Кроме того, всем больным был проведен общий клинический и биохимический анализ крови.

Метод ГБО выполнялся следующим образом. Использовали одноместную лечебную аппарат-барокамеру типа БЛКС-303 МК. Вначале устанавливался режим 1 (продувка), который длился 1–2 мин, затем режим 2 (компрессия), который для каждого больного был индивидуален из-за общего соматического состояния и проходимости евстахиевых труб. Основной лечебный режим – режим 3 (изопрессия) – для больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), воспалительными заболеваниями роговицы и сосудистой оболочки проводился при 1,1 ата; для пациентов с близорукостью – 1,25–1,5 ата; для больных с патологией сетчатки и зрительного нерва – 2,0 ата. Затем следовал режим 4 – декомпрессии длительностью 30–40 мин. Продолжительность курса лечения – 5 сеансов ГБО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики зрительных функций показал следующее. В группе больных *с воспалительными заболеваниями роговицы и сосудистой оболочки* острота зрения увеличилась в среднем с 0,18 до 0,4 без коррекции и с 0,43 до 0,5 с коррекцией, что составило 22 и 7 % соответственно. В то же время в контрольной группе (с традиционным медикаментозным лечением) острота зрения повысилась в среднем с 0,26 до 0,3 без коррекции и с 0,64 до 0,68 с коррекцией, что составило 4 и 4 % соответственно. В результате после курса ГБО более выраженно, чем в контрольной группе, снижались явления воспаления: ослабевал роговичный синдром, уменьшались явления экссудации, наблюдалась хорошая динамика эпителизации роговицы. При динамическом наблюдении в группе больных, которым применялась ГБО, отмечено уменьшение числа рецидивов.

В группе больных *с миопией* также отмечена положительная динамика зрительных функций (табл. 1, 2).

Как видно из приведенных данных, имелась выраженная положительная динамика всех исследуемых показателей, более выраженная при сочетании ГБО с антиоксидантами (рис. 1, 2).

Достигнутый эффект сохранялся 3–6 мес после лечения. Изменение суммарного поля зрения и электрофизиологических показателей – электроретинограммы (ЭРГ) было связано с наличием дистрофических изменений на глазном дне, что также объясняло невозможность достижения нормальных значений остроты зрения.

У больных с гемофтальмом во всех случаях отмечалось улучшение зрительных функций, однако в основных подгруппах (в которых применялась ГБО) острота зрения в среднем повысилась на 0,44, в то время как в контрольной — лишь на 0,3. При комбинированном лечении получен более выраженный клинический эффект в виде расширения границ поля

Таблица 1. Динамика функциональных и электрофизиологических показателей у больных с близорукостью средней степени

Зрительные функции	До лечения	После традиционного лечения	После ГБО	После ГБО + антиоксиданты
Острота зрения: некорригированная корригированная	 0,300 ± 0,025 0,700 ± 0,022	 0,30 ± 0,02 0,700 ± 0,018	 0,70 ± 0,02** 0,890 ± 0,023**	 0,700 ± 0,018** 0,90 ± 0,02**
Суммарное поле зрения, град.	420,00 ± 1,33	428,9 ± 1,4	485,0 ± 1,7*	490,0 ± 1,6**
ЭРГ, мкВ «а»	30,0 ± 0,1	30,0 ± 0,1	50,0 ± 0,1**	50,00 ± 0,15**
ЭРГ, мкВ «в»	38,0 ± 0,2	38,2 ± 0,3	87,00 ± 0,35**	90,0 ± 0,5**
ЭФИ-лабильность ЗН, Гц	25,1 ± 0,1	27,20 ± 0,18*	40,2 ± 0,2**	40,0 ± 0,2**
Порог эл. чувствительности, мкА	105,00 ± 0,15	105,2 ± 0,2	65,0 ± 0,2**	

Примечание. Достоверность по отношению к данным до лечения — * < 0,05; ** < 0,01.

Таблица 2. Динамика функциональных и электрофизиологических показателей у больных с близорукостью высокой степени

Зрительные функции	До лечения	После традиционного лечения	После ГБО	После ГБО + антиоксиданты
Острота зрения: некорригированная корригированная	0,10 ± 0,02 0,40 ± 0,02	0,100 ± 0,015 0,40 ± 0,02	0,35 ± 0,02** 0,700 ± 0,018**	0,37 ± 0,02** 0,71 ± 0,02**
Суммарное поле зрения, град.	380,0 ± 1,4	387,0 ± 1,8*	458,2 ± 1,4**	460,0 ± 1,7**
ЭРГ, мкВ «а»	25,00 ± 0,09	25,0 ± 0,1	48,00 ± 0,08**	48,1 ± 0,1**
ЭРГ, мкВ «в»	30,0 ± 0,1	30,1 ± 0,5	85,0 ± 0,5**	90,0 ± 0,5**
ЭФИ-лабильность ЗН, Гц	25,1 ± 0,1	27,20 ± 0,18	40,2 ± 0,2**	40,0 ± 0,2**
Порог эл. чувствительности, мкА	105,00 ± 0,15	105,2 ± 0,2	65,0 ± 0,2**	60,0 ± 0,2**

Примечание. Достоверность по отношению к данным до лечения — * < 0,05; ** < 0,01.

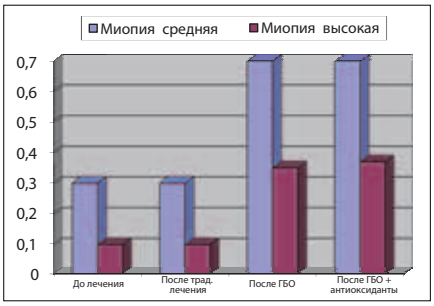


Рис. 1. Изменение в результате лечения некорригированной остроты зрения у больных с миопией средней и высокой степени.

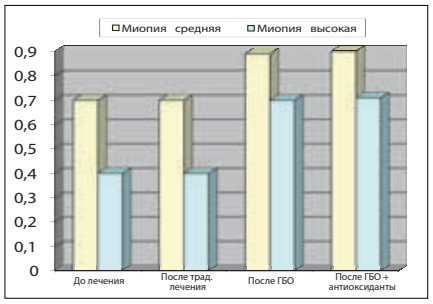


Рис. 2. Изменение в результате лечения корригированной остроты зрения у больных с миопией средней и высокой степени.

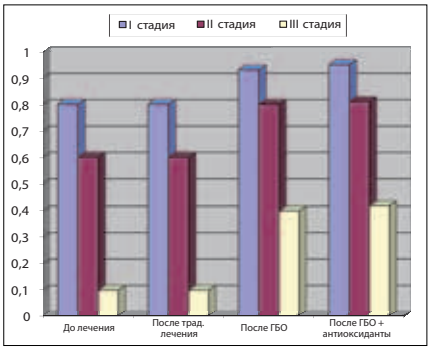


Рис. 3. Изменение в результате лечения остроты зрения у больных с ПОУГ.

зрения, что связано с уменьшением токсического воздействия продуктов распада гемоглобина при рассасывании гемофтальма.

В группе больных с ПОУГ отмечена достаточно хорошая динамика зрительных функций, что отражено в таблицах 3–5.

Имелась выраженная положительная динамика всех исследуемых показателей, также более выраженная при сочетании ГБО с антиоксидантами (рис. 3).

Анализ клинических данных, полученных в результате обследования больных с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва, выявил достоверное повышение остроты зрения в среднем с 0,31 до 0,6 на фоне использования ГБО. В группе, где применялась традиционная терапия, достоверной динамики остроты зрения не отмечено.

Отмечено расширение границ поля зрения: у больных с ПОУГ в среднем на 75–80 град. (в 1,3 раза); у больных с близорукостью — на 75 град. (в 1,3 раза); у больных с ишемической оптикопатией — на 68 град. (в 1,2 раза). Это можно объяснить стимулирующим и биоэнергетическим эффектом ГБО, что сказывалось на функции сетчатки и зрительного нерва.

Улучшились показатели ЭФИ: у больных с ПОУГ в среднем в 2,3 раза; у больных с близорукостью — в 1,7 раза; у больных с ишемической оптикопатией и возрастной макулодистрофией — в 2,9 раза по сравнению с данными до лечения. ЭФИ выявило повышение амплитуды волн «а» и «в».

Противопоказания для ГБО были общепринятыми: некомпенсированная глаукома, кровоизлияние в сетчатку (первые 5 дней), отслойка сетчатки, близорукость выше 12,0 дптр с выраженными изменениями на глазном дне, полная атрофия диска зрительного нерва, полная окклюзия ствола центральной артерии сетчатки после 48 ч от начала заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГБО эффективна в офтальмологической практике, она помогает улучшить клинические показатели в 2–3 раза при минимальной инвазивности. Достигаемый положительный эффект в виде повышения зрительных функций и ускорения репаративных процессов позволяет рекомендовать включение данного метода в комплекс лечения офтальмологических больных. Применение ГБО дает возможность значительно сократить сроки лечения, увеличить время ремиссии, стабилизировать течение заболеваний.

Литература

1. *Беда Д.И.* Комплексное лечение возрастной макулярной дегенерации с применением гипербарической оксигенации. Дис. ...канд. мед. наук. Красноярск. 2010. 118 с.
2. *Ватченко А.А., Сакович В.Н., Максименко Н.Т.* Клиническое применение гипербарической оксигенации. М.: Медицина. 1992. 304 с.

Таблица 3. Динамика функциональных и электрофизиологических показателей у больных с I стадией ПОУГ

Показатели	До лечения	После традиционного лечения	После ГБО	После ГБО + антиоксиданты
Острота зрения	0,80 ± 0,02	0,80 ± 0,03	0,93 ± 0,01*	0,950 ± 0,015**
Суммарное поле зрения, град.	450,3 ± 2,0	455,8 ± 2,2	502,0 ± 1,8*	507,2 ± 2,0**
ЭРГ, мкВ «а»	30,00 ± 0,95	30,0 ± 0,6	75,0 ± 1,9*	75,4 ± 1,5**
ЭРГ, мкВ «в»	75,1 ± 0,6	75,00 ± 0,75	160,0 ± 3,2*	160,4 ± 2,5**

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: достоверность по отношению к данным до лечения — * < 0,01; ** < 0,001.

Таблица 4. Динамика функциональных и электрофизиологических показателей у больных со II стадией ПОУГ

Показатели	До лечения	После традиционного лечения	После ГБО	После ГБО + антиоксиданты
Острота зрения	0,60 ± 0,01	0,600 ± 0,015	0,800 ± 0,032*	0,81 ± 0,03**
Суммарное поле зрения, град.	390,2 ± 2,2	397,5 ± 1,8	465,0 ± 1,6*	468,2 ± 1,8**
ЭРГ, мкВ «а»	25,0 ± 0,8	25,0 ± 0,9	68,0 ± 1,8*	70,00 ± 1,74**
ЭРГ, мкВ «в»	65,2 ± 0,9	67,0 ± 1,1	125,0 ± 2,4*	

Таблица 5. Динамика в результате лечения функциональных и электрофизиологических показателей у больных ПОУГ III стадии

Показатели	До лечения	После традиционного лечения	После ГБО	После ГБО + антиоксиданты
Острота зрения	0,100 ± 0,012	0,100 ± 0,011	0,400 ± 0,019*	0,42 ± 0,02**
Суммарное поле зрения, град.	280,1 ± 2,0	280,0 ± 1,5	340,00 ± 1,55*	343,0 ± 1,9**
ЭРГ, мкВ «а»	18,00 ± 0,63	18,20 ± 0,45	53,8 ± 0,7*	55,00 ± 0,72**
ЭРГ, мкВ «в»	50,3 ± 0,7	50,0 ± 1,0	100,0 ± 2,0*	102,0 ± 2,0**

3. *Ефуни С.Н., Харлап С.И.* ГБО при лечении некоторых видов патологии // Вестн. офтальмологии. 1976. № 5. С. 53–55.
4. *Ефуни С.Н.* Руководство по гипербарической оксигенации. М.: Медицина. 1986. 413 с.
5. *Жиронкин А.Г.* Кислород. Физиологическое и токсическое действие. Л.: Наука. 1982. 172 с.
6. *Магзумова Д.Г.* Гипербарическая оксигенация при патологии глазного дна. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Алматы. 2003. 30 с.
7. *Петровский Б.В., Ефуни С.Н.* Основы гипербарической оксигенации. М.: Медицина. 1976. 344 с.
8. *Попова З.С., Кузьминов О.Д.* Клиническое применение гипербарической оксигенации. М.: Медицина. 1992. 234 с.
9. *Рябцева А.А., Исакова З.Ж., Нестерюк Л.И.* Влияние гипербарической оксигенации на зрительные функции при лечении диабетической ретинопатии // Клинич. офтальмология. 2002. Т. 3, № 1. С. 18–24.
10. *Харлап С.И., Нескреба Э.Ф., Переверзина О.К., Атанов Д.И.* О выборе методики проведения гипербарической оксигенации пациентам с острым нарушением кровообращения в системе центральной артерии сетчатки // Вестник офтальм. 1982. № 5. С. 405–407.
11. *Oguz H., Sobaci G.* The use of hyperbaric oxygen therapy in ophthalmology // Survey of Ophthalmology. 2008. V. 53, N 2. P. 112–120.

Results of Hyperbaric Oxygenation in Eye Pathology

Yu.A. Shusterov, E.V. Eliseeva, D.G. Magzumova, E.V. Deshko, S.H. Tleubekova

Karaganda State Medical University, Kazakhstan
yshusterov@mail.ru

The paper presents a study evaluating the efficiency of hyperbaric oxygenation in the treatment of various eye pathologies: inflammatory diseases of the cornea and the choroid, myopia, hemophthalmia, glaucoma, retina and optic nerve pathologies (ischemic optical neuropathy, age-related macular dystrophy). It was shown that hyperbaric oxygenation considerably improves visual functions in eye pathologies.

Key words: hyperbaric oxygenation, eye diseases.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:66–69

TRADOMED INVEST

ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ КАТАРАКТАЛЬНОЙ И ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Система для хирургии переднего и заднего отделов глаза

megaTRON S4

Geuder, Германия

- Гибридный насос - три опции для создания вакуума с помощью перистальтического насоса и насоса Вентури
- Встроенный компрессор - независимость от внешнего источника воздуха
- Максимальная гибкость, простота в использовании и высокая адаптивность к требованиям каждого хирурга

Хирургические инструменты премиум-класса из стали с хромовым покрытием

Geuder
Precision made in Germany

Высокотехнологичные интраокулярные линзы

Acriva UD BB
Blue Filter Ultra Definition Intraocular Lens

- Гидрофильный акрил с гидрофобной поверхностью
- Аберрационно-корригирующая оптика с асферическим дизайном
- Высокая контрастная чувствительность оптической системы
- Широкий диоптрийный ряд

VSY BIOTECHNOLOGY

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 3, стр. 1, офис 412. Тел./факс: (495) 662-78-66
E-mail: info@tradomed-invest.ru www.tradomed-invest.ru
01001, Киев, пер. Музейный, д.4, офис 16. Тел: +38 (044) 495-84-37. Факс: +38 (044) 459-46-37
E-mail: shakirova@tradomed-invest.ru www.tradomed-invest.com

Роль (суб)популяционного дисбаланса лимфоцитов крови в развитии системной органоспецифической сенсибилизации при воспалительной и посттравматической патологии глаз

И.Г. Куликова, О.С. Слепова, Е.А. Миронкова, П.В. Макаров, А.Э. Кугушева, Л.А. Ковалева

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

Работа посвящена исследованию сдвигов (суб)популяционного состава клеток периферической крови (CD3+, CD3+CD4+CD8–, CD3+CD4–CD8+, CD4/CD8, CD3+CD4+CD8+, CD19+, CD16+CD56+) и их роли в развитии клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза (роговицы и увеальной оболочки). Параллельные исследования проведены с помощью проточной цитометрии и реакции торможения миграции лейкоцитов. Обследовано 77 пациентов, в том числе: с язвами роговицы (31 человек), послеожоговыми (13 человек) и поствоспалительными (17 человек) бельмами, последствиями проникающих травм глаза (16 человек), до и/или после операции сквозной кератопластики; контролем служили показатели практически здоровых людей (30 человек). Показано, что дисбаланс основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток крови (хелперов и цитотоксических лимфоцитов) ассоциируется с выраженным усилением системного клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза. Наиболее информативными прогностическими показателями являются: повышение иммунорегуляторного индекса – ИРИ (CD4+/CD8+), уменьшение субпопуляции CD3+CD4–CD8+, особенно при сохранении субпопуляции CD3+CD4+CD8–. При клинико-иммунологическом мониторинге больных выявление нарушений в балансе иммунорегуляторных Т-клеток может быть использовано для раннего прогнозирования риска развития аутоиммунизации и своевременной коррекции лечения.

Ключевые слова: (суб)популяции клеток крови, аутоиммунная реакция, антигены тканей глаза, проточная цитометрия, реакция торможения миграции лейкоцитов.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:71–75

Исследование нарушений органоспецифического аутоиммунитета имеет важное теоретическое и практическое значение при заболеваниях глаз различной природы, включая как собственно аутоиммунные формы, так и посттравматические, инфекционные, инволюционные и другие процессы [1, 11]. Известно, что при таких классических проявлениях аутоиммунной офтальмопатологии, как экспериментальный аутоиммунный увеит [19–22] и симпатическая офтальмия [1], а также при развитии реакции отторжения кератотрансплантата [3,13], ведущая роль принадлежит клеточному иммунному ответу на аутоантигены тканей глаза. Патогенетическое значение гуморального ответа не столь очевидно, как правило, органоспецифические аутоантитела накапливаются значительно позже или не обнаруживаются [11, 13]. Информативным тестом, позволяющим выявлять (*in vitro*) клеточный иммунный ответ на различные антигены, в частности антигены тканей глаза, является реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) [5, 7, 8, 11, 14, 15]. Различные модификации этой реакции используются как в эксперименте, так и в клинике, с целью подтверждения аутоиммунной природы офтальмопатологии или выявления аутоиммунного компонента при заболеваниях глаз другой этиологии [3, 7, 8, 11, 13].

© И.Г. Куликова, О.С. Слепова, Е.А. Миронкова и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Показано, что аутоиммунный компонент может стать важнейшим патогенетическим звеном воспалительных заболеваний глаз, пусковым фактором которых явились вирусы или другие инфекции [4, 12], а также посттравматических, послеоперационных, дистрофических процессов [1, 3, 13]. При этом развитие аутоиммунных реакций может происходить постепенно, в разные сроки после воздействия пусковых факторов (вирус, травма и т. д.) и начала заболевания. Своевременная диагностика и особенно выявление риска аутоиммунизации имеет важное значение в связи с необходимостью коррекции лечебной тактики. Это определяет актуальность исследований, направленных на изучение предпосылок нарушения нормального состояния органоспецифического аутоиммунитета. Согласно представлениям общей иммунологии, развитию иммунного ответа на антигены собственных тканей могут способствовать сдвиги в различных звеньях иммунной системы организма, в том числе нарушения (суб)популяционного состава лимфоцитов периферической крови [2, 6, 10, 11, 17, 18, 22]. Однако целенаправленные исследования этого вопроса в клинической офтальмоиммунологии практически не проводились.

ЦЕЛЬ работы — исследование корреляционных связей между сдвигами (суб)популяционного состава лимфоцитов периферической крови и развитием клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 пациентов (23 женщины и 54 мужчины) в возрасте от 24 до 84 лет (средний возраст — 54 года) с язвами роговицы (31 человек), послеожоговыми (13 человек) и поствоспалительными (17 человек) бельмами, последствиями проникающих травм глаза (16 человек), до и/или после операции сквозной кератопластики (СКП). В качестве контроля обследована сопоставимая по возрасту и полу группа практически здоровых людей (30 человек в возрасте 21–67 лет, средний возраст — 44 года).

Материалом исследования служила периферическая кровь, взятая из локтевой вены в стерильные пробирки Vacuette с EDTA.

Системный иммунный ответ на антигены тканей глаза (роговица, увеа), отражающий аутосенсибилизацию, оценивали с помощью РТМЛ. Использовали авторскую модификацию РТМЛ в 96-луночных микропланшетах [9], в основу которой положен скрининговый тест клеточной миграции [6, 16]. В качестве антигенных препаратов применяли экстракты тканей роговицы и увеальной оболочки, приготовленные непосредственно в лаборатории [13]. В качестве отрицательного контроля использовали питательную среду RPMI-1640 (Sigma) без антигена, в качестве положительного контроля — среду с митогеном фитогемагглютинином (ФГА, 10 мкг/мл, Sigma). Количественный учет результатов РТМЛ производили на сканере Epson Perfection V 700 Photo (возможен вариант инвертированного микроскопа с видеокамерой) с помощью компьютерной программы, разработанной ЗАО «Токад». Реакцию оценивали по индексу миграции (ИМ) — соотношению площадей миграции лейкоцитов в опыте (реакция с антигеном или ФГА) и контроле (без антигена). Исходя из ранее накопленных данных [3, 7, 8, 11, 12], при оценке результатов за норму принимали интервал ИМ от 0,80 до 1,20; показатели ниже 0,80 расценивали как торможение миграции лейкоцитов, выше 1,20 — как стимуляцию миграции лейкоцитов. Оба типа ответа считали положительной реакцией, отражавшей системную аутосенсибилизацию больного.

Популяционный состав лимфоцитов оценивали методом проточной лазерной цитометрии на цитометре FACS Canto II (Bector Dickinson, США) с использованием меченых моноклональных антител Multitest 6-Color TBNK Reagent (Bector Dickinson, США) в пробирках BD TruCount. Относительное и абсолютное содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов определяли с помощью программы BD FACS Canto с выделением анализируемого региона по общей популяции лейкоцитов, экспрессирующих CD45+ антиген, и по гранулярности клеток (CD45PerCP-Cy5,5*/SSC). Использовали также меченые антитела к CD3+ (FITC), CD4+ (PE-Cy7*), CD8+ (APC-CY7*), CD 16+/56+ (PE), CD19+ (APC*). Применение 6-цветных флюоресцентных меток позволяет дифференцировать клетки: Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+CD4+CD8–), Т-цитотоксические (CD3+CD4–CD8+), Т-«двойных позитивов» (CD3+CD4+CD8+), NK-клетки — натуральные киллеры (CD16+CD56+), В-лимфоциты (CD19+), а также определить иммунорегуляторный индекс (ИРИ), отражающий баланс хелперов и цитотоксических Т-клеток (CD4+/ CD8+). Данные, полученные при обследовании пациентов, сравнивали с количественными показателями интервала распределения субпопуляций лимфоцитов в периферической крови контрольной группы практически здоровых людей.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Biostat, Exel. При статистическом анализе различий между группами больных и контрольной группой проводилась проверка на нормальность распределения и однородность дисперсий (критерий Колмогорова — Смирнова, критерий Шапиро — Уилка, F-критерий). В случаях, когда гипотеза нормальности отвергалась (хотя бы по одному из критериев), использовался непараметрический тест Манна — Уитни. В остальных случаях расчет проводился с помощью t-критерия Стьюдента. Показатель статистической значимости: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления возможной связи между сдвигами в (суб)популяционном составе лимфоцитов периферической крови и развитием аутосенсибилизации

к антигенам тканей глаза больные были разделены на 4 группы в зависимости от результатов РТМЛ: положительный ответ только на антигены роговицы (5 человек, 7 %), только на антигены увеальной ткани (13 человек, 17 %), на антигены роговицы и увеальной ткани одновременно (8 человек, 10 %); отсутствие ответа на оба антигена (51 человек, 66 %). В контрольной группе положительный ответ на антигены тканей глаза не зафиксирован. Наиболее явная связь обнаружена при сопоставлении показателей РТМЛ со значениями ИРИ CD4+/CD8+. Во всех трех группах (I–III) сенсибилизированных больных средний показатель ИРИ был достоверно выше, чем у пациентов с отрицательной РТМЛ (IV группа), у которых он не выходил за пределы контроля (нормы). Характерно, что наиболее высокие значения ИРИ отмечались среди пациентов III группы, отвечавших в РТМЛ на оба тканевых антигена (таблица).

Выявленная зависимость была подтверждена и результатами индивидуального анализа. Так, в случаях органоспецифической сенсибилизации повышенный ИРИ (> 2,5) выявлялся достоверно чаще (18 из 26 случаев, 70 %), чем в отсутствии таковой (17 из 51 случая, 33 %; p = 0,004).

В целом эти данные подтверждают известное положение клинической иммунологии о сдвиге ИРИ в сторону повышения как характерном признаке развития аутоиммунных реакций [2, 15, 16], в том числе на антигены тканей глаза [9, 11, 19]. Не исключено, что высокие значения ИРИ (17 случаев из 51) в группе больных, не отвечавших в РТМЛ на антигены роговицы и увеальной ткани, могли ассоциироваться с сенсибилизацией другими, не использованными нами, аутоантигенами (глазными или экстраокулярными).

Следует отметить, что у пациентов, сенсибилизированных антигенами роговицы, высокий ИРИ встречался заметно чаще (в 80 % при моносенсибилизации и в 88 % при смешанной сенсибилизации антигенами роговицы и увеальной ткани), чем у пациентов, отвечавших в РТМЛ только на увеальные антигены (54 %) (рис. 1). Это позволяет предположить, что развитие клеточного иммунного ответа, направленного против роговицы, сопряжено с более выраженным дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток.

Дифференцированный анализ показал, что во всех трех группах пациентов, сенсибилизированных антигенами тканей глаза, имело место значительное снижение абсолютного и относительного количества CD3+CD4–CD8+ лимфоцитов, что согласуется с данными литературы об уменьшении этой субпопуляции Т-клеток (обеспечивающей подавление нежелательных иммунных реакций на собственные антигены) при аутоиммунных заболеваниях человека [15]. При этом у моносенсибилизированной антигенами роговицы или увеальной оболочки больных отмечалось также уменьшение абсолютного числа Т-хелперов (CD3+CD4+CD8–), но последние все же превалировали, что и обусловило повышение ИРИ. Отличительной особенностью группы больных, реагировавших в РТМЛ на оба антигена (роговица + увеа) и имевших максимальные показатели ИРИ, явилось сохранение и явное доминирование субпопуляции Т-хелперов, способствующей, как известно, развитию иммунного ответа, в том числе на аутоантигены (таблица).

О том, что повышение ИРИ может стать предпосылкой развития или усиления клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза, свидетельствуют наблюдения в динамике (рис. 2).

Повышение ИРИ в динамике ассоциируется с усилением клеточного иммунного ответа на антигены роговицы и увеа, о чем свидетельствует повышение ИМ в РТМЛ.

Известно, что наряду с классическими иммунорегуляторными

Таблица. Результаты параллельного исследования (суб)популяционного состава Т-клеток периферической крови и иммунного ответа в РТМЛ на антигены роговицы и увеальной оболочки глаза у больных с патологией роговицы

Группа	Ответ в РТМЛ		Содержание Т-лимфоцитов			ИРИ
			CD3+	CD3+CD4+	CD3+CD8+	CD4+/CD8+
I	Увеа	абс.	1174 ± 394 p* = 0,0001 p** = 0,02	786 ± 269 p* = 0,0008	350 ± 231 p* = 0,0001 p** = 0,01	2,9 ± 1,5 p* = 0,0056 p** = 0,009
	n = 13	отн.	67,7 ± 8,7 p* = 0,0199 p** = 0,01	46,7 ± 10,4	19 ± 8 p* = 0,0021 p** = 0,01	
II	Роговица	абс.	1423 ± 662 p* = 0,0524	1040 ± 556	389 ± 227 p* = 0,0093	2,9 ± 1,0 p* = 0,0106 p** = 0,006
	n = 5	отн.	74 ± 6	53,7 ± 10,5 p* = 0,02 p** = 0,05	19,8 ± 6,0 p* = 0,05 p** = 0,05	
III	Увеа и роговица	абс.	1986 ± 618 p** = 0,02	1551 ± 507 p** = 0,001	435 ± 209 p* = 0,0035	4,2 ± 2,0 p* = 0,0001 p** = 0,0001
	n = 8	отн.	75,0 ± 6,7	59,0 ± 9,9 p* = 0,0009 p** = 0,0009	16,3 ± 6,2 p* = 0,0004 p** = 0,0009	
IV	Отсутствие (больные) n = 51	абс.	2436 ± 1200	1476 ± 774	883 ± 473	1,8 ± 0,6
		отн.	73,6 ± 9,0	44,5 ± 7,7	27,5 ± 8,0	
Контроль	Отсутствие (доноры) n = 30	абс.	1514 ± 429	966 ± 329	519 ± 180	1,95 ± 0,63
		отн.	73,5 ± 5,1	46,7 ± 6,4	25,6 ± 5,6	

Примечание. p* — достоверная разница по отношению к группе больных с отсутствием ответа в РТМЛ; p** — достоверная разница по отношению к контрольной группе доноров.

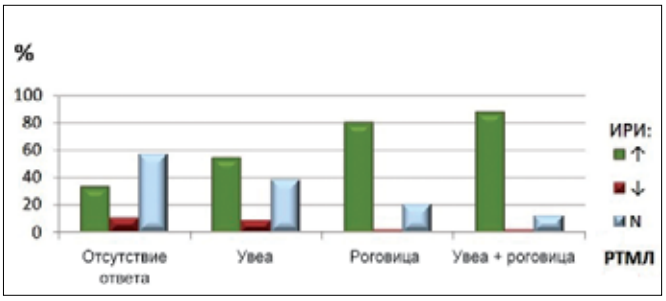


Рис. 1. Характер сдвигов ИРИ при разном типе ответа на антигены тканей глаза в РТМЛ.

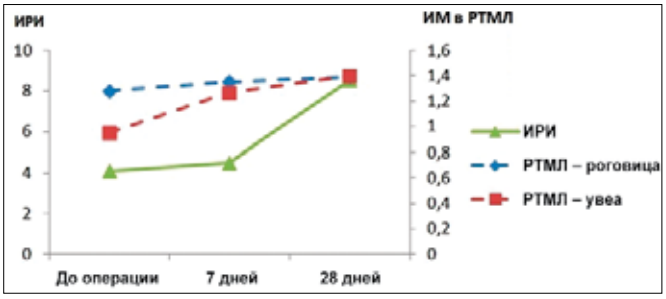
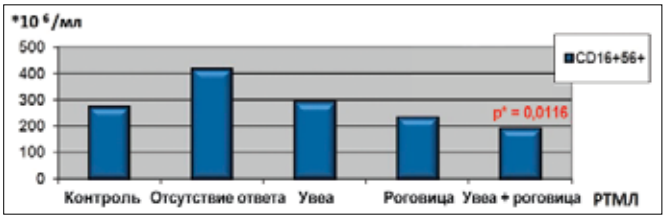


Рис. 2. Клинический пример. Больной Х., 84 лет, диагноз: OD — язва, перфорация сквозного кератотрансплантата. Операция СКП на OD. Иммунологическое исследование проведено до и в сроки 7 и 28 дней после СКП.



p* — достоверная разница по отношению к группе больных с отсутствием ответа в РТМЛ

Рис. 3. Абсолютное содержание популяций NK-клеток (M ± m) в группах больных с разным типом ответа на антигены тканей глаза в РТМЛ.

субпопуляциями (CD3+CD4+CD8– и CD3+CD4–CD8+) в крови человека могут обнаруживаться «дубль позитивные» Т-клетки, которые характеризуются как низкодифференцированные лимфоциты с фенотипом CD3+CD4+CD8+. В литературе они рассматриваются как возможный показатель развития аутоиммунного процесса [17], но до конца их роль не ясна. В наших исследованиях увеличение относительного и абсолютного числа таких клеток встречалось в целом редко — 8 % среди больных, однако у 12 % из числа сенсибилизированных антигенами тканей глаза больных средние значения (отн. = 7,80 ± 2,24 %, абс. = 183,7 ± 57,9 х х 10^6/мл) были в 1,5 раза выше, чем у 6 % из числа несенсибилизированных (отн. = 5,1 ± 1,14 %, абс. = 128,4 ± 22,4 х 10^6/мл), и в 4–6 раз превышали показатели контрольной группы (отн. = 1,54 ± 1,02 %; абс. = 29,16 ± 16,40 х 10^6/мл).

При исследовании NK-клеток (CD16+56+) достоверных различий между группами больных (независимо от результатов РТМЛ) и доноров выявить не удалось (рис. 3). Однако следует отметить снижение абсолютного содержания NK-клеток у сенсибилизированных антигенами тканей глаза пациентов в сравнении с несенсибилизированными, особенно у наиболее тяжелых больных, отвечавших в РТМЛ одновременно на антигены увеа и роговицы (p = 0,012). Возможно, это явилось следствием более активного применения иммуносупрессивной терапии, которая может приводить к уменьшению субпопуляции NK-клеток [6]. Вопрос о влиянии натуральных киллеров на состояние аутоиммунитета в литературе практически не рассматривается.

Статистически достоверных различий в абсолютном и относительном содержании В-клеток в крови пациентов, по-разному реагировавших или не отвечавших на антигены тканей глаза в РТМЛ, мы не выявили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что развитие системного клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза (роговицы и увеа) ассоциируются с выраженным дисбалансом основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов крови, что в целом согласуется с положениями общей клинической иммунологии и теоретическими представлениями о биологических эффектах хелперных (CD3+CD4+CD8–) и цитотоксических (CD3+CD4–CD8+) клеток, способствующих, соответственно, усилению или подавлению аутоиммунных реакций. Полученные данные представляются важными для расшифровки предпосылок развития аутоиммунного компонента (или процесса) при заболеваниях глаз различной природы и могут быть использованы при разработке критериев прогнозирования. Наиболее информативными показателями риска патогенетически неблагоприятного усиления клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза являются повышение ИРИ (CD4+/CD8+), уменьшение субпопуляции CD3+CD4–CD8+, особенно при сохранении субпопуляции CD3+CD4+CD8–.

Мы не выявили достоверной связи между развитием клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза и сдвигами в содержании В-лимфоцитов, а также Т-клеток с фенотипом CD3+CD4+CD8+ и NK-клеток крови. Хотя, исходя из полученных нами данных, целенаправленное исследование роли «дубль позитивных» Т-клеток и нормальных киллеров может представлять определенный теоретический интерес.

Оценивая практическое значение полученных результатов, мы полагаем, что выявление нарушений в балансе иммунорегуляторных Т-клеток может быть использовано для раннего прогнозирования

риска развития аутоиммунизации и своевременной коррекции лечения при разных клинических и этиологических формах офтальмопатологии.

Литература

1. *Архипова Л.Т.* Симпатическая офтальмия. М. 2006. С. 84–122.
2. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИЛ. 2003. С. 224–238.
3. *Илуридзе С.Л.* Значение реакций клеточного и гуморального иммунитета при кератопластике в клинике. Дис. ...канд. мед. наук. М. 1981. С. 31–35, 38–52.
4. *Ковалева Л.А., Слепова О.С., Куликова И.Г., Миронкова Е.А.* Роль аутоиммунного компонента при центральных язвах роговицы. Рос. офтальмол. журн. 2013. Т. 6, № 2. С. 29–31.
5. *Кожушный А.П.* Разработка экспресс-тестов для оценки ранних реакций клеточного иммунитета. Дис. ...канд. биол. наук. М. 2010. С. 56–63.
6. *Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А.* Практичес-кие аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Наука. Новосибирск. 2009. С. 102–108, 237–254.
7. *Куликова И.Г., Слепова О.С., Илуридзе С.Л.* Совершенствование методов диагностики аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз // Матер. IV РООФ. 2011. Т. 2. С. 319–322.
8. *Куликова И.Г., Слепова О.С., Илуридзе С.Л.* Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз // Рос. офтальмол. журн. 2013. Т. 6, №1. С. 69–72.
9. *Марачева Н.М.* Изучение параметров иммунной системы при разном течении острого посттравматического увеита у пациентов с проникающим ранением глазного яблока // Матер. V РООФ. М. 2012. Т. 1. С. 295–297.
10. *Симбирцева А.С.* Справочник по иммунотерапии. СПб.: Диалог. 2002. С. 35–39.
11. *Слепова О.С.* Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеального тракта. Дис. ... докт. биол. наук. 1991. С. 121–179.
12. *Слепова О.С.* Реакция бласттрансформации лимфоцитов и торможения миграции лейкоцитов в патогенезе и дифференциальной диагностике герпетической болезни глаз. Дис. ...канд. биол. наук. 1980. С. 41–43, 61–68.
13. *Слепова О.С., Макаров П.В., Катаргина Л.А. и др.* Иммунологические тесты при аутоиммунных заболеваниях глаз // Матер. конф. «Аллергология и клиническая иммунология — практическому здравоохранению». М. 2010. С. 39–41.
14. *Суслов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т, Коронцвит Т.А.* Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) из микрокультур *in vitro* // Иммунология. 1989. № 2. С. 73–76.
15. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А.* Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2009. С. 150–157, 158–191.
16. *Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А.* Цитометрический анализ в клинической иммунологии. Екатеринбург. Изд-во УРО РАН. 2011. С. 206–214.
17. *Ярилин А.А.* Иммунология. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. С. 314–332, 588–624.
18. *Boitard C.* Pathophysiology of Autoimmune Diseases // Klin. Wogchenschrift. 1990. V. 68. suppl. 21. P. 1–9.
19. *Bycker M.D., Adamus G., Rosenbaum J.T.* The role of T-cells in autoimmune uveitis // Ocul. Immunol. fnd infiam. 2000. V. 8, N 2. P. 93–100.
20. *Chan C.C., Mochizuki M.,Nussenblatt R.B. et al.* T-lymphocyte subsets in experimental autoimmune uveitis // Clim. Immunol. Immunopathol. 1985. V. 35, N 1. P. 103–110.
21. *Chi-Chao Chan, Qian Li.* Immunopathology of uveitis // Br J Ophthal. 1998. P. 91–96.
22. *Davidson A., Diamond B.* Autoimmune disease // Engl. J Med. 2001. P. 345, 340–350.

The Role of (sub)Populational Imbalance of Blood Lymphocytes in the Development of Systemic Organ-Specific Sensitization in Inflammatory and Posttraumatic Eye Diseases

I.G. Kulikova, O.S. Slepova, E.A. Mironkova, P.V. Makarov, A.E. Kugusheva, L.A. Kovaleva

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
ig-kulikova@yandex.ru

The paper studies the shifts of (sub)populational composition of peripheral blood cells (CD3+, CD3+CD4+CD8–, CD3+CD4–CD8+, CD4/CD8, CD3+CD4+CD8+, CD19+, CD16+CD56+) and the role of these shifts in the development of cellular immune responses to antigens of eye tissue (the cornea and the uveal coat). Parallel studies were performed by flow cytometry and leukocyte migration inhibition test. The study involved 77 patients, including 31 cases of corneal ulcers, 13 cases of postburn leucomas, 17 cases of postinflammatory leucomas, 16 cases of penetrating eye injury aftermaths, The patients were tested before and/or after penetrating keratoplasty. Tests of 30 healthy subjects served as controls. It was shown that imbalance of the major immunoregulatory subpopulations of T-cells of blood (helpers and cytotoxic lymphocytes) is associated with considerable increase of the systemic cellular immune response to antigens of eye tissues. The most informative prognostic indicators proved to be increased immunoregulatory index (CD4+/CD8+), decreased subpopulation CD3+CD4–CD8+, especially with the retained subpopulation CD3+CD4+CD8–. In clinical and immunological monitoring of patients, the detection of an imbalance of immunoregulatory T-cells can be used for early risk prediction of autoimmunization onset and for timely treatment adjustment.

Key words: (sub) populations of blood cells, autoimmune reaction, antigen of eye tissues, flow cytometry, leukocyte migration inhibition test.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:71–75

Контролируемое изменение формы передней поверхности роговицы при абляции вне оптической зоны излучением полноапертурного ArF-эксимерного лазера с гауссовым пучком

А.В. Семчишен, В.А. Семчишен

ФГБУН «Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН», Троицк

Исследовалось in vitro, на свиных глазах, влияние биомеханического топографического отклика роговицы на изменение формы ее передней поверхности при абляции стромального коллагена вне оптической зоны полноапертурным (размер светового пучка сравним с размером зоны интерфейса) излучением эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка. В 60 свиных глазах индуцировали астигматизм 5,00 ± 1,25 дптр и аблировали две области роговицы диаметром 3,5 мм вне оптической зоны вдоль слабой оси астигматизма. Изменения формы передней поверхности роговицы в зависимости от диаметра оптической зоны регистрировались в четырех группах глаз. Получены зависимости фактической коррекции индуцированного астигматизма от ожидаемой для различных диаметров интактных оптических зон. Полная коррекция астигматизма достигалась при абляции стромы вне 3 мм оптической зоны. Показано, что изменение формы передней поверхности происходит не только за счет удаления стромальной части роговицы, но и за счет топографического отклика роговицы, который является следствием механических деформаций при образовании плотной псевдомембраны в области абляции.

Ключевые слова: полноапертурная абляция, эксимерный лазер, гауссовое распределение плотности энергии, биомеханический отклик, микроподтяжка роговицы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:76–83

Изменения структурной целостности роговицы, как, например, при радиальной и астигматической кератотомии и в общем при любой эксимерлазерной коррекции аметропий, приводят к изменению формы передней поверхности роговицы и, следовательно, ее рефрактивных свойств. Методы рефракционной хирургии развиваются в основном эмпирически, без знаний внутреннего поведения роговицы и учета биомеханического отклика. Хотя известно, что механические свойства роговицы являются основой для понимания поведения роговицы в кераторефрактивной хирургии и роговичной физиологии, где эти свойства играют существенную роль (коррекция ошибок рефракции, травма, импланты, процессы заживления).

Наиболее распространенный метод коррекции аномалий рефракции — это абляция стромальной части роговицы излучением ArF-эксимерного лазера для придания передней поверхности роговицы необходимой формы [20]. Принципиально другим методом является тепловое воздействие, когда нагрев внутренней части стромы вне оптического центра роговицы осуществляется с помощью глубоко проникающего лазерного излучения или радиочастотного поля [12, 18, 19]. Тепловые неабляционные технологии вызывают объемную усадку стромального коллагена в зоне нагрева за счет денатурации коллагеновых фибрилл, что приводит к эффекту «затяжки» и, как следствие, к изменению кривизны центральной части роговицы. Нагрев как способ усадки стромального

© А.В. Семчишен, В.А. Семчишен
ФГБУН «Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН», Троицк

коллагена известен более 100 лет, но до сих пор не создана техника, обеспечивающая безопасность и предсказуемость метода. Непредсказуемость, значительный неконтролируемый регресс и осложнения препятствуют широкому применению методов нагрева. Непосредственно в процессе абляции излучением ArF-эксимерного лазера стромальный коллаген подвергается нагреву выше 100 °С [6, 10]. Кратковременное, менее миллисекунды, существование высокой температуры и УФ-излучения ведет к созданию псевдомембраны в зоне абляции [4, 21], при этом средняя температура роговицы остается практически неизменной. Излучение эксимерного лазера разрывает макромолекулы коллагена и гликозаминогликанов в строме [10], в результате образуется мембрана, состоящая из остатков аблированного материала в аморфном денатурированном состоянии с низким содержанием воды [11] и более высоким, чем исходная стромальная ткань, коэффициентом преломления [14]. При этом псевдомембрана остается связанной с подлежащим слоем стромальной ткани [4, 21]. Измеряемое увеличение коэффициента преломления вызвано увеличением плотности аблированной поверхности, которое в свою очередь приводит к механической деформации роговицы за счет изменения объема псевдомембраны по сравнению с объемом необлученного стромального коллагена. Изменение формы передней поверхности роговицы в этом случае происходит не только за счет удаления части стромы, но и за счет биомеханического отклика роговицы на такое воздействие. В отличие от тепловых методов при УФ лазерной абляции сохраняется целостность внутренней структуры роговицы.

ЦЕЛЬ работы — исследовать *in vitro,* на свиных глазах, влияние биомеханического отклика роговицы на форму ее передней поверхности при абляции стромального коллагена вне оптической зоны полноапертурным (размер светового пучка сравним с размером зоны интерфейса) излучением эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Вопрос, как биомеханика роговицы может быть включена в алгоритм абляции, формирующей профиль передней поверхности роговицы, до настоящего времени остается открытым. Здесь знания одного или двух параметров роговицы, например толщины и кривизны, недостаточно. Имея сложное внутреннее строение и обладая нелинейными упругими свойствами, роговица непрогнозируемым образом меняет форму передней поверхности при нарушении структурной стабильности, индуцированной хирургическим вмешательством.

Суть предлагаемого метода управления формой передней поверхности роговицы заключается в абляции стромы роговицы вне оптической зоны излучением полноапертурного ArF-эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии в поперечном сечении пучка. Заметим, что излучение эксимерного лазера сформировано так, что каждый импульс производит абляцию всей зоны интерфейса. Наше предположение состоит в том, что образование в зоне абляции псевдомембраны с более высоким показателем преломления, чем исходный стромальный коллаген, вызывает деформации, приводящие к изменению формы передней поверхности роговицы.

Определим изменения профиля аблированной поверхности, при которых из-за образования плотной псевдомембраны возникнут деформационные смещения роговицы, способные изменить геометрические контуры ее исходной поверхности. По формуле Лоренц —Лоренца [1], плотность ρ и показатель преломления n диэлектрических материалов связаны соотношением $C\rho = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$, где C — размерный коэффициент пропорциональности. Согласно работе [14], при коррекции зрения с использованием излучения ArF-эксимерного лазера коэффициент преломления поверхности аблированной зоны увеличивается. Запишем отношение объемов псевдомембраны V_2 и эквивалентного объема стромального коллагена до абляции V_1 в виде: $V_1/V_2 = \rho_2/\rho_1 = [(n_2^2-1)(n_1^2+2)]/[(n_1^2-1)(n_2^2+2)]$, где n_1, ρ_1 и n_2, ρ_2 — показатели преломления и плотности стромального коллагена и псевдомембраны соответственно. Из работы [4] известно, что толщина псевдомембраны составляет менее микрона, точное значение зависит от скорости абляции и размеров зоны абляции. В этом случае абсолютный вклад в изменение объема происходит практически за счет изменения линейных размеров аблированной поверхности. Запишем выражение для разницы длин профилей аблированной поверхности $\Delta\ell$ без изменения коэффициента преломления (ℓ_1) и после изменения (ℓ_2).

Отношение длин представим ℓ_1/ℓ_2 в виде $\ell_1/\ell_2 = \sqrt[3]{(n_2^2-1)(n_1^2+2)\,/\,(n_1^2-1)(n_2^2+2)}$. Отсюда $\Delta\ell/\ell_2 = (\ell_1-\ell_2)/\ell_2 = \sqrt[3]{(n_2^2-1)(n_1^2+2)\,/\,(n_1^2-1)(n_2^2+2)}^{-1}$. Так как длина профиля аблированной поверхности при образовании псевдомембраны меняется незначительно (толщина роговицы много меньше размера области абляции), можно считать $\ell_2 \cong \ell_1 = \ell$, тогда $\Delta\ell$ будет определяться выражением:

$$\Delta\ell = \ell\left(\sqrt[3]{(n_2^2-1)(n_1^2+2)\,/\,(n_1^2-1)(n_2^2+2)}^{-1}\right) = K\ell\,, \quad (1)$$

где константа пропорциональности K является функцией n_1 и n_2. Схема роговицы радиуса R, где координатой r задается точка на поверхности роговицы, дана на рисунке 1, A. S — площадь сечения пучка на плоскости, перпендикулярной направлению распространения пучка, S_{eff} — площадь сечения пучка

на сферической поверхности. Деформация поверхности в точке с координатой *r*, расположенной на границе зоны абляции, за счет изменения размеров аблированной зоны возможна в пределах $\Delta z(r) < \Delta\ell$, где Δz — разность между поверхностями роговицы до и после абляции. На рисунке 1, Б схематически представлено сечение поверхности роговицы вдоль меридиана, где радиусы кривизны роговицы R_1, R_2 соответствуют разным оптическим силам роговицы. Рассчитаем расстояние $\Delta z(r)$ между поверхностями роговиц с разной кривизной, считая, что в апексе они совпадают $\Delta z(r=0)=0$. Если уравнение окружности записать в виде $z=\sqrt{R^2-r^2}$, тогда выражение для $\Delta z(r)$ без учета асферичности передней поверхности роговицы будет иметь вид:

$$\Delta z(r) = (\sqrt{R_1^2 - r^2} - \sqrt{R_2^2 - r^2}) - \Delta R \ , \qquad (2)$$

где $\Delta R = R_1 - R_2$.

Формирование профиля распределения плотности энергии излучения пучка эксимерного лазера. Из формулы (1) видно, что длина профиля аблированной поверхности влияет на величину деформационных напряжений, а форма профиля абляции определяет направление возможных перемещений роговицы.

На рисунке 2 представлена оптическая схема формирования лазерного излучения. Для формирования гомогенизированных лазерных пучков круглого сечения с гауссовым распределением плотности энергии нами был разработан, изготовлен и применен оптический элемент, представляющий собой пластину из плавленого кварца со сформированной на одной ее стороне крупномасштабной (по сравнению с длиной волны) шероховатостью [16, 17]. Статистика наклонов отдельных шероховатостей у такой пластины соответствует распределению Гаусса. При прохождении излучения произвольного профиля распределения энергии и геометрической формы сечения пучка через такую пластинку из-за рефракции света на шероховатостях, по закону Снеллиуса, происходит перенаправление отдельных частей пучка. При малых углах падения и преломления угловое распределение энергии рассеянного шероховатой поверхностью пучка будет соответствовать статистике наклонов отдельных шероховатостей, т. е. будет соответствовать распределению Гаусса. В работах [2, 17] дано теоретическое обоснование действия такого пассивного оптического элемента. Используемый в эксперименте гомогенизатор преобразовывал излучение эксимерного лазера в пучок с расходимостью σ = 0,033 радиана на длине волны 193 нм. Фокусируя прошедшей свет с помощью линзы *1* (см. рис. 2) с фокусным расстоянием f = 15 см, получим в фокальной плоскости линзы пространственную реализацию углового распределения плотности энергии, согласно распределению Гаусса. Радиус распределения плотности энергии в фокальной плоскости *w* определяется по формуле $w = \sigma f$ = 5,0 мм. Энергия в каждой точке фокальной плоскости является суммой энергий, пришедших от всех освещенных областей пластины, рассеянных в данном

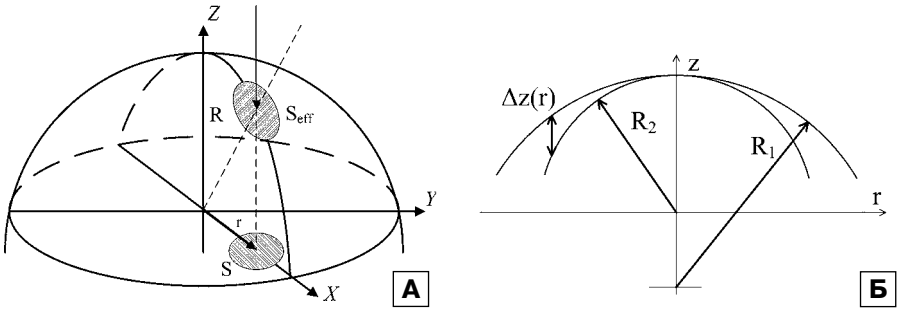


Рис. 1. А – схема роговицы радиуса *R*, координата *r* определяет точку на поверхности роговицы, *S* и S_{eff} — площади сечений пучка лазерного излучения на плоскости, перпендикулярной направлению распространения пучка и на сферической поверхности соответственно; Б – сечение поверхности роговицы вдоль меридиана, где радиусы кривизны роговицы R_1 и R_2 соответствуют разным оптическим силам роговицы, Δz — разница значений $z(R_1)$ и $z(R_2)$ в точке *r*.

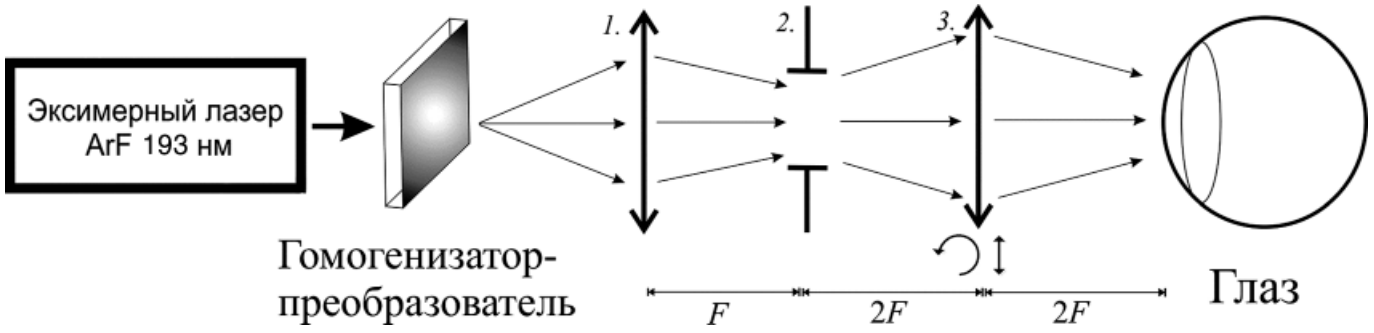


Рис. 2. Оптическая схема установки коррекции зрения с использованием излучения ArF-эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка. Размер зоны абляции определяется диаметром диафрагмы 2. Положение зоны абляции на поверхности роговицы задается смещением и вращением вокруг фиксированной оси линзы 3, переносящей изображение диафрагмы на глаз.

направлении. Этим достигается высокая степень гомогенизации распределения плотности энергии по сечению лазерного пучка. Диаметр зоны абляции задается размером диафрагмы 2. Энергия лазерного излучения выбиралась так, чтобы плотность энергии на дальнем крае области абляции была близка к порогу абляции с учетом потерь на френелевское отражение при падении излучения на выпуклую поверхность роговицы [3, 13]. Порог абляции стромальной части роговицы считали равным 60 мДж/см^2 [4, 10]. Применение диафрагмы в оптической системе формирования излучения позволило исключить нагрев роговицы за счет поглощения энергии «крыльев» распределения, где плотность энергии излучения ниже порога абляции, и создать плавный переход от неаблированной поверхности роговицы к зоне абляции. На рисунке 3, А представлено распределение плотности энергии в лазерном пучке с гауссовым радиусом w = 5,0 мм. Горизонтальная линия соответствует порогу абляции 60 мДж/см^2. На рисунке 3, Б даны рассчитанные профили абляции для плоской поверхности и при падении на реальную сферическую поверхность роговицы. Вертикальные прямые соответствуют размерам диафрагмы диаметром 3,5 мм. Чем дальше от центра роговицы находится область абляции, тем большее значение плотности энергии необходимо для достижения порога абляции. Рисунок 3 соответствует случаю, когда центр распределения энергии в лазерном пучке находится на расстоянии 3,25 мм от центра роговицы, а размер диафрагмы равен 3,5 мм. При этом интактной остается оптическая зона в центре диаметром 3 мм.

Подготовка образцов. Схема облучения. Для количественного и качественного определения изменений кривизны центральной части роговицы в зависимости от размера, формы и места зоны абляции на поверхности роговицы были проведены эксперименты по коррекции индуцированного астигматизма в свиных глазах путем абляции поверхности стромы в двух областях вдоль слабой оси астигматизма вне оптической зоны. В эксперименте использовано 60 глаз свиней с предварительно снятым эпителием. Эпителий снимался как механически, так и с использованием 20 % раствора этанола. Для получения поверхности роговицы с разными радиусами кривизны во взаимно перпендикулярных направлениях глазное яблоко фиксировалось в специальном держателе, снабженном системой поддержания давления и гидратации (рис. 4). Роговица вместе с глазным яблоком прижималась давлением к шайбе, имеющей овальное отверстие с соотношением диаметров 1,35 : 1,65. Индуцированный астигматизм контролировался кератотопографом Tomey-4. Регистрировались топограммы каждого глаза до и после индуцирования астигматизма, а также непосредственно после абляции. Давление подбиралось так, чтобы величина индуцированного астигматизма была близка к 5 дптр с максимальным отклонением ± 1,35 дптр. Все глаза были разделены на 4 равные группы. Были выбраны 4 диаметра интактных оптических зон роговицы, на которые не попадало излучение эксимерного лазера, а именно, 1, 2, 3 и 4 мм. Типичная топограмма глаза с индуцированным астигматизмом представлена на рисунке 5. Красными кругами выделены области абляции передней поверхности роговицы вдоль слабой оси астигматизма. Каждая пара симметричных областей абляции соответствует выбранным оптическим зонам в 1, 2, 3 и 4 мм. Облучение и измерения проводили, не вынимая глазных яблок из держателя. Свиные глаза до воздействия имели среднюю оптическую силу передней поверхности 38,5 дптр. Абляция

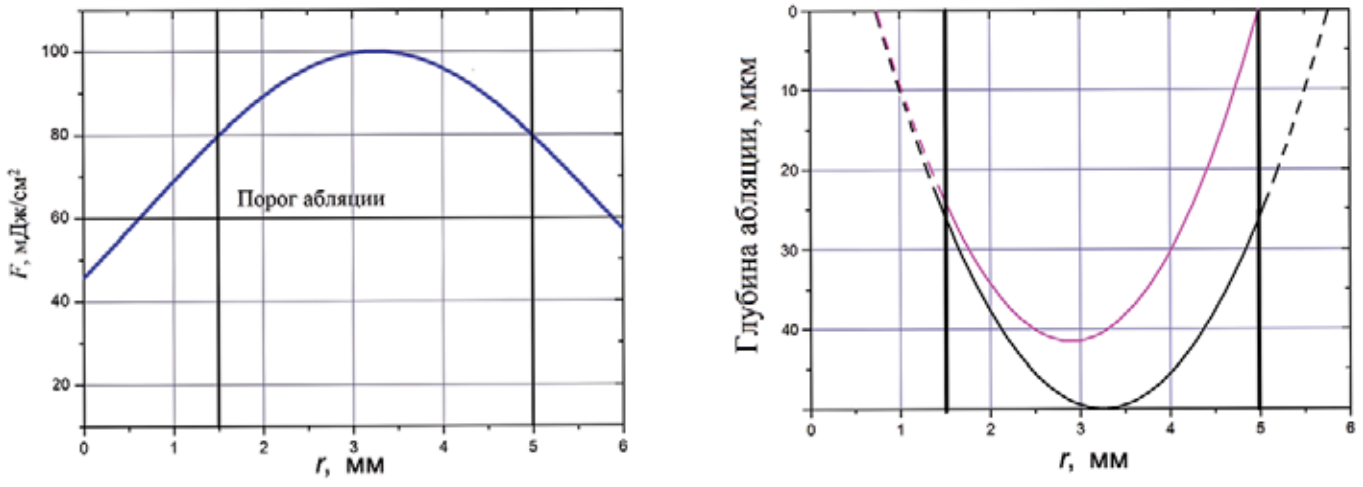


Рис. 3. А – распределение плотности энергии в лазерном пучке. Плотность энергии в максимуме 100 мДж/см^2, горизонтальная линия соответствует порогу абляции 60 мДж/см^2, гауссовый радиус w = 5,0 мм; Б – профили аблированной поверхности при действии излучением эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии в пучке вне оптического центра роговицы: профиль абляции плоской поверхности (выделено черным цветом); профиль абляции поверхности с R = 8,0 мм (выделено сиреневым цветом). За ноль оси ординат принимается поверхность роговицы до абляции Δz = 0. Точка с координатами (0;0) является вершиной роговицы.

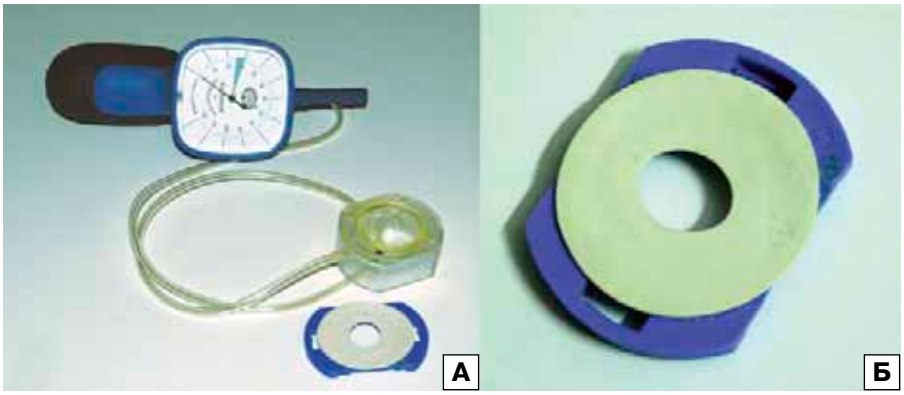


Рис. 4. А – фото кюветы — держателя глазного яблока с возможностью регулирования давления прижима глаза к диафрагме; Б – вид диафрагмы овальной формы, которая использовалась для индуцирования астигматизма в свиных глазах.

предварительно рассчитанному расстоянию Δz (r = 1,5 мм) для случая оптической зоны диаметром 3 мм (соответствует расстоянию 1,5 мм от апекса роговицы). Из зависимости, приведенной на рисунке 3, Б, видно, что глубина абляции для коррекции 5 дптр в этом случае будет порядка 20 мкм, что при выбранной энергии лазерного импульса соответствует 300 импульсам. Конкретное количество импульсов для каждого глаза выбиралось пропорционально величине индуцированного астигматизма.

проводилась в двух зонах роговицы вдоль слабой оси. Диаметр зоны абляции выбирался из следующих соображений. Во-первых, желательно выбрать радиус интактной оптической зоны в центре роговицы не менее, чем типичный радиус зрачка, т. е. 1,5 мм. Тогда для достижения максимального эффекта выберем максимально возможный диаметр зоны абляции, который будет определяться диаметром роговицы (порядка 10 мм). Параметры лазерного импульса (энергия в импульсе, форма распределения плотности энергии) и размеры диафрагмы не менялись в течение эксперимента. Для определенности количество лазерных импульсов выбиралось так, чтобы глубина абляции на краю области, ближней к вершине, соответствовала

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 6 представлены экспериментальные результаты зависимости величины достигнутой коррекции астигматизма (после операции) от планируемой (до операции) для 4 выбранных значений оптических зон. Данные для каждой зоны аппроксимировались по методу наименьших квадратов функцией d = a + bx. Для всех аппроксимаций было зафиксировано a = 0. Коэффициент b приводится со стандартной статистической среднеквадратичной ошибкой. После статистической обработки результатов получены значения d = bx для оптической зоны 1 мм — d = (0,140 ± 0,037)x, для зоны 2 мм — d = (1,100 ± 0,036)x, для зоны 3 мм — d = (1,040 ± 0,020)x и для зоны 4 мм — d = (0,55 ± 0,04)x.

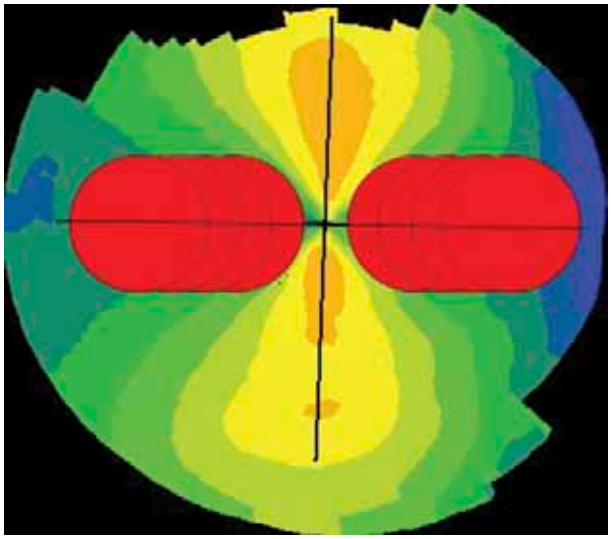


Рис. 5. Типичная топограмма глаза с индуцированным астигматизмом. Красными кругами выделены области абляции передней поверхности роговицы вдоль слабой оси астигматизма. Необлучаемая оптическая зона находится между краями (ближними к центру) симметричных относительно центра роговицы кругов. Каждая пара симметричных областей абляции соответствует выбранным оптическим зонам: 1, 2, 3 и 4 мм. Диаметр области абляции — 3,5 мм.

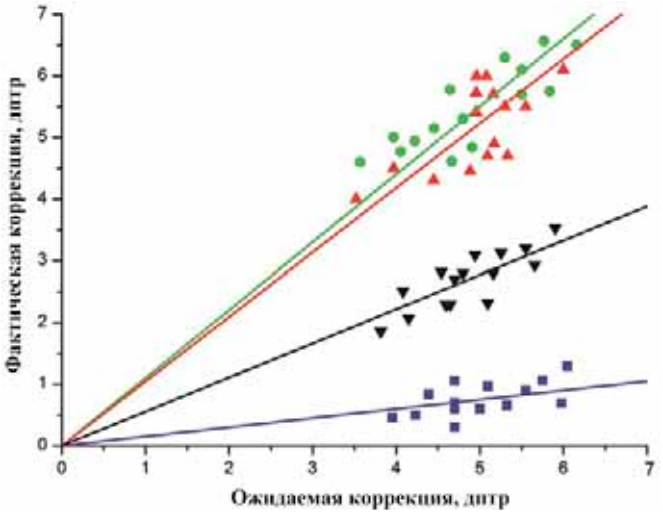


Рис. 6. Зависимость фактической коррекции индуцированного астигматизма от ожидаемой для различных диаметров интактных оптических зон. Данные для каждой зоны аппроксимировались по методу наименьших квадратов функцией d = bx. Коэффициент b приводится со стандартной статистической среднеквадратичной ошибкой: для оптической зоны 1 мм — d = (0,140 ± 0,037)x (синяя прямая); для зоны 2 мм — d = (1,100 ± 0,036)x (зеленая прямая); для зоны 3 мм — d = (1,040 ± 0,020)x (красная прямая) и для зоны 4 мм — d = (0,55 ± 0,04)x (черная прямая).

Из приведенных зависимостей видно, что при мало отличающихся глубине и профиле абляции степень коррекции астигматизма зависит от расположения областей абляции на поверхности роговицы. Топограммы показывают, что если зона абляции близка к вершине роговицы, то меняется кривизна обеих осей. Причем, если оптическая зона менее 2 мм, обе оси становятся слабее. Полная коррекция астигматизма достигается при размере оптической зоны 2–3 мм. Если зона абляции далека от центра роговицы, то центральная часть роговицы, как показывают экспериментальные данные, становится менее чувствительной к деформациям на периферии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных экспериментальных данных видно, что оптическая сила в центре роговицы увеличивается тем больше, чем больше глубина рельефа аблированной поверхности. Изменение оптической силы роговицы с 38,5 до 43,5 дптр связано с изменением радиуса кривизны поверхности на величину $\Delta R = R_1 - R_2 = 1{,}0$ мм. Из работы [14] известно, что изменения показателя преломления аблированной поверхности стромы могут достигать значений 0,03. Отметим, что коэффициент преломления собственно коллагеновых фибрилл роговицы равен 1,47 [5]. Это означает, что предельная величина разности коэффициентов преломления стромального коллагена после абляции может достигать значения 0,1. Для значений коэффициентов преломления стромального коллагена до и после абляции $n_1 = 1{,}37$ и $n_2 = 1{,}40$, соответственно, вычислим, используя уравнение (2), значение $K = 0{,}02335$. Тогда максимально возможное изменение длины профиля зоны абляции составит:

$$\Delta\ell = 0{,}02335q\ell, \qquad (3)$$

где q — коэффициент анизотропии механических свойств поверхности роговицы, который в зависимости от жесткости стромы в ближней и дальней от апекса точках границы области абляции может меняться от 0 до 1. При условии изотропности роговицы $q = 0{,}5$. Заметим, что длина профиля абляции слабо меняется с увеличением глубины абляции в пределах толщины роговицы, поэтому примем значение длины профиля, равной размеру пучка $\ell = 3{,}5$ мм. Отсюда максимальное изменение длины профиля абляции составит $\Delta\ell = 41$ мкм.

Реальная форма профиля абляции отличается от параболы, так как излучение падает на выпуклую, а не на плоскую поверхность [3]. На рисунке 7, А показан исходный профиль поверхности роговицы $\Delta z(r) = 0$ вдоль слабой оси астигматизма. Рисунок 7 показывает поверхность роговицы после абляции в двух областях вне оптической зоны при диаметре оптической зоны 1 мм (рис. 7, Г), 3 мм (рис. 7, В) и 4 мм (рис. 7, Б) без учета биомеханического отклика (синие линии) и с учетом биомеханического отклика, по данным кератотопограмм (красные линии). Пунктиром проведена желаемая форма профиля послеоперационной поверхности роговицы. Создание зон абляции с образованием сплошной псевдомембраны приводит к подтяжке центральной части роговицы, при этом степень изменения формы поверхности в центре зависит от места, геометрических размеров области абляции, а также от дозы (количества импульсов) облучения. Из анализа зависимостей видно, что при размерах оптической зоны менее 2 мм деформация роговицы проявляется в уплощении центра, при этом обе оси астигматизма становятся более плоскими. Оптимальной для максимального изменения формы центральной части роговицы является оптическая зона 2,5–3,0 мм. При этих значениях оптической зоны происходит увеличение кривизны только вдоль оси, на которой расположены области абляции. Увеличение оптической зоны приводит к уменьшению влияния деформаций на форму центральной зоны роговицы и, следовательно, к уменьшению величины коррекции. Экспериментальные результаты показывают, что изменение формы передней поверхности роговицы происходит не только за счет удаления части стромальной ткани вне оптической зоны, но и за счет биомеханического отклика роговицы при абляции области интерфейса каждым импульсом широкоапертурного пучка эксимерного лазера с гауссовым

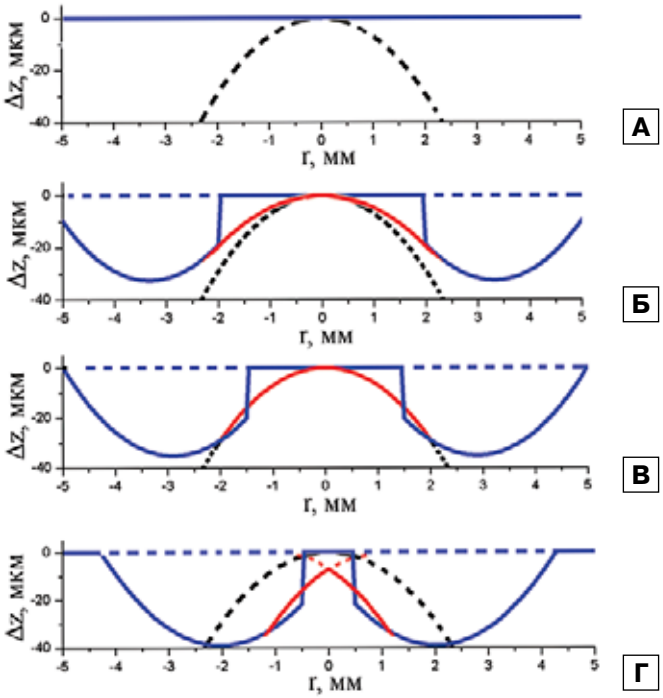


Рис. 7. А – расчетная зависимость Δz вдоль слабой оси астигматизма от r исходной поверхности роговицы ($\Delta z = 0$) и поверхности после коррекции 5 дптр (пунктирная кривая); Б – то же после абляции поверхности роговицы излучением эксимерного лазера без учета биомеханического отклика (выделено синим) и с учетом экспериментальных данных топографии (выделено красным) для диаметра оптической зоны 4 мм; В – то же для диаметра 3 мм; Г – то же для диаметра 1 мм.

распределением плотности энергии по сечению пучка. Разница между синими и красными зонами на рисунке 7 дает возможность оценить величину биомеханического отклика роговицы. Выбранные в эксперименте значения энергии лазерного импульса, количества импульсов (N = 300 импульсов) и размера светового пучка (ℓ = 3,5 мм) позволили провести 100%-ную коррекцию индуцированного астигматизма в диапазоне 4–6 дптр при размерах оптической зоны 3 мм, что соответствует среднему диаметру зрачка при нормальном освещении. Как видно из зависимости, представленной на рисунке 7, В, совпадение с желаемой формой поверхности роговицы происходит до размеров диаметра 5–6 мм за счет совмещения собственно аблированной поверхности и подтянутой центральной части роговицы. Оценим максимально возможную коррекцию астигматизма, учитывая максимальное изменение длины профиля абляции. Построим зависимость необходимого изменения Δz в точке r = 1,5 мм и зависимость степени коррекции ΔD от радиуса R_2 (рис. 8). Как было рассчитано выше, максимально возможное изменение длины профиля абляции составляет 41 мкм. Тогда, согласно расчетным зависимостям, представленным на рисунке 8, максимально теоретически достижимая коррекция астигматизма ΔD составит величину порядка 13 дптр, что соответствует радиусу R_2 = 6,825 мм. Попытки использовать биомеханический отклик роговицы в медицинской практике для коррекции высоких степеней астигматизма и гиперметропии осуществлялись с той или иной мерой успешности [7–9]. Однако непонимание сути механизма такого отклика приводило к неправильному формированию формы аблированной поверхности, что вело к плохо прогнозируемым результатам и частичному регрессу после реэпителизации.

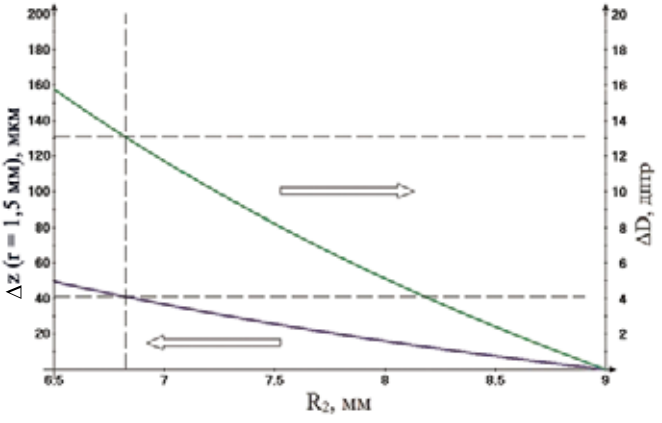


Рис. 8. Зависимость Δz между исходной поверхностью роговицы с R_1 = 9 мм и таковой после абляции от R_2 в точке r = 1,5 мм. Максимально возможное изменение положения поверхности роговицы в точке r = 1,5 мм после абляции не может быть более $\Delta\ell$ = 41 мкм (на графике соответствующая горизонтальная пунктирная линия), что соответствует R_2 = 6,825 мм или коррекции ΔD = 13 дптр. Зависимость ΔD от R_2 представлена зеленой кривой.

Биомеханический отклик роговицы определяется упругими свойствами материала и внутренней структурной организацией фибрилл. В работе [15] показано, что модуль упругости роговицы в направлении толщины оболочки (деформации смещения) практически на 3 порядка меньше тангенциального модуля упругости (деформации растяжения). Поэтому деформации, вызванные созданием псевдомембраны вне оптического центра, приводят к наблюдаемому биомеханическому отклику и к увеличению кривизны роговицы в центре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментально показана возможность коррекции астигматизма методом микролифтинга роговицы при абляции излучением полноапертурного эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка вдоль слабой оси в парацентральной зоне. При этом кривизна роговицы вдоль оси действия лазера увеличивается в зависимости от длины и глубины профиля абляции. Изменение формы передней поверхности в этом случае происходит не только за счет удаления стромальной части роговицы вне оптической зоны, но и за счет биомеханического отклика роговицы, который является следствием механических деформаций при образовании плотной псевдомембраны в области абляции. Метод микролифтинга роговицы позволяет управлять формой передней поверхности роговицы, а значит, влиять на качество ретинального изображения. Для получения устойчивого результата необходимо не только формировать профиль абляции, но и сохранять целостность поверхности псевдомембраны, что достигается при использовании широкоапертурного излучения ArF-эксимерного лазера, который аблирует всю зону интерфейса каждым импульсом. По нашему мнению, применение сканирующей системы формирования профиля абляции с использованием лазерного пучка миллиметрового диаметра не приведет к тому же результату из-за разнонаправленности деформаций от отдельных областей абляции. Но биомеханический отклик роговицы при абляции стромальной части, несомненно, внесет вклад в конечную форму передней поверхности роговицы, особенно при создании сложных профилей поверхности при проведении персонализированных коррекций аберраций. Поэтому эффект микролифтинга роговицы должен быть учтен при разработке операционных алгоритмов коррекции зрения. На примере коррекции астигматизма показана возможность использования описанного метода для контроля формы передней поверхности роговицы. Используя ту же геометрию облучения, но проводя абляцию роговицы, равномерную по кругу, возможна коррекция гиперметропии, а при дополнительной абляции областей в нижней назальной части роговицы — коррекция одномоментно гиперметропии и пресбиопии.

Литература

1. *Борн М., Вольф Э.* Основы оптики. М.: Наука, 1973. 109 с.
2. *Семчишен В.А.* Абляция роговицы глаза эксимерным лазером с распределением энергии по закону Гаусса в фоторефракционной хирургии // Лазерная медицина. 2000. Т. 4. (3). С. 30–36.
3. *Семчишен А.В., Семиногов В.Н.* Оптическая система формирования излучения эксимерного лазера для фоторефракционной хирургии // Перспективные материалы. 2013. Т. 14. С. 190–198.
4. *Campos M., Wang X.W., Hertzog L. et. al.* Ablation rates and surface ultrastructure of 193 nm excimer laser keratectomies // Invest. Ophthalmol. & Visual Sci. 1993. V. 34, N 8. P. 3493–2500.
5. *Duck F. A.* Physical properties of tissue: a comprehensive reference book. Academic, San Diego. 1990.
6. *Eskina E., Rumiantzeva O., Lozinskaya O. et al.* Excimer laser correction of high degree hyperopia and astigmatism // XII SOE. Abstract Book. Stockholm, Sweden, 1999. P. 187.
7. *Huetz W., Hoffmann P., Eckhardt H., Heuring A.* Paracentral photoablation to correct higher grades of naturally occurring astigmatism // J Cataract Refract Surg. 2000. V. 26. P. 547–552.
8. *Hütz W.* Photorefraktive Astigmatismuskorrektur durch parazentrale Ablationen mit dem 193 nm-Eximerlaser // Klinikums der Justus-Liebig-Universität, Giessen 2001.
9. *Ishihara M., Arai T., Sato S. et al.* Measurement of the surface temperature of the cornea during ArF excimer laser ablation by thermal radiometry with a 15-nanosecond time response // Laser in Surgery and Medicine. 2002. V. 30. P. 54–59.
10. *Kitai M.S., Popkov V.L., Semchishen V.A., Kharizov A.A.* The Physics of UV laser cornea ablation // IEEE Journal of Quantum Electronics. 1991. V. 27. P. 302–307.
11. *Lemp M.A.* Corneal wound healing after excimer laser photokeratectomy // Proc. of 42nd Annual Symposium: Medical Cornea – Corneal and Refractive surgery. New Orleans, USA. 1993. P. 103–113.
12. *McDonald M.B.* Conductive keratoplasty: a radiofrequency-based technique for the correction of hyperopia // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2005. 103. P. 512–536.
13. *Mrochen M., Seiler T.* Influence of corneal curvature on calculation of ablation patterns used in photorefractive laser surgery // J Refract Surg. 2001. V. 17. P. S584–S587.
14. *Patel S., Alio J.A., Artola A.* Changes in the refractive index of human corneal stroma during laser in situ keratomileusis. Effect of exposure time and method used to create the flap // J. Cataract Refract. Surg. 2008. V. 34. P. 1077–1082.
15. *Petshe S.J., Chernyak D., Martiz J. et al.* Depth-depend transverse shear properties of the human corneal stroma // IOVS. 2012. 53(2). P. 873–880.
16. *Semchishen V.* German Patent DE 196 23 749.1. Optik zur Profilierung von Laserstrahlen insbesondere von Excimerlasern. 14.06.1997.
17. *Seminogov V.N., Semchishen V.A., Panchenko V. Ya. et al.* Scattering of Light Beams Propagating through a Dielectric Surface with a Large-Scale Roughness: II. Gaussian and Non-Gaussian Homogenization of Scattered Beams // Laser Physics, 2002. V. 12, N 11. P. 1333–1348.
18. *Sporl E., Genth U., Schmalfuss K. et al.* Thermomechanical behavior of the cornea // Ger. J. Ophthalmol. 1997. V. 5. P. 322–327.
19. *Stringer H., Parr J.* Shrinkage temperature of eye collagen // Nature. 1964. V. 4965. P. 1307.
20. *Trokel S.L., Shrinivasan R., Braren B.* Excimer laser surgery of cornea // Am. J. Ophthalmol. 1983. V. 96, N 6, P. 710–715.
21. *Tsiklis N.S., Kymionis G.D., Kounis G.A. et al.* Photorefractive keratectomy using solid state laser 213 nm and excimer laser 193 nm: a randomized, contralateral, comparative, experimental study // Invest. Ophthalmol. & Visual Sc. 2008. V. 49, N 4. P. 1415–1420.

Авторы благодарны доктору Ульриху Гему и профессорам Тео Зайлеру и Михаэлю Мрохену за полезное обсуждение результатов работы.

Работа поддержана грантами РФФИ 12-02-31484, 12-02-00622.

Controlled Cornea Shaping Using Full Area Ablation outside of the optical zone by ArF Excimer Laser with Gaussian Beam

A.V. Semchishen, V.A. Semchishen

Institute of Problems of Laser and Information Technologies, RAS, Troitsk, Russia
tonymob@yandex.ru

We present an in vitro study of corneal topography response to full area ablation (beam diameter is comparable to the interface size) by radiation of the excimer laser with Gaussian energy density distribution across the beam outside of the central zone. Topographically controlled changes of the anterior corneal surface shape of 60 porcine eyes with 5 ± 1.25 D previously induced astigmatism after ablation of stromal collagen in two 3.5 mm circle areas along the weak axis were investigated. Experimental dependencies were presented for actual astigmatism correction versus expected correction for the diameters of the optical (intact) zone equal to 1, 2, 3, and 4 mm. The data for each zone was approximated by least squares method with a function d(x) = bx. The coefficient b is given with standard statistical mean deviation: for the 1 mm optical zone, d = (0.14 ± 0.037)x; for the 2 mm zone d = (1.10 ± 0.036)x; for the 3 mm zone. d = (1.04 ± 0.020)x, and for the 4 mm zone d = (0.55 ± 0.04)x. Full astigmatism correction is achieved by ablation outside of the 3 mm optical zone. It was shown that the change of the cornea surface shape is not only due to the removal of the corneal tissue, but also to the topographic cornea response, which is a result of deformation during the dense pseudomembrane formation in the ablation area.

Key words: full area ablation, excimer laser, Gaussian beam, biomechanical response, cornea microlifting.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:76–83

Адсорбционно-реологические свойства слезы при воспалительных офтальмопатиях

О.В. Синяченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

При воспалительных офтальмопатиях (увеит, склерит, кератит, конъюнктивит) на 25 % повышаются показатели поверхностной вязкости слезной жидкости, на 16 % — упругости, на 20 % — модуля вязкоэластичности, на 43 % — угла наклона тензиограмм, вдвое — времени релаксации при уменьшении на 4 % уровня статического (равновесного) поверхностного натяжения, что отмечено, соответственно, в 22, 44, 56, 49, 71 и 73 % случаев. Выявлены корреляционные связи между отдельными физико-химическими параметрами слезы, во многом зависимые от пола и возраста больных, а также от выраженности увеита, кератита, склерита (межфазная активность) и конъюнктивита (релаксационные свойства).

Ключевые слова: офтальмопатии, слеза, адсорбция, реология, свойства.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:84–87

Исследование слезы относится к наиболее информативным методам диагностики офтальмологических заболеваний [3, 11]. В состав слезной жидкости (СЖ) входят такие поверхностно-активные (сурфактанты) и поверхностно-неактивные (инсурфактанты) вещества, как макро- и микроэлементы, протеины, пептиды, небелковые азотистые продукты, ферменты, липиды, цитокины, факторы роста и др. [13, 16, 21, 22]. Изменения качественного состава слезы при различных офтальмопатиях ведут к нарушениям физико-химических лубрикантных свойств этой биологической жидкости [3, 8].

В последнее время стали привлекать внимание исследования таких биофизических характеристик слезы, как поверхностное натяжение (σ) и объемная вязкость (η) [13, 14, 21]. Заметим, что сурфактантная липидная составляющая СЖ защищает роговичный эпителий от высыхания и вторжения в глаз патогенных агентов, обеспечивает различные офтальмоциты питательными веществами, создает межфазную (поверхностную) активность на границе «воздух/слеза» [9]. Сказанное в полной мере касается и лизоцима (мурамидазы) [15], который обладает поверхностно-активными свойствами и отчетливо подавляет σ СЖ [20]. От уровня липидов (фосфатидилхолина, дипальмитоила, холестерина, триглицеридов) в СЖ зависит поверхностное давление данной биологической жидкости, которое в норме колеблется от 5 мН/м до 25 мН/м [10]. Мукоадгезивные свойства СЖ далеко не всегда имеют статистически значимые взаимоотношения с адсорбционно-реологическими свойствами слезы (АРСС) [12].

Нарушения АРСС при офтальмопатиях в первую очередь касаются изменений вязкоэластичных характеристик данной биологической жидкости, что связано с увеличением либо уменьшением уровня слезных сурфактантов и инсурфактантов [17]. Вязкоупругость слезы в первую очередь определяется ее липидным составом, в меньшей степени белковым [7, 23].

До настоящего времени адсорбционно-реологические свойства даже нормальной слезы в полном объеме не изучены, что обусловлено малым объемом получаемой СЖ и техническими трудностями. Мы делали попытки компьютерного физико-химического исследования СЖ с помощью метода максимального давления в пузырьке (тензиометр «МРТ-2-Lauda») и анализа формы осесимметричных капель (ADSA-Toronto), но они оказались малоинформативными.

ЦЕЛЬЮ данной работы стала оценка АРСС у здоровых людей и больных с различными воспалительными офтальмопатиями (увеит, склерит, кератит, конъюнктивит) методом осциллирующей капли.

© О.В. Синяченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

АРСС изучены у 41 больного в возрасте 18–62 лет (в среднем M ± SD ± m: 37,1 ± 14,77 ± ± 2,31 года), в том числе 51 % мужчин в возрасте 43,4 ± 13,63 ± 2,97 года и 49 % женщин в возрасте 30,5 ± 13,17 ± 2,95 года (p = 0,004). Увеит диагностирован в 24 % наблюдений, кератит — в 17 %, склерит и конъюнктивит — в 29 %. Все пациенты с увеитом были мужчинами, тогда как 4/5 больных конъюнктивитом были женщины. Контрольную группу составил 21 практически здоровый человек (11 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет. Комплекс диагностических мероприятий состоял из исследования остроты зрения (фороптер MaXxiline-Schwind), рефракции (авторефрактометр TR-3000-Tomey), внутриглазного давления (пневмотонометр AT-555-Reichert), поля зрения (анализатор Humphrey-Field-Analyzer-C. Zeiss), кератопахиметрии (пахиметр AL-1000-Tomey), кератотопографии (компьютерный кератотопограф TMS-3-Tomey), биомикроскопии и офтальмоскопии (щелевая лампа Haag-Streit-Bern-900).

Тензиореометрию СЖ проводили с использованием компьютерного прибора PAT-2-Sinterface (Германия), основанную, как было сказано выше, на методе осциллирующей капли. Изучали поверхностные вязкость (μ) и упругость (ρ) слезы, модуль вязкоэластичности (ε), межфазную активность (σ), угол наклона тензиограмм (λ) и время релаксации (τ). В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при времени существования последней 1200 с). После расширения капли слезы σ медленно релаксировала, т. е. возвращалась к своему первоначальному значению, а релаксационные свойства СЖ характеризовали способность монослоя восстанавливать исходное состояние.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и StatisticaStatSoft, США). Определяли средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента (t), Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ

АРСС у здоровых людей и больных с офтальмопатиями представлены в таблице. По сравнению с контрольной группой наблюдается достоверное повышение μ на 25 %, ρ — на 16 %, ε — на 20 %, λ — на 43 % и τ — в 2 раза при уменьшении σ на 4 %. Изменения параметров μ (больше или меньше (M ± SD) здоровых лиц) установлены в 22 % наблюдений, ρ — в 44 %, ε — в 56 %, σ — в 73 %, λ — в 49 %, τ — в 71 %. Если средние показатели μ не отличаются от аналогичных значений при всех вариантах патологии глаз (рисунок), то параметры ε СЖ возрастают независимо от офтальмологической нозологии. Для увеита нехарактерны изменения μ, для кератита — ρ, для склерита — λ, для конъюнктивита — λ и σ. В сравнении со здоровыми людьми ε и λ в наибольшей степени повышаются у больных с увеитом (соответственно, 20,7 ± ± 2,38 ± 0,75 мН/м и 23,3 ± 8,99 ± 2,84 мН/м$^{-1}$ × с$^{1/2}$; p < 0,001), ρ и τ — при склерите (соответственно, 40,1 ± 9,52 ± 2,75 мН/м и 223,6 ± 63,22 ± 18,25 с; p = 0,023 и p < 0,001), σ снижается преимущественно в случаях увеита (47,0 ± 0,76 ± 0,24 мН/м; p < 0,001).

Больных с офтальмопатиями и здоровых людей объединяет общность обратных корреляционных связей между σ и λ (соответственно, p = 0,009 и p = 0,011). Необходимо отметить, что в нормальной

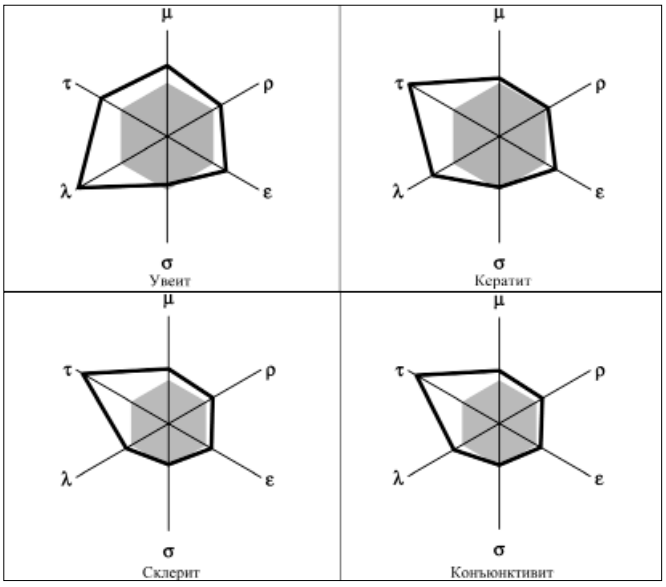


Рисунок. Отличия показателей АРСС у обследованных больных от показателей здоровых людей, которые приняты за 100 %.

Таблица. Показатели АРСС у больных и здоровых людей (M ± SD ± m)

Показатели АРСС	Группы обследованных		Отличия групп	
	больные (n = 41)	здоровые (n = 21)	t	p
μ, мН/м	7,60 ± 2,03 ± 0,32	6,1 ± 3,38 ± 0,74	2,26	0,027
ρ, мН/м	39,00 ± 7,59 ± 1,19	33,5 ± 6,44 ± 1,41	2,85	0,006
ε, мН/м	19,30 ± 2,94 ± 0,46	16,1 ± 1,81 ± 0,39	4,48	< 0,001
σ, мН/м	49,40 ± 2,70 ± 0,42	51,7 ± 0,32 ± 0,07	3,85	< 0,001
λ, мН/м — 1 × с 1/2	17,10 ± 6,86 ± 1,07	12,0 ± 3,49 ± 0,76	3,20	0,002
τ, с	195,50 ± 79,71 ± 12,45	96,0 ± 26,69 ± 5,83	5,54	< 0,001

СЖ отмечаются корреляции между $\mu \leftrightarrow \rho$, $\mu \leftrightarrow \tau$, $\sigma \leftrightarrow \rho$ и $\sigma \leftrightarrow \varepsilon$, тогда как при глазной патологии — $\mu \leftrightarrow \lambda$ и $\lambda \leftrightarrow \tau$.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, обнаружено влияние пола и возраста больных на интегральное состояние АРСС (соответственно, $p = 0{,}003$ и $p < 0{,}001$). Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует зависимость параметров релаксационных свойств СЖ от пола обследованных пациентов ($p = 0{,}044$). Оказалось, что в группе мужчин значения τ составляют $168{,}3 \pm 87{,}51 \pm 19{,}10$ с, а у женщин — на 1/3 выше: $224{,}0 \pm 60{,}30 \pm 13{,}48$ с; ($p = 0{,}023$).

ОБСУЖДЕНИЕ

С возрастом повышаются ρ ($p = 0{,}049$) и λ ($p = 0{,}036$), но уменьшается σ ($p < 0{,}001$). На наш взгляд, это может быть связано с установленным увеличением в слезе пожилых людей концентрации таких сурфактантов, как холестерин, липопротеиды низкой плотности, глюкоза, провоспалительные цитокины (интерлейкины 1β, 6, 8) и небелковые азотистые продукты (аммиак, мочевина, мочевая кислота) на фоне уменьшения в СЖ неорганических поверхностно-неактивных веществ (Ca, Cl, K, Mg).

Интегральное состояние АРСС тесно связано с формой офтальмопатии ($p = 0{,}008$). Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, вид заболевания глаз влияет на ρ ($p = 0{,}003$) и λ ($p = 0{,}040$). Степень тяжести глазной патологии определяет общие АРСС ($p = 0{,}020$), хотя сказанное касается только склерита ($p < 0{,}001$) и конъюнктивита ($p < 0{,}001$). В первом случае существуют разнонаправленные связи показателей ε ($p = 0{,}007$) и σ ($p = 0{,}003$) со степенью тяжести данной офтальмопатии. Нами установлено, что параметры СЖ $\varepsilon > 21$ мН/м и $\sigma < 48$ мН/м (больше и меньше $M \pm SD$) больных склеритом указывают на тяжелое течение этой глазной патологии.

Формирование тех или иных офтальмонозологий зависит от показателей σ СЖ ($p = 0{,}008$), λ ($p = 0{,}009$) и τ ($p = 0{,}045$), а тяжесть патологии глаз связана с μ ($p = 0{,}032$) и σ ($p = 0{,}005$). На выраженность офтальмопатии влияют поверхностные свойства межфазной активности СЖ ($p = 0{,}004$), а также вязкие ($p = 0{,}009$) и вязкоэластичные характеристики ($p = 0{,}047$). Развитие тяжелого течения конъюнктивита определяют релаксационные параметры слезы ($p = 0{,}001$), кератита и склерита — вязкоэластичные (соответственно, $p = 0{,}002$ и $p = 0{,}003$), а увеита, кератита и склерита, еще и, σ этой биологической жидкости (соответственно, $p = 0{,}019$, $p = 0{,}003$, $p = 0{,}008$). По нашему мнению, низкое σ СЖ (< 44 мН/м или $< M - 2SD$) больных с офтальмопатиями является фактором риска тяжелого течения увеита, кератита и склерита, а показатели $\tau > 370$ с — конъюнктивита ($> M + 2SD$).

Следует отметить, что на самом высоком уровне организации поверхностно-активные свойства любой биологической жидкости обеспечиваются мембранными межмолекулярными взаимосвязями, обусловленными гидрофобными силами [1]. При наличии фаз «воздух/слеза» силы полярного взаимодействия молекул выталкивают гидрофобную часть из жидкой фазы и занимают энергетически наиболее выгодное положение на границе раздела. Вследствие выталкивания гидрофобной и притягивания гидрофильной частей молекул сурфактанта образуются поверхностные адсорбционные слои, снижается σ [2, 4, 5].

Если низкомолекулярные сурфактанты характеризуются диффузией и адсорбирующим барьером, то высокомолекулярным присуща еще стадия перестройки соединений в поверхностном слое, замедляющая адсорбцию. Основным поверхностно-активным компонентом СЖ является альбумин. При очень низком содержании этого белка (около 0,01 г/л) равновесная межфазная активность (σ) резко понижается, но дальнейшее увеличение концентрации белка (до 10 г/л) приводит к совершенно противоположному — уменьшению этого параметра. Неорганические электролиты (Ca, Cl, K, Mg, Na), содержащиеся в СЖ, небелковые азотистые продукты (аммиак, нитриты, мочевина, креатинин, мочевая кислота) и углеводы существенно изменяют σ [6]. Указанные компоненты могут влиять на свойства самого раствора (в том числе и сурфактантные), но главным образом на структуру белка в СЖ, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое.

Создание своеобразного слезного геля на поверхности глаза и его дальнейшая устойчивость во многом могут определяться анионным составом полисахаридов и положительно заряженной полимерной системой, что в интегральном состоянии определяет АРСС [18]. M. Schicht и соавт. [19] немаловажное значение в характере реологии СЖ придают амфифильным сурфактантным протеинам B и C, тесно связанным с фосфолипидами и поддерживающим стабильность физико-химических характеристик данной жидкости при разнообразной патологии глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при воспалительных офтальмопатиях повышаются показатели μ, ρ, λ, ε и τ и снижается уровень σ СЖ, что отмечается с частотой в 1 : 2 : 2 : 3 : 3 : 3, причем существуют корреляционные связи между отдельными физико-химическими параметрами слезы. АРСС тесно связаны с полом (τ) и возрастом больных (ρ, σ, λ), определяют выраженность увеита, кератита и склерита (σ), а также конъюнктивита (τ). Можно надеяться, что в будущем исследование физико-химических свойств СЖ позволит быстро и точно проводить раннюю диагностику разнообразных заболеваний глаз и эффективно контролировать ход лечебных мероприятий. Можно надеяться, что в процессе изучения АРСС будут раскрыты новые звенья патогенеза отдельных офтальмопатий и разработаны высокоинформатив-

ные прогностические критерии. Это должно стать первоочередной задачей будущих научных разработок офтальмологов, физиологов и физико-химиков.

Литература

1. *Benjamins J., Lucassen-Reynders E.H.* Surface dilatational rheology of proteins adsorbed at air/ware and oil/water interfaces // Proteins Liq. Interface. 2008. V. 7. P. 241–284.
2. *Brzozowska A.M., Spruijt E., de Keizer A., Cohen Stuart M.A.* On the stability of the polymer brushes formed by adsorption of ionomer complexes on hydrophilic and hydrophobic surfaces // J. Colloid Interface Sci. 2011. V. 353, N 2. P. 380–391.
3. *Cher I.* Fluids of the ocular surface: concepts, functions and physics // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2012. V. 40, N 6. P. 634–643.
4. *Dash U., Misra P.K.* Evidence in favor of formation of hydrophobic complexes in aqueous solution // J. Colloid Interface Sci. 2011. V. 357, N 2. P. 407–418.
5. *Kao P., Parhi P., Krishnan A., Noh H.* Volumetric interpretation of protein adsorption: Interfacial packing of protein adsorbed to hydrophobic surfaces from surface-saturating solution concentrations // Biomaterials. 2011. V. 32, N 4. P. 969–978.
6. *Kazakov V.N., Syniachenko O.V., Fainerman V.B.* Interfacial rheology of biological liquids: Application in medical diagnostics and treatment monitoring // Interfacial rheology / Ed. by Miller R., Liggieri L. Leiden: Brill Publ. 2009. P. 519–566.
7. *Kinoshita S.* Research and development for treating devastating corneal diseases // Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2010. V. 114, N 3. P. 161–201.
8. *Knop N., Korb D.R., Blackie C.A., Knop E.* The lid wiper contains goblet cells and goblet cell crypts for ocular surface lubrication during the blink // Cornea. 2012. V. 31, N 6. P. 668–679.
9. *Kulovesi P., Telenius J., Koivuniemi A., Brezesinski G.* Molecular organization of the tear fluid lipid layer // Biophys. J. 2010. V. 99, N 8. P. 2559–2567.
10. *Leiske D.L., Raju S.R., Ketelson H.A., Millar T.J.* The interfacial viscoelastic properties and structures of human and animal Meibomian lipids // Exp. Eye Res. 2010. V. 90, N 5. P. 598–604.
11. *Lira M., Oliveira M.E., Franco S.* Comparison of the tear film clinical parameters at two different times of the day // Clin. Exp. Optom. 2011. V. 94, N 6. P. 557–562.
12. *Liu Q., Wang Y.* Development of an ex vivo method for evaluation of precorneal residence of topical ophthalmic formulations // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2009. V. 10, N 3. P. 796–805.
13. *Lorentz H., Heynen M., Kay L.M., Dominici C.Y.* Contact lens physical properties and lipid deposition in a novel characterized artificial tear solution // Mol. Vis. 2011. V. 17. P. 3392–3405.
14. *Maki K.L., Braun R.J., Henshaw W.D., King-Smith P.E.* Tear film dynamics on an eye-shaped domain I: pressure boundary conditions // Math. Med. Biol. 2010. V. 27, N 3. P. 227–254.
15. *Nishimura S.Y., Magana G.M., Ketelson H.A., Fuller G.G.* Effect of lysozyme adsorption on the interfacial rheology of DPPC and cholesteryl myristate films // Langmuir. 2008. V. 24, N 20. P. 11728–11733.
16. *Paulsen F.* Functional anatomy and immunological interactions of ocular surface and adnexa // Dev. Ophthalmol. 2008. V. 41. P. 21–35.
17. *Rosenfeld L., Fuller G.G.* Consequences of interfacial viscoelasticity on thin film stability // Langmuir. 2012. V. 28, N 40. P. 14238–14244.
18. *Rupenthal I.D., Green C.R., Alany R.G.* Comparison of ion-activated in situ gelling systems for ocular drug delivery. Part 1: physicochemical characterization and in vitro release // Int. J. Pharm. 2011. V. 411, N 1–2. P. 69–77.
19. *Schicht M., Posa A., Paulsen F., Bräuer L.* The ocular surfactant system and its relevance in the dry eye // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2010. V. 227, N 11. P. 864–870.
20. *Svitova T.F., Lin M.C.* Tear lipids interfacial rheology: effect of lysozyme and lens care solutions // Optom. Vis. Sci. 2010. V. 87, N 1. P. 10–20.
21. *Wei X.E., Markoulli M., Millar T.J., Willcox M.D.* Divalent cations in tears, and their influence on tear film stability in humans and rabbits // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. V. 3, N 7. P. 3280–3285.
22. *Wright E.A., Payne K.A., Jowitt T.A., Howard M.* Preservation of human tear protein structure and function by a novel contact lens multipurpose solution containing protein-stabilizing agents // Eye Contact Lens. 2012. V. 38, N 1. P. 36–42.
23. *Yokoi N., Yamada H., Mizukusa Y., Bron A.J.* Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49, N 12. P. 5319–5324.

Adsorptive Rheological Properties of the Tear in Inflammatory Ophthalmopathy

O.V. Syniachenko, A.K. Pavliuchenko, L.V. Lukashenko

Donetsk M. Gorky National Medical University, Donetsk, Ukraine
synyachenko@ukr.net

Inflammatory ophthalmopathies – uveitis, scleritis, keratitis, conjunctivitis – increase the levels of surface viscosity of the tear fluid by 25 %, elasticity by 16 %, the viscoelastic modulus by 20 %, tensiogram slope by 43 %. The relaxation time shows a twofold reduction if the level of static (equilibrium) tension is reduced by 4 %. These changes are noted respectively in 22, 44, 56, 49, 71 and 73 % of cases. Correlations were found between individual physical-chemical characteristics of the tear, closely connected with the patient's gender and age as well as with the degree of uveitis, keratitis and scleritis (interphasal activity), and conjuctivitis (relaxation properties).

Key words: ophthalmopathy, tear, adsorption, rheology.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:84–87

Успешное лечение послеоперационного макулярного отека при осложненной артифакии

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, С.А. Дубровская

ФГБУ «Клиническая больница», Москва

Нарушение взаимоотношения структур в переднем отделе глазного яблока может стать одной из причин развития отека сетчатки макулярной области при артифакии. Патогенетически обоснованы реконструктивные вмешательства по устранению тракционного синдрома в переднем отделе (разделение синехий, устранение дефектов радужки) с целью возможного регресса изменений в макулярной области сетчатки и устранения косметических недостатков. Анализируется случай развития макулярного отека (МО) при осложненной артифакии со стойкими анатомическими нарушениями в переднем отделе глаза (дефект задней капсулы хрусталика с формированием грыжи стекловидного тела и паралитический мидриаз). Предложенные методы диагностики с использованием оптической когерентной томографии и лечения МО, включающие проведение передней витрэктомии и закрытой иридопластики, привели к регрессу МО, устранению косметического недостатка и стабильному улучшению остроты зрения.

Ключевые слова: факоэмульсификация, синдром Ирвина — Гасса, витрэктомия, закрытая иридопластика.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:88–91

Отек макулярной области сетчатки, или синдром Ирвина — Гасса, впервые описанный после интракапсулярной экстракции катаракты, чаще всего развивается в сроки от 4 недель и позже после хирургического лечения [11].

Основные причины послеоперационного макулярного отека (МО) можно условно разделить на производящие и предрасполагающие. К производящим относятся: избыточная хирургическая травма и связанная с ней ранняя воспалительная реакция в переднем отделе глаза; операционные осложнения (разрыв задней капсулы и выпадение стекловидного тела), формирующие патологическую анатомию переднего отрезка (грыжа стекловидного тела, децентрация ИОЛ, синехии). К предрасполагающим факторам послеоперационного МО сетчатки следует отнести сопутствующую влажную форму возрастной макулярной дегенерации (ВМД), витреоретинальный тракционный синдром, отсутствие адекватной (по времени и выбору средств) медикаментозной коррекции послеоперационного периода.

В литературе имеются сведения о возможности МО через несколько месяцев и даже лет после хирургического вмешательства на фоне нарушения взаимоотношения структур в переднем отделе глазного яблока (грыжа стекловидного тела, децентрация радужки и ИОЛ) [7]. В этих случаях патогенетически обоснованы реконструктивные вмешательства, направленные на регресс нарушенного гематоофтальмического барьера.

ЦЕЛЬ работы — анализ особенностей хирургической тактики у пациентки с артифакией при сопутствующем паралитическом мидриазе, грыже стекловидного тела и кистозном макулярном отеке (синдроме Ирвина — Гасса).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентка М., 63 лет, обратилась 29.03.2011 с жалобами на светорассеяние, косметический дефект, снижение зрения правого глаза. В анамнезе экстракция катаракты на оба глаза в 2008 году. Со слов больной, острота зрения после операции на правый глаз была не более 0,3. Мидриаз диагностирован с первых дней после операции. Через 2 года после экстракции катаракты проведена ИАГ-лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика, длительно проводилось консервативное лечение с применением кортикостероидов, антиоксидантов, однако острота зрения оставалась

© И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, С.А. Дубровская
ФГБУ «Клиническая больница», Москва

на уровне 0,3. При обследовании установлен диагноз: артифакия, неосложненная грыжа стекловидного тела, паралитический мидриаз, кистозный МО, вторичная компенсированная глаукома правого глаза.

Первичные данные обследования.

Острота зрения: OD = 0,33–0,4 не корр., OS = 1,0. Кератометрия: OD = 44,62 ах 107°, 45,50 ах 17°, OS = 44,50 ах 85°, 45,00 ах 175°. Тонометрия: OD = 18 мм рт. ст. (на гипотензивном режиме: косопт по 2 капле 2 раза в день), OS = 22 мм рт. ст.

Оптическая биометрия (прибор IOL Master, Carl Zeiss): глубина передней камеры OD 3,57 мм, OS 3,85 мм, длина глаза OD 22,44, OS 22,57 мм.

Периметрия: умеренное снижение светочувствительности сетчатки обоих глаз.

Эндотелиальная микроскопия (SP-3000P, Topcon Corporation): OD = 1690 кл/мм², OS = 2051 кл/мм².

Оптическая когерентная томография (OKT, Stratus OCT, Carl Zeiss): OD — в макулярной области профиль фовеа изменен, выраженный кистовидный МО, неполная задняя отслойка стекловидного тела, тракционный синдром. Дистрофические изменения в слое фоторецепторов и пигментном эпителии сетчатки. Толщина сетчатки в центральной зоне — 713 мкм (рис. 1).

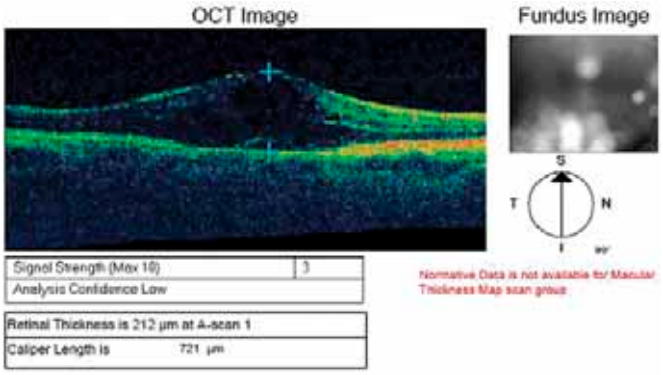


Рис. 1. Оптическая когерентная томография больной М. до лечения: кистозный макулярный отек, толщина сетчатки 721 мкм, задняя отслойка стекловидного тела.

С целью устранения причин кистозного МО, а также повышения качества зрения и косметического комфорта пациентке рекомендована оптико-реконструктивная операция (ОРО), включающая переднюю витрэктомию, пластику радужки с формированием зрачка, которая выполнена 21.04.2011.

Техника операции. Для проведения закрытой иридопластики выполнены 3 парацентеза на 11, 13 и 19 ч, передняя камера заполнена вископротектором. Первым этапом произведена закрытая иридопластика: через парацентезы в переднюю камеру вводили прямую иглу 20 тмм (нить пропилен 10-00) и накладывали узловые стягивающие швы на расстоянии 1,0–1,5 мм от зрачкового края радужки, сначала на 6 (один шов), затем на 12 ч (2 шва). Далее микрокрючком выводили петлю в парацентез, через который вводили иглу. Свободный конец нити связывали с приходящей частью петли, и шов затягивали. При этом обеспечивалось погружение узла на радужке в переднюю камеру и равномерное его затягивание. Процедуру повторяли трехкратно на каждый шов радужки (рис. 2). Нить срезали цанговыми ножницами. Таким образом, в центре сформирован круглый зрачок диаметром 3,0–3,5 мм. Затем осуществлена передняя витрэктомия (Infiniti Vision System, Alcon), вымыты остатки вискоэластика, парацентезы оводнены (рис. 2, А–Г).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационный период протекал гладко на фоне проводимой терапии: инстилляции антибиотика в течение 7 дней, 0,1 % раствора дексаметазона в течение 2 недель, препарата Косопт 2 раза в день под контролем ВГД. В первые сутки после операции: глаз спокойный, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка спокойная, швы чистые, края радужки адаптированы, зрачок круглый, в центре. ИОЛ в задней камере. На глазном дне диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие, сосуды сетчатки не изменены, в макулярной области сохранялся отек сетчатки.

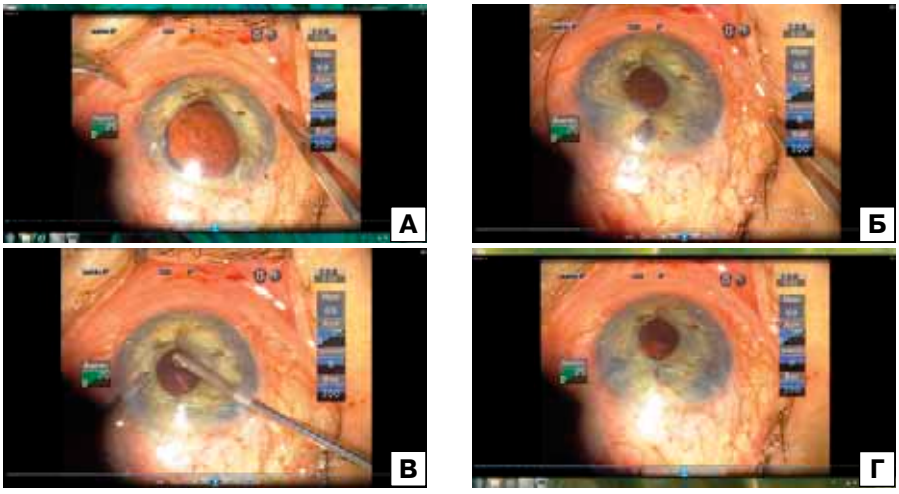


Рис. 2. Этапы операции. А – пластика радужки, наложение швов на 6 часах; Б – наложение швов на 12 часах; В – проведение передней витрэктомии; Г – глаз в конце операции.

Данные обследования на первые сутки после операции.

Острота зрения: OD = 0,4–0,5 не корр., кератометрия: OD = 44,87 ах 125°, 45,00 ах 35°, тонометрия: OD = 20 мм рт. ст.

Дополнительное медикаментозное лечение МО включало истилляции 0,1 % раствора индоколлира в течение 6 недель, парабульбарные инъекции бетаметазона (дипроспана) 0,5 № 3 с интервалом 10 дней. При динамическом наблюдении острота зрения улучшилась, происходил регресс МО с уменьшением толщины сетчатки макулярной области.

При контрольном обследовании через 6, 12 и 18 мес после операции правого глаза роговица сохраняла свою прозрачность, передняя камера была глубокая, влага прозрачная. Радужка спокойная, швы чистые, края радужки адаптированы, зрачок в центре, ИОЛ в задней камере (рис. 3). На глазном дне ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сосуды сетчатки без изменений, в макулярной области имел место легкий эпиретинальный фиброз сетчатки. Левый глаз спокоен. ИОЛ в правильном положении, задняя капсула рассечена. На глазном дне без патологии.

Данные обследования через 12 месяцев.

Острота зрения: OD = 0,6—0,5 cyl — 0,5 ax 70 = 0,9–1,0. OS = 1,0. Кератометрия: OD = 45,00 ax 35°, 45,12 ax 125°, OS = 44,75 ax 64°, 45,00 ax 154°. Тонометрия: OD = 20 мм рт. ст. (на гипотензивном режиме: косопт по 1 капле 2 раза в день). OS = 18 мм рт. ст.

Эндотелиальная микроскопия: OD = 1647 кл/мм^2, потеря эндотелиальных клеток после ОРО составила 2,5 %, OS = 2048 кл/мм^2.

ОКТ: OD — положительная динамика по сравнению с дооперационным обследованием. Профиль фовеа сглажен, признаки начального эпиретинального фиброза. Сетчатка умеренно отечна, дистрофические изменения в слое фоторецепторов и пигментном эпителии. Задняя отслойка стекловидного тела. Толщина сетчатки в центральной зоне — 330 мкм (рис. 4).

OS — профиль фовеа сохранен, слои сетчатки структурны (рис. 5).

Пациентка находится под динамическим наблюдением, на гипотензивном режиме достигнута компенсация ВГД, острота зрения стабильна.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целесообразно выделять несколько факторов развития МО после экстракции катаракты. К дооперационным предрасполагающим факторам следует отнести патологию сосудов сетчатки и стекловидного тела с явлениями его разжижения, формирования витреоретинальных тяжей, отслойкой задней пограничной мембраны [7]. Экстракция катаракты, выполненная даже без осложнений, может стимулировать прогрессирование уже имеющихся изменений или стать пусковым механизмом в развитии отека сетчатки макулярной области. Это связано с тем, что любая хирургическая травма неизбежно приводит к стрессу органа зрения и травме увеального тракта, при которых происходит нарушение микроциркуляции, индуцируется синтез простагландинов, повышается интенсивность окислительных реакций. В результате образуются свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов, которые, наряду с воспалительными явлениями в переднем и заднем отделе глаза, вызванными операционной травмой, способствуют развитию МО [4].

Из провоцирующих факторов развития отека сетчатки следует выделить операционные и послеоперационные осложнения, такие как выпадение стекловидного тела в переднюю камеру при разрыве задней капсулы хрусталика во время проведения экстракции катаракты или после ИАГ-лазерной дисцизии задней капсулы, особенно при нарушении диафрагмальной функции радужки. При этом нарушается взаимоотношение структур в переднем отделе глазного яблока, а также структура стекловидного тела с увеличением его подвижности на фоне огрубления волокон и появления тракционного синдрома, что и зафиксировано, по данным ОКТ, в рассматриваемом случае. Травматичность хирургического вмешательства с формированием различного рода осложнений усиливает выраженность воспалительной реакции, которая во всех случаях сопровождается экссудацией, порозностью сосудов и усугубляет течение осложнения [2].

После внедрения метода ультразвуковой факоэмульсификации число больных с кистозным МО значительно сократилось и не превышает 0–4 % случаев [6]. Однако, учитывая высокую распространенность факоэмульсификации, прогнозирование, диагностика, профилактика, а также выбор патогенетически обоснованного метода лечения МО является актуальной задачей. Диагностика послеоперационного МО не всегда возможна при офтальмоскопии, поэтому основную роль играет ОКТ, позволяющая оценить патологические изменения в заднем полюсе глаза [3]. В рассматриваемом случае толщина сетчатки макуляр-

Рис. 3. Глаз больной через 18 мес после операции. Артифакия. Зрачок в центре, швы чистые, влага передней камеры прозрачная, ИОЛ в задней камере.

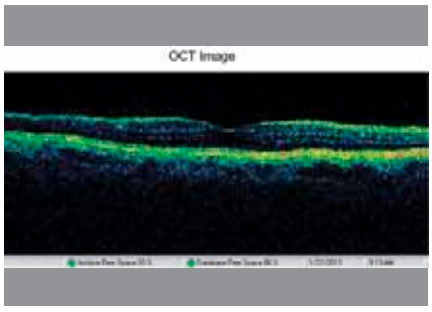


Рис. 4. Оптическая когерентная томография больной М. через 12 мес после операции: уменьшение толщины сетчатки до 260 мкм.

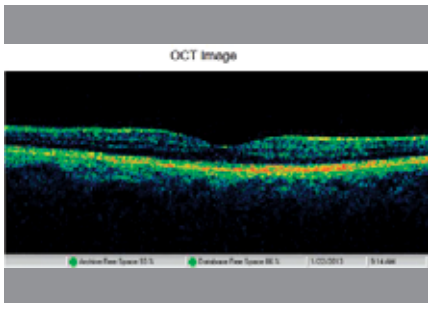


Рис. 5. Оптическая когерентная томография больной М. парного глаза: толщина сетчатки 218 мкм.

ной области до операции, по данным ОКТ, составила 713 мкм. При этом определялся тракционный синдром с выраженным отеком сетчатки в центральной зоне.

Длительно существующий или рецидивирующий отек сетчатки ведет к повреждению фоторецепторов с необратимым снижением зрения [1]. Консервативный подход к данной патологии включает терапию кортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами в сочетании с дегидратационными и антигистаминными средствами. При упорном течении осложнения авторы предлагают различные способы введения пролонгированных кортикостероидов в субтеноновое пространство к заднему полюсу глаза или интравитреальное введение, назначение ударных доз кортикостероидов внутривенно, лазеркоагуляцию сетчатки [5, 10]. В нашем случае попытки такого лечения оказались безуспешными. Причиной, на наш взгляд, явилось то, что при нарушении анатомического взаимоотношения структур в переднем отделе глазного яблока все вышеперечисленные методы носят паллиативный характер, а патогенетически обоснованным является проведение реконструктивных вмешательств [8, 9]. В итоге удаление огрубевшей части стекловидного тела из передней камеры при проведении передней витрэктомии и закрытая иридопластика с формированием зрачка способствовали регрессу тракционного синдрома и отека сетчатки макулярной области, устранению косметического недостатка. Передняя витрэктомия и иридопластика в представленном случае выполнены атравматично без дополнительных осложнений с минимальной потерей клеток эндотелия роговицы (2,5 %).

Динамическое наблюдение (до 1,5 года) с однократным курсом консервативного лечения после операции (парабульбарно кортикостероиды и инстилляции индоколлира до 6 недель) способствовали уменьшению экссудации сетчатки макулярной области, что отразилось на ее толщине (снижение в центре до 260 мкм), и сохранению высокой остроты зрения в отдаленном послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, причиной развития МО в рассматриваемом случае явились осложнения факоэмульсификации со стойкими анатомическими нарушениями в переднем отрезке глазного яблока (дефект задней капсулы хрусталика с формированием грыжи стекловидного тела и паралитический мидриаз). Предложенные адекватные методы диагностики и лечения, включающие в себя проведение закрытой передней витрэктомии и иридопластики, привели к регрессу отека сетчатки макулярной области, устранению косметического недостатка и улучшению остроты зрения.

Литература

1. *Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В.* Послеоперационный макулярный отек, синдром Ирвина — Гасса // Клиническая офтальмология. 2010. Т. 11, № 1. С. 5–8.
2. *Галоян Н.С.* Влияние хирургической травмы на морфофункциональное состояние центральной зоны сетчатки при различных способах современной хирургии катаракты. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2004. 24 с.
3. *Гобеджишвили М.В.* Состояние центральной зоны сетчатки после факоэмульсификации. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб. 2011. 24 с.
4. *Иошин И.Э.* Факоэмульсификация. М., 2012. 102 с.
5. *Магарамов Д.А., Шлыкова П.А., Будыка М.Ф.* Экспериментально-клиническое обоснование метода субтенонового введения кортикостероидов при лечении макулярных отеков // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: сб. научн. работ. М. 2008. С.115–117.
6. *Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А.* Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты. М., 2010. 23 с.
7. *Федоров С.Н., Егорова Э.В.* Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М., 2002. 386 с.
8. *Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л., Руденко В.А.* Результаты хирургического лечения пациентов с синдромом Ирвина — Гасса после факоэмульсификации катаракты // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. 2010. С. 221–223.
9. *Шантурова М.А., Сташкевич С.В., Щуко А.Г., Малышев В.В.* Микроинвазивная хирургия переднего отрезка глаза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.
10. *Abe T., Hayasaka S., Nagaki Y. et al.* Pseudophakic cyctoid macular edema treatment with high-dose intravenous metylprednisolone // J. Cataract Refract. Surg. 1999. V. 25. P.1286–1288.
11. *Irvine S.R.* Macular edema after cataract extraction // Am. J. Ophthalm. 1953. V. 36. P. 599–619.

Successful Treatment of Postoperative Macular Edema in Complicated Pseudophakia

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, S.A. Dubrovskaya

Federal State Institution "Clinical hospital", Moscow
atolchinskaya@mail.ru

Violated relationship of structures in the anterior chamber of the eyeball may be a cause of edema development in the retina of macular area in pseudophakia. Reconstructive interventions aimed at elimination of the traction syndrome in the anterior chamber (division of synechiae, elimination of defects of the iris) are shown to be pathogenetically justified in the task of reversion of changes in the macular area of the retina and removal of cosmetic defects. We analyze a case macular edema development in complicated pseudophakia with persistent anatomic disorders in the anterior chamber (defect of the posterior capsule of the crystalline lens with a vitreous body hernia and paralytic mydriasis). The suggested diagnostic methods using optical coherent tomography and macular edema treatment which involved anterior vitrectomy and closed iridoplasty led to a regress of retinal macular area edema, correction of cosmetic defects and stable improvement of visual acuity.

Key words: phacoemulsification, Irvine – Gass syndrome, vitrectomy, closed iridoplasty.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:88–91

Сравнительная оценка качества лечения первичной открытоугольной глаукомы

С.Ю. Казанова[1], В.В. Страхов[2]

[1] *ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 1», Ярославль*
[2] *ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России*

Проведен сравнительный анализ качества диспансерного наблюдения на примере 2 пациентов с ПОУГ, имевших одинаковые исходные данные при диагностике заболевания. Показана возможность стабилизации глаукомы при условии соблюдения лечащим врачом стандартов лечебного процесса и, наоборот, неблагоприятный исход при нарушении этих стандартов. Высокая стоимость лечения напрямую взаимосвязана с его эффективностью и сохранением качества жизни пациентам с глаукомой.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, стандарты диспансерного наблюдения, гипотензивная терапия, стоимость лечения.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:92–95

Глаукома — хроническое заболевание, которое требует постоянного диспансерного наблюдения и лечения. При этом ведущим фактором риска развития и прогрессирования глаукомы является повышенное внутриглазное давление (ВГД). Гипотензивное лечение направлено на снижение скорости разрушения зрительного анализатора и сохранение зрения больным глаукомой.

Современный фармацевтический рынок предлагает широкий спектр лекарственных средств (ЛС). Препаратами первого выбора являются аналоги простагландинов и β-блокаторы [6]. В РФ первое место по продажам стабильно занимают β-блокаторы. Так, ретроспективное исследование историй болезни глаукомных больных коллегами из Уфы показало, что β-блокаторы в качестве монотерапии используются в 90,0 % случаев [3]. Основной причиной выбора этой группы ЛС врачи называют их стоимость.

Действительно, цена 450–700 руб. за один флакон современных лекарственных препаратов при скромном уровне доходов российских пенсионеров и плохо работающей системе льготного обеспечения ЛС нередко приводит к отказу пациентов от лечения или нерегулярному закапыванию капель. Но назначая более дешевые препараты по принципу «пусть хоть что-нибудь, но капают» и делая выбор за больного, чем ему лечиться, что мы приносим — пользу или вред? Кто и что при этом выигрывает?

Сравнительный анализ историй болезни 2 пациентов, находившихся приблизительно в равных условиях в начале своего заболевания ПОУГ и оказавшихся через несколько лет в качественно разном функциональном состоянии, наглядно показывает, сколько стоит слепота.

Как следует из таблицы 1, на момент диагностики глаукомы пациенты сопоставимы по возрасту, социальному статусу, стадии глаукомы, зрительным функциям (поля зрения), уровню ВГД и другим критериям. Пациент А. находился даже в несколько лучших условиях, чем пациентка Ч. (острота зрения обоих глаз выше, глаукомой поражен только левый глаз, правый здоров и не требует лечения, меньше сопутствующих заболеваний). Позднее, в 2009 году, в его амбулаторной карте зафиксированы диагнозы: хронический бронхит (возможно, на фоне длительного лечения β-блокаторами), псориаз.

Оба пациента соблюдали режим наблюдения и лечения, предписанный лечащим врачом. Диспансерное наблюдение весь период времени велось у постоянного для каждого пациента врача. Срок наблюдения составил 6 лет 4 месяца, так как далее пациент А. переехал на новое место жительства и встал на диспансерный учет в другом ЛПУ (табл. 2).

Пациенты наблюдались в разных лечебных учреждениях. Однако следует подчеркнуть, что глаукомный центр Ярославля в 2006 году отличался

© С.Ю. Казанова, В.В. Страхов
ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 1», Ярославль
ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Таблица 1. Исходные данные пациентов

	Пациент А., 1952 г. р.	Пациентка Ч., 1949 г. р.
Возраст на начало заболевания	52 года	57 лет
Пол	Мужской	Женский
Образование	Среднее специальное (церковнослужитель)	Среднее специальное (медсестра)
Наследственность	Глаукома у родных по отцовской и материнской линии	Глаукома у отца, матери, сестер
Сопутствующие заболевания	ГБ (АД 170/100–110/60 мм Hg)	ГБ (АД 130/80–150/90 мм Hg), хр. бронхит с астматическим компонентом
Взят на «Д» учет	07.10.2004	14.07.2006
Диагноз	ОУГ Ic OS	ОУГ Ic OD, Ib OS
Острота зрения, OD	1,0	0,3 cyl — 1,0 ax 90 = 0,6
Острота зрения, OS	1,0	0,4 cyl — 1,0 ax 90 = 0,7
ВГД (Рт), OD	20 мм Hg	34 мм Hg
ВГД (Рт), OS	32–38 мм Hg	30 мм Hg
Поля зрения OD, «Периком» 132 стимула	Норма – 130 стимулов, скотомы – 2 стимула	Норма – 128 стимулов, скотомы – 4 стимула
Поля зрения OS, «Периком» 132 стимула	Норма – 131 стимул, скотомы – 1 стимул	Норма – 130 стимулов, скотомы – 2 стимула
Лечение	Тимолол 0,5 % 2 р. в OS	В OU травопрост 1 р. + бетаксолол 0,5 % 2 р.
Место наблюдения	Районная поликлиника, г. Т., Ярославская обл.	Глаукомный центр, г. Ярославль

Таблица 2. Состояние пациентов через 6 лет 4 мес

	Пациент А., 1952 г. р.	Пациентка Ч., 1949 г. р.
Окончание наблюдения	Январь 2011 г. (переезд в г. Ярославль)	Ноябрь 2012 г. (равный отрезок времени)
Диагноз	ОУГ, IVc опер. OS; ОУГ, IIIb опер. OD	ОУГ, Ia опер. лазером OU
Социальный статус	Инвалид III гр. по зрению с 2010 г.	Работает по специальности
Острота зрения OD	0,5 sph + 0,5 = 0,9	0,4 sph – 1,0 = 0,5
Острота зрения OS	0	0,6 н/к
ВГД (Рт), OD	25 мм Hg	20 мм Hg
ВГД (Рт), OS	36 мм Hg	19 мм Hg
Поля зрения OD, «Периком» 132 стимула	Норма – 85 стимулов, скотомы – 47 стимулов	Норма – 131 стимул, скотомы – 1 стимул
Поля зрения OS, «Периком» 132 стимула	0	Норма – 129 стимулов, скотомы – 2 стимула
Гипотензивное лечение	Тимолол 0,5 % 2 р. в OU	Травопрост 1 р. + бринзоламид 2 р. в OU
Перенесенные операции	НГСЭ OS в 2005 г., НГСЭ OD в 2010 г.	L ТП OU, 2012 г.

от районной поликлиники только наличием периграфа «Периком» и тонографа ТНЦ-100 (OCT Cirrus, Zeiss приобретен позднее, в 2009 году). Поэтому ряд исследований пациентка Ч. проходила в частных центрах на коммерческой основе.

Пациент А. также имел возможность пройти необходимые обследования при условии его своевременного направления в глаукомный кабинет ОКБ г. Ярославля. Расположение города Т. в 40 км от областного центра позволяло сделать это без особых финансовых затрат и потери времени. То, что пациент не отказывался от консультации, зафиксировано в его амбулаторной карте: первое направление в ОКБ дано 26.04.2005, на приеме у глаукоматолога он был уже на другой день, 27.04.2005; также и в 2010 году.

Таким образом, через 6 лет диагноз пациентов и их социальный статус отличаются кардинальным образом. Что же происходило на протяжении этих лет и могло привести к столь разному финалу?

При сравнительном анализе (табл. 3) видно, что при большем числе посещений лечащего врача пациентом А. объем выполненных ему исследований значительно меньше (имеет место несоблюдение врачом стандартов диспансерного наблюдения и лечения). Низкое качество диспансеризации на поликлиническом этапе обсуждается в публикациях авторов

Таблица 3. Обследование и лечение

	Пациент А., 1952 г. р.	Пациентка Ч., 1949 г. р.
Число посещений лечащего врача за 6 лет 4 мес	35	25
Отказ пациента от лечения, обследования	В «Д» карте не зафиксировано.	В «Д» карте не зафиксировано.
Стандарты обследования	Периметрия выполнена 5 раз за период наблюдения. Биомикроскопия не выполнялась (нет записей в «Д» карте). Офтальмоскопия в условиях мидриаза не выполнялась. Визометрия, тонометрия – регулярно.	Периметрия выполнена 11 раз. Все необходимые для динамического наблюдения исследования выполнялись регулярно.
Дополнительные исследования	Не были рекомендованы.	ОСТ — 4 раза, пахиметрия (556/554), ORA, УЗДГ сосудов головы и шеи.
Нейропротекция	Курсы консервативного лечения не назначались.	Мильгамма, ноопепт, мексидол, актовегин, витрум-вижн.
Изменение гипотензивного режима	Медикаментозный режим не менялся на протяжении всего периода наблюдения.	При нестабильном уровне ВГД своевременно проведена коррекция гипотензивного лечения — замена ЛС (бетаксолол на бринзоламид).
Направление на оперативное лечение	Направление в ОКБ давалось по факту жалоб на снижение зрения и при явной отрицательной динамике в полях зрения, оба глаза оперированы в *III стадии глаукомы* (рис. 1)	При повышении ВГД и микроотрицательной динамике на ОСТ рекомендована лазерная ТП обоих глаз — в *I стадии* заболевания (рис. 2, 3)

из разных регионов [1–5]. В данной статье показана возможность стабилизации глаукомного процесса при правильной организации лечения, что и позволило сохранить зрение и качество жизни пациентке Ч.

На протяжении 3 лет ВГД обоих глаз (Рт) пациентки Ч. на фоне терапии травопрост 1 раз в день + бетаксолол 0,5 % 2 раза составляло 22–24 мм Hg (при исходном 34/30 мм Hg), что соответствует рекомендациям Российского глаукомного общества для I стадии глаукомы [6]. Затем ВГД стало повышаться до 26–28 мм Hg. С учетом противопоказаний к неселективным β-блокаторам (хр. бронхит с астматическим компонентом) была рекомендована комбинация травопрост 1 раз + бринзоламид 2 раза в день в оба глаза. ВГД снизилось до 23–24 мм Hg, периметрия и ОСТ (RNFL) без отрицательной динамики. Через 2 года вновь отмечены колебания ВГД до 25–26 мм Hg, на ОСТ зарегистрировано уменьшение толщины слоя нервных волокон в верхнем квадранте обоих глаз на 5 мкм. Для дополнительного снижения ВГД пациентке была рекомендована лазерная трабекулопластика. После ее выполнения ВГД обоих глаз на последнем осмотре в ноябре 2012 года составляло 20/19 мм Hg на терапии травопрост 1 раз + бринзоламид 2 раза в день.

Сколько стоило лечение глаукомы для каждого пациента? В таблице 4 рассчитана приблизительная стоимость лечения за одинаковый период наблюдения, исходя из цен препаратов на сегодняшний день и при расходе капель 1 флакон в месяц, сосудистое лечение и витаминотерапия — из расчета 2 курса в год.

Разница финансовых затрат на лечение очевидна. Сумма в 100 тыс. рублей, потраченных пациенткой Ч. за 6 лет лечения, может показаться огромной, но и результат лечения несопоставим. Данный клинический пример подтверждает: «нередко изначально более дорогие ЛС являются в конечном итоге более выгодными для пациента» [6].

ВЫВОДЫ

1. Решение о назначении препарата обязательно должно обсуждаться с больным. Только пациент имеет право сделать окончательный выбор, задача врача – донести объективную информацию о заболевании, прогнозе, современных методах лечения. Отказ пациента от лечения необходимо зафиксировать в амбулаторной карте.

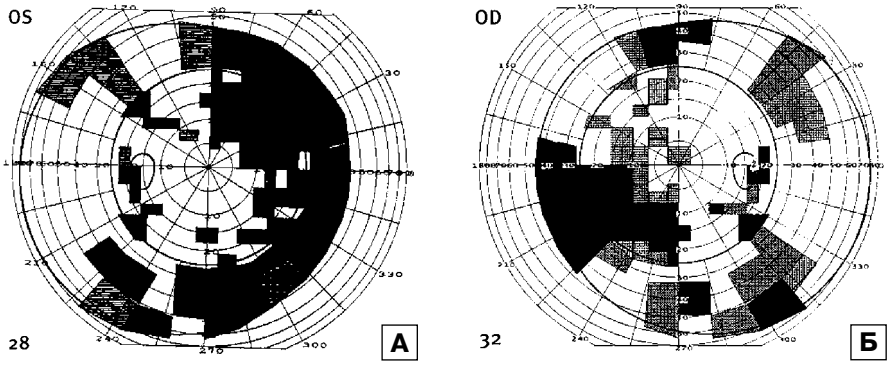


Рис. 1. Поля зрения пациента А. перед операцией, обследование в ОКБ. А – левый глаз, 27.04.2005; Б – правый глаз, 21.06.2010.

Таблица 4. Цена лечения за период 6 лет 4 мес (76 мес)

	Пациент А., 1952 г. р.	Пациентка Ч., 1949 г. р.
Гипотензивное лечение	Тимолол 0,5 %: 30 руб. × 76 мес = 2280 руб.	Травопрост + бетаксолол: 650 руб. × 44 мес = 28 600 руб. Травопрост + бринзоламид: 1100 руб. × 32 мес = 35 200 руб.
Нейропротекция	0	34 000 руб.
Дополнительные обследования	0	2600 руб.
Послеоперационное лечение обоих глаз/ лечение после ЛТП обоих глаз	Тобрадекс + дикло-ф: 550 руб. × 2 = 1100 руб.	Вигамокс + дикло-ф: 450 руб. × 2 = 900 руб.
Итого за 6 лет 4 мес	3380 руб.	101 300 руб.
В месяц:	45 руб.	1370 руб.
В год:	540 руб.	16 440 руб.

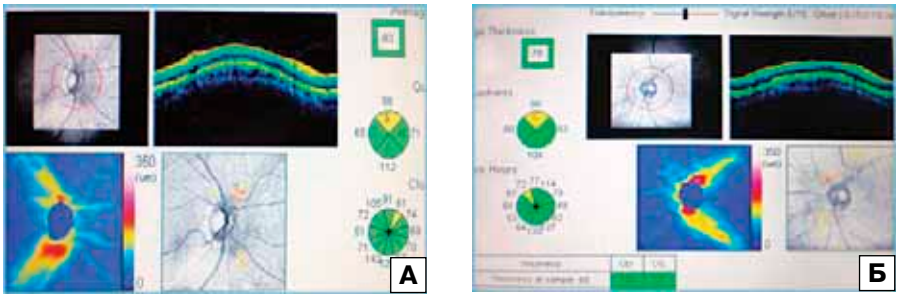


Рис. 2. ОСТ обоих глаз пациентки Ч. (Cirrus, Zeiss). А – правый глаз, 23.09.2009; Б – левый глаз, 23.09.2009.

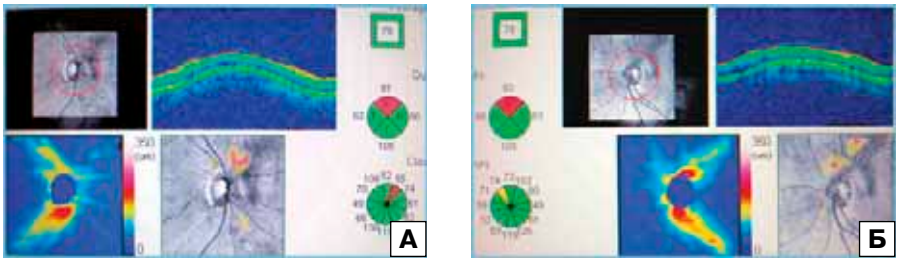


Рис. 3. ОСТ обоих глаз пациентки Ч. в динамике. А – правый глаз, 18.04.2012; Б – левый глаз, 18.04.2012.

2. Использование препаратов разных фармакологических групп, комбинация препаратов, коррекция схем лечения, а также своевременное направление на оперативное лечение позволяют сохранить зрение пациентам с глаукомой.

3. При правильной организации диспансерного наблюдения и лечения возможна стабилизация ПОУГ.

Литература

1. *Алексеев В.Н., Малеванная О.А.* Оценка эффективности диспансерного наблюдения больных с первичной открытоугольной глаукомой // Всерос. научно-практ. конф. «Глаукома: проблемы и решения». М. 2004. С. 393–396.
2. *Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Ессам Тубаджи и др.* Прогрессирующая глаукома — неизбежность или недоработка? // Глаукома. 2012. № 3. С. 26–31.
3. *Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н.* Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2012. № 4. С. 31–35.
4. *Кунин В.Д., Редид А.А.* Эффективность длительной диспансеризации больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2012. № 4. С. 18–23.
5. *Лумпова Т.Н., Сеннова Л.Г.* Результаты диспансерного наблюдения первичной открытоугольной глаукомы // Всерос. научно-практ. конф. «Глаукома: проблемы и решения». М. 2004. С. 433–435.
6. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Щуко А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. С. 84–85.

A comparative Evaluation of Treatment Quality in Primary Open-Angle Glaucoma

S.Y. Kazanova[1], V.V. Strakhov[2]

[1] *Clinical Hospital No 1, Yaroslavl, Russia*
[2] *State Medical Academy, Yaroslavl, Russia*
kazanova3112@mail.ru

A comparative analysis of dispensary observation quality is illustrated by two cases of primary open-angle glaucoma patients who had the same diagnostic data. It is shown that glaucoma stabilization could be achieved if treatment standards are observed by the doctor. Contrariwise, an adverse outcome of the disease is likely if the doctor does not comply with the treatment standards. High treatment cost is directly related to treatment efficacy and retaining the patient's quality of life.

Key words: primary open-angle glaucoma, dispensary observation standards, hypotensive therapy, cost of treatment.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:92–95

Блефаропластика *in toto* при травматической аблефарии. Клинический случай

А.Э. Ким, М.А. Захарова, Ф.М. Хуламханова, Н.В. Усачева, М.Г. Катаев

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

Представлен клинический случай двусторонней тотальной травматической аблефарии. Описана хирургическая техника начального реконструктивного этапа восстановления век пересадкой свободного полнослойного лоскута. При сроке наблюдения один месяц отмечено хорошее приживление лоскута и отсутствие связанных с операцией осложнений.

Ключевые слова: травматическая аблефария, свободная пересадка кожи.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:96–98

Вопрос о методах блефаропластики *in toto* (от лат. «в целом, всего») окончательно не разрешен. В частности, это актуально при травматических разрушениях век с сохранившимся глазным яблоком. Замещение таких дефектов обоих век традиционно требует большого количества пластического материала. В этих случаях применяют пластику методом пересадки лоскутов на питающей ножке. Ротированные лоскуты на ножке выкраиваются из кожи лба, наружной спайки, виска, щеки. К созданной тем или иным способом кожной основе века пришивается достаточно отсепарованная собственная конъюнктива пациента либо свободные трансплантаты слизистой оболочки губы, твердого неба, хрящево-слизистые трансплантаты носа [1–3, 5–8]. Пересадку свободных полнослойных лоскутов также применяют для замещения обоих век [5, 8]. При осуществлении данного способа конъюнктиву переходных складок отсепаровывают и сшивают над глазным яблоком, затем ее раневую поверхность покрывают свободным полнослойным кожным лоскутом с плеча [3, 7]. Известен способ восстановления отсутствующих век формированием конъюнктивально-мышечных слоев верхнего и нижнего век, которые затем сшивают между собой. На сформированную раневую поверхность пересаживают расщепленный кожный лоскут с плеча или предплечья [1]. Однако результаты приживления свободных кожных трансплантатов при таких обширных дефектах век, представленные в литературе, противоречивы, а количество наблюдений невелико [1, 3, 5, 7, 8]. Поэтому актуальность проблемы остается высокой.

Приводим пример хирургического лечения пациента с двусторонней травматической аблефарией.

Пациент П., 1980 года рождения, в экстренном порядке направлен в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца 24 декабря 2012 г. с жалобами на отсутствие век, светобоязнь, выраженное слезотечение, снижение зрения обоих глаз (рис. 1). Со слов пациента, 18 декабря 2012 г. у себя дома он в состоянии интоксикационного психоза (курил гашиш и марихуану) самостоятельно срезал верхние и нижние веки обоих глаз лезвием от бритвы, затем вышел на улицу, где прохожие вызвали скорую медицинскую помощь. В клинической больнице г. Тобольска была проведена первичная хирургическая обработка ран, наложены швы на остатки век справа. В тот же день больной был переведен в ОКБ № 2 г. Тюмени, где 19 декабря 2012 г. была проведена покровная пластика глазных яблок аллоплантом с шовной фиксацией в сводах.

Рис. 1. Внешний вид пациента.

© А.Э. Ким, М.А. Захарова, Ф.М. Хуламханова и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

При офтальмологическом обследовании: острота зрения Vis OD = правильная светопроекция, OS = правильная светопроекция.

OU — практически тотальная аблефария обоих век, остатки кожи век у верхнего орбитального края, сохранен участок тарзуса с ресницами у наружного угла верхнего века справа длиной 3–4 мм и у внутреннего угла со слезной точкой, лагофтальм. На остатках кожи век справа лежат толстые швы. Конъюнктива сохранена на 8 мм выше и на 6 мм ниже роговицы. Глаз раздражен, хемоз конъюнктивы, роговица покрыта аллоплантом, который фиксирован к конъюнктиве по периметру. Глубележащие среды не визуализируются.

На 7-е сутки после травмы в отделе травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» пациенту была проведена операция: OU-первичная реконструкция век с пересадкой свободного полнослойного лоскута с плеча.

В ходе операции были удалены наложенные ранее на кожу справа швы и аллопланты с поверхности роговицы. При осмотре выявлены практически идентичные по площади эрозии в нижних половинах роговиц высотой 4 мм, шириной 9 мм. Для закрытия глазных яблок остатки собственной конъюнктивы пациента были отсепарованы и сшиты над роговицей (рис. 2). Для оттока слезы и отделяемого оставлены небольшие отверстия во внутренних углах глаз. Из мягких тканей периорбитальных областей сформировано хорошо кровоснабжаемое ложе (рис. 3). С плеча выкроили один большой свободный полнослойный кожный лоскут, который разделили на две части, смоделировав по форме дефектов обоих век. Края лоскутов фиксировали швами к кожным краям дефектов (рис. 4). Операция закончилась наложением давящих повязок на оба глаза.

При первой перевязке (на 7-е сутки после операции) наблюдался легкий отек периорбитальных тканей и трансплантатов, кожные лоскуты прижились полностью, имели бледно-розовый цвет, без признаков ишемии. Через оставленные во внутренних углах отверстиях выделялось небольшое количество слизистого отделяемого из конъюнктивальной полости. Швы сняты на 10-е сутки после операции. Через 3 недели после операции (рис. 5) отмечалось хорошее приживление кожных лоскутов, цвет их был идентичен окружающим тканям, пальпаторно они были умеренно мягкими. Признаков отторжения, воспаления, выраженного рубцового сокращения не было.

Реконструктивное лечение данного пациента будет многоэтапным. В дальнейшем необходимо будет восполнить объем конъюнктивальной полости, восстановить ресницы, откорректировать положение и подвижность верхних век, скорректировать контур глазных щелей и рельеф век. Одномоментное восстановление всех анатомических структур при тотальной аблефарии вряд ли возможно. При этом первоочередной задачей является, безусловно, защита роговицы. Однако при планировании реконструктивного лечения стоит иметь в виду и дальнейший косметический и функциональный результат.

Во время реконструктивного лечения поэтапно восстанавливаются все слои и структуры век. Для формирования заднего слоя век используют оставшуюся собственную конъюнктиву пациента,

Рис. 2. Остатки собственной конъюнктивы пациента сшиты над глазным яблоком (показано белой стрелкой), формирование ложа (показано синей стрелкой).

Рис. 3. Фиксация полнослойного кожного лоскута с плеча.

Рис. 4. Окончание операции: смоделированный свободный полнослойный кожный лоскут с плеча фиксирован к краям дефекта.

Рис. 5. Внешний вид свободных полнослойных кожных лоскутов через 3 недели после операции.

свободные полнослойные лоскуты слизистой губы, твердого неба и хрящево-слизистые трансплантаты носа. Для восстановления переднего слоя век выбирают ротированные лоскуты на питающей ножке или свободные кожные трансплантаты.

Ротированные лоскуты на питающей ножке требуют замещения дефекта донорского места, наносят дополнительную хирургическую травму с формированием рубцов на лице, кроме того, толщина таких лоскутов значительно больше, чем толщина кожи век.

Расщепленные лоскуты хоть и неприхотливы, однако более подвержены сморщиванию, могут менять цвет (возможна как гипо-, так и гиперпигментация), менее устойчивы к механической нагрузке.

Свободные полнослойные лоскуты не имеют вышеописанных недостатков, кроме того, они лучше переносят механическую нагрузку, под трансплантатом образуется подкожный слой, который становится более рыхлым и может собираться в складку.

Учитывая сохранность мягких тканей периорбитальной зоны и возможность формирования донорского ложа, остатки собственной конъюнктивы, а также двусторонний характер повреждения, для восстановления заднего слоя век в данном случае мы использовали собственную конъюнктиву пациента, для восстановления переднего слоя век — свободный кожный лоскут с плеча с формированием мягкотканной прослойки между слоями. Осложнений на первом этапе реконструкции не было, поэтому данную технику операции можно рекомендовать как первый этап реконструктивного лечения такой тяжелой травматической патологии.

Литература

1. *Бастриков Н.И.* Способ восстановления отсутствующих век // Вестник офтальмологии № 2. 2004. С 36.
2. *Зайкова М.В.* Пластическая офтальмохирургия. 2-е изд. М.: Медицина. 1980. С. 120–130.
3. *Курлов И.Н.* Полная и частично-сквозная блефаропластика. ОГИЗ. Новосибирск. 1948. С. 20–21.
4. *Achauer B.M., Menick F. J.* Salvage of seeing eyes after avulsion of upper and lower lids // Plast Reconstr Surg 1985. V. 75, N 1. P. 11–16.
5. *deSousa J.L., Leibovitch I., Malhotra R. et al.* Techniques and outcomes of total upper and lower eyelid reconstruction// Arch. of Ophthalmol. 2007. V. 125, N 12. P. 1601–1609.
6. *Hay D.* Reconstruction of both eyelids following traumatic loss. // Br J Plast Surg. 1971. V. 24, N 4. P. 361–364.
7. *Leatherbarrow B.* Tumour management and repair after tumour excision // Fundamentals of Clinical Ophthalmology Plastic and Orbital Surgery/Ed. by R. Collin and G. Rose. 2001. Chapter 6. P. 44–65.
8. *Nose K., Isshiki N., Kusumoto K.* Reconstruction of both eyelids following electrical burn // Plast Reconstr Surg. 1991. V. 88, N 5. P. 878–881.

Blepharoplasty *in toto* for Traumatic Ablepharia. A Clinical Case

A.E. Kim, M.A. Zakharova, F.M. Khulamkhanova, N.V. Usacheva, M.G. Kataev

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
mzacharova@rambler.ru

A clinical case of bilateral total traumatic ablepharia is presented. The surgical technique of primary reconstruction of the eyelids with free skin graft transplantation is described. No complications were observed. The first stage of the reconstruction resulted in the total closure of eyelids securing both corneas. An excellent engraftment of the skin graft, observed one month after surgery, is a promising factor for the applicability of the technique.

Key words: traumatic ablepharia, free skin graft.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:96–98

К вопросу о роли окислительного стресса в патогенезе диабетической ретинопатии при сахарном диабете II типа

И.Б. Алексеев, С.А. Кочергин, И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Диабетическая ретинопатия (ДР) — грозное осложнение сахарного диабета, приводящее к потере зрения. Каскад патогенетических реакций, индуцированный гипергликемией, вызывает повышенную продукцию свободных радикалов, снижение активности антиоксидантной системы и в результате — развитие окислительного стресса. Это вызывает нарушение функций эндотелия и, как следствие, трансформацию сосудистого русла, что в свою очередь и является причиной развития ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, окислительный стресс.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:99–102

Из-за увеличения распространенности сахарного диабета (СД) и увеличения продолжительности жизни людей с этим заболеванием диабетическая ретинопатия (ДР) становится ведущей причиной потери зрения во многих странах [11]. В 2012 г., по оценкам ВОЗ, в мире 340 млн человек страдало диабетом [5], более трети из них имели признаки ДР [28].

ДР — микрососудистое осложнение СД, многофакторное заболевание, патогенез которого чрезвычайно сложен. Гипергликемия является основным фактором, причастным к структурным и функциональным изменениям, связанным с ДР. Кроме того, хроническая гипергликемия приводит к повышенной продукции активных форм кислорода (ROS) и азота (RNS), что способствует прогрессированию ДР и повреждению клеток сетчатки [21]. Окислительный стресс характеризуется дисбалансом между производством окислителей (в том числе ROS и RNS) и антиоксидантной защитой, что приводит к повреждению тканей [13]. К реактивным соединениям кислорода относят супероксиданион, перекись водорода и гидроксил-радикал азота — пероксинитрит [1].

При СД происходит повышенное образование свободных радикалов кислорода, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию, приводя к развитию сосудистых осложнений, в том числе и ДР. Образование ROS происходит по нескольким путям, которые включают: нарушение митохондриальной электронной транспортной цепи; формирование конечных продуктов гликозилирования белков (КПГ); аутоокисление глюкозы; активацию полиолового пути; активацию протеинкиназы С (PKC) и NAD(P)H-оксидазы [13].

Митохондрии участвуют в передаче межклеточных сигналов через продукцию ROS. Практически весь кислород, потребляемый митохондрией, идет на образование АТФ, но 1–2 % преобразуется в супероксид-анион в физиологических дозах. ROS, продуцируемые митохондриями, влияют на клеточный рост, дифференцировку и апоптоз [1]. Гипергликемия нарушает нормальное функционирование митохондрий, истощая запасы доноров электронов, в основном из цикла лимонной кислоты — NADH и $FADH_2$, которые в свою очередь увеличивают поток электронов через комплексы электронной транспортной цепи, а также отток протонов из митохондриального матрикса через внутреннюю мембрану митохондрий от I, III и V комплексов. Это приводит к существенному увеличению митохондриального мембранного потенциала и преимущественному торможению потока электронов через комплекс III. Торможение нарушает нормальный поток электронов по электронной транспортной цепи и способствует их утечке, что приводит к образованию супероксида. Увеличение концентрации супероксида

© И.Б. Алексеев, С.А. Кочергин, И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

вызывает окислительное повреждение митохондриальных и клеточных липидов, белков и нуклеиновых кислот, приводя к тяжелым последствиям диабета. Повреждения дополняются тем, что антиоксиданты, такие как супероксиддисмутаза (СОД), каталазы, глутатионпероксидаза, существенно снижены при СД [13]. Ключевая роль в образовании частиц активного кислорода в митохондриях при вызванных диабетом окислительных повреждениях в сетчатке была продемонстрирована в недавних исследованиях с использованием трансгенных мышей, которые избыточно экспрессируют митохондриальную СОД. Эксперименты показали: избыточная экспрессия защищает сетчатку от вызванного диабетом окислительного стресса [20].

КПГ, образующиеся в результате неферментного гликозилирования белков, необратимо связываются с белками базальной мембраны, приводя к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции: снижению адгезии эндотелиальных клеток, снижению пролиферации ретинальных перицитов, повышению пролиферации ретинальных эндотелиальных клеток и др. Нарушения внеклеточного матрикса изменяют структуру и функцию сосудов (снижают эластичность сосудистой стенки, изменяют ответ на сосудорасширяющее действие оксида азота и др.) Накапливаясь в тканях, КПГ приводят к образованию ROS и увеличивают окислительный стресс [1]. Также КПГ воздействуют на специфические рецепторы эндотелия сосудов, в результате повышается синтез цитокинов, которые запускают процессы пролиферации клеток, активируют агрегацию тромбоцитов и тромбообразование [3].

Гипергликемия сама по себе является мощным фактором, инициирующим повышенное образование свободных радикалов через аутоокисление глюкозы [3].

Повышенное количество активных форм кислорода приводит к нарушению синтеза и активности оксида азота (NO) — главного вазодилататора, продуцируемого эндотелиальными клетками. Супероксид-анион, связываясь с NO, образует сверхтоксичный свободный радикал пероксинитрит ($ONOO^-$), который повреждает клетки путем нитрирования белков, а также повреждает ДНК. При этом оксид азота теряет свои антипролиферативные свойства [1]. Приводя к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), свободные радикалы ROS и RNS с легкостью повреждают фосфолипиды клеточных мембран, в результате чего происходит разрушение мембранных структур [3].

Метаболизм глюкозы по полиоловому пути происходит преимущественно в тех органах и тканях, которые не требуют присутствия инсулина для проникновения глюкозы в клетку. К таким тканям относятся: нервные волокна, перициты сосудов сетчатки, хрусталик, эндотелий сосудов и клетки почечного интерстиция [3].

Полиоловый путь обмена глюкозы — это превращение глюкозы в сорбитол, накопление которого к клетке приводит к осмотическому стрессу [2] под воздействием фермента альдозоредуктазы. При этом истощаются запасы NADPH-коэнзима (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), который является важным компонентом NO-синтетазы (NOS) и необходим для восстановления антиоксидантов, таких как глютатион, аскорбат, токоферол [1].

Доказана прямая зависимость между тяжестью ДР и содержанием альдозоредуктазы в сетчатке. В сетчатке здоровых глаз альдозоредуктаза не определяется, у пациентов с непролиферативной ДР фермент был обнаружен в 36 % случаев, а при пролиферативной форме — в 75 % [25, 26]. Протеинкиназа С (PKC) активируется в условиях гипергликемии под воздействием важного клеточного регулятора диацилглицерола (DAG) и оказывает негативное влияние на функцию эндотелия: вызывает активацию NADPH-оксидазы — фермента, увеличивающего образование ROS; уменьшает продукцию NO в эндотелии вследствие расщепления eNOS (эндотелиальная NO-синтетаза); приводит к увеличению концентрации сосудосуживающих веществ, ингибирует фибринолиз и стимулирует продукцию факторов роста: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эпидермального ростового фактора (EGF) и трансформирующего ростового фактора (TGF-бета) [14].

Доказано, что увеличение окислительного стресса приводит при ДР к увеличению производства VEGF [23]. Механизмы, с помощью которых окислительный стресс способствует избыточной экспрессии VEGF, полностью не ясны. Примечательно, что эндотелиальные клетки сетчатки имеют более высокую плотность рецепторов к VEGF на своей поверхности, чем клетки эндотелия в других органах [24]. Продемонстрировано, что VEGF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток сетчатки, их миграцию [12], выживание [16] и ангиогенез [18]. Кроме того, VEGF стимулирует увеличение проницаемости эндотелиальных клеток сетчатки [15].

Антиоксидантная система организма представлена несколькими группами соединений, среди которых: 1) ферменты: супероксиддисмутаза, глютатионпероксидаза, каталаза, селензависимый глютатион, тиоредоксин, гидропероксидаза, метионинсульфоксид редуктаза, пероксиддисмутаза; 2) фитонутриенты: витамин С, витамин А, семейство токоферола, каротены, флавониды и полифенолы, селен и другие микроэлементы, тиоктовая, или липоевая, кислота и ее восстановленная форма липоат; 3) секвестранты металлов: альбумин, трансферрин, ферритин, гемопексин; 4) другие антиоксиданты: билирубин, глютатион, таурин, убихинон, ураты [2]. Выявлено, что в сетчатке глаза человека представлены практически все группы перечисленных антиоксидантов [19].

Доказано, что эндотелиальные клетки микрососудов сетчатки имеют существенно меньшую антиоксидантную активность, чем эндотелиальные клетки аорты. Этим можно объяснить особенную чувствительность капилляров сетчатки к окислительному стрессу при ДР [22].

В условиях гипергликемии происходит не только увеличение продукции ROS в результате активации различных патологических механизмов, но и рост их влияния на антиоксидантную защиту — снижение супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион пероксидазы, истощение запасов NADPH, восстанавливающего витамины С (аскорбиновую кислоту) и Е (альфа-токоферол) [3].

Как известно, витамин С (аскорбиновая кислота) — один из основных гидрофильных антиоксидантов в плазме и цитозоле многих клеток. Он способствует нейтрализации многих растворимых в воде оксидантов и действует синергически с витамином Е для предотвращения обусловленного свободными радикалами окисления липидов. Витамин Е (токоферол) — наиболее активный и, возможно, главный природный жирорастворимый антиоксидант в плазме и эритроцитах. Разрушает наиболее реактивные формы кислорода и, соответственно, предохраняет от окисления полиненасыщенные жирные кислоты. Доказано, что витамины С и Е подавляют выработку VEGF на животных моделях [17]. Витамин С может снизить активацию PKC, восстановить производство эндотелиального NO, а также улучшить вазодилатацию [27].

Сетчатка является специфическим органом, поскольку, как и в головном мозге, метаболические функции в ней разделены между глией и нейронами. Во внутренней части сетчатки метаболизм глюкозы в основном осуществляется посредством гликолиза, в то время как клетки внешней части сетчатки полностью окисляют глюкозу до CO_2 и воды путем окислительного фосфорилирования. Во внутренней части сетчатки метаболические субстраты, такие как глюкоза, поступают из сосудистого эндотелия в астроциты и затем в нейроны. Во внешней части сетчатки субстраты попадают к Мюллеровым клеткам и фоторецепторам из сосудистой оболочки через пигментный эпителий. Таким образом, глиальные клетки являются основополагающими для нейрональной функции, так как они доставляют циркулирующую в крови глюкозу в сетчатку для продукции АТФ и обеспечивают ее вспомогательными веществами, такими как лактат [9] (рисунок).

Глюкоза может поступать напрямую из кровеносных сосудов в нейроны. Однако она не окисляется в астроцитах и Мюллеровых клетках, а вместо этого преобразуется в лактат, который транспортируется из глии в нейроны для окисления. Глютамат и глютамин циркулируют между глией и нейронами [9].

Несмотря на то, что микрососудистые изменения, бесспорно, являются неотъемлемой частью ретинопатии, сетчатка — это нервная ткань, а не сеть кровеносных сосудов. Более 40 лет назад в ходе гистологических исследований была зафиксирована гибель нейронов при ДР у человека. С тех пор во многих отчетах, основанных на применении электроретинографии, тестов на темновую адаптацию, контрастную чувствительность и цветовое зрение, было убедительно продемонстрировано, что у людей функционирование невральной сетчатки нарушается еще до начала поражения сосудов [10].

Препараты из листьев реликтового дерева Ginkgo biloba (гинкго билоба) с давних времен применялись в странах Юго-Восточной Азии (Китае, Японии, Корее). Этот факт послужил толчком к подробному изучению компонентов экстракта гинкго билоба и его фармакологических и клинических свойств. В настоящее время стандартизированный экстракт гинкго билоба с успехом применяется в медицине многих стран мира. Согласно экспериментальным данным, компоненты экстракта увеличивают кровоток, уменьшают вязкость крови, снижают агрегацию тромбоцитов, в особенности при изначально повышенных ее показателях, удаляют из тканей свободные радикалы, обладают нейропротекцией [8]. Фармакологические эффекты стандартизированного экстракта гинкго билоба связаны с флавоноидами и терпенлактонами, входящими в его состав.

Стандартизированный экстракт гинкго билоба применяется у пациентов с ишемическими поражениями глаза, в том числе с ДР, так как он положительно влияет на микроциркуляцию, показатели артериального и венозного кровотока, улучшает метаболические процессы, уменьшает проявления оксидантного стресса [4, 6, 7]. Объективно показано, что применение этого препарата у больных с ДР приводит к уменьшению отека сетчатки, частичному или полному рассасыванию кровоизлияний по ходу сосудов или возле диска зрительного нерва, уменьшению

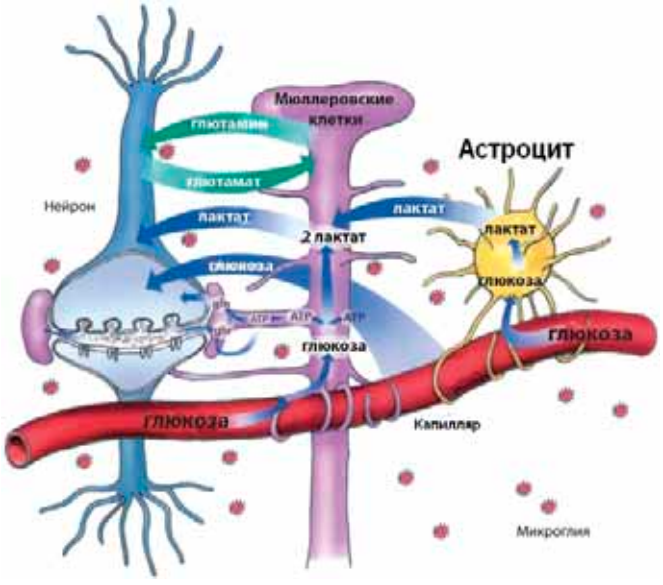


Рисунок. Функциональная анатомия сетчатки [9].

количества относительных и абсолютных скотом, улучшению зрительных функций и уменьшению выраженности оксидантного стресса.

Доскональное изучение механизмов патогенеза сосудистых осложнений СД II типа, в частности ДР, ведущих к повышению продукции свободных радикалов, а также изучение действия факторов антиоксидантной системы сетчатки способствует поиску новых безопасных методов борьбы с окислительным стрессом, которые могут быть использованы для профилактики, лечения и остановки прогрессирования ДР.

Литература

1. *Аметов А.С.* Сахарный диабет II типа. Проблемы и решения. М.: ГЕОТАР «Медиа», 2012. 183–202 с.
2. *Балаболкин М.И.* Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2001. № 3. С. 8–16.
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Миа, 2011. 59–81 с.
4. *Ильенков С.С., Вайник Д.Е.* Изменения гемореологических показателей у больных диабетической ретинопатией и медикаментозные способы их коррекции. М.: Съезд офтальмологов России, 7-й: Тезисы. 2000. 1. 313–314 с.
5. Информационный бюллетень ВОЗ, сентябрь 2012. № 312.
6. *Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А. и др.* Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии // Клин. офтальмол. 2006. № 7. С. 2–3.
7. *Шилкин Г.А., Колединцев М.Н., Верзин Р.А., Юханова О.А.* Применение препарата Танакан в комплексном лечении диабетической ретинопатии // Клин. офтальмология. 2007. Т. 8, № 3. С. 103–106.
8. *Ahlemeyer B., Krieglesytain J.* Neuroprotective effects of Gingko biloba // Cell. Mol. Life Sci. 2003. V. 60. P. 1779–1792.
9. *Antonetti D.A., Barber Al.J., Bronson S.K., Freeman W.M.* Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond Glucose-Induced Microvascular Disease // Diabetes. 2006. V. 55, N 9. P. 2401–2411.
10. *Bearse M.A. Jr, Han Y., Schneck M.E. et al.* Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. V. 45, N 9. P. 3259–3265.
11. *Cheung N., Mitchell P., Wong T.Y.* Diabetic retinopathy / Lancet. 2010. V. 10, N 376. P. 124–136.
12. *Duh E.J., Yang H.S., Suzuma I. et al.* Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. V. 43, N 3. P. 821–829.
13. *Duh E.J.* Diabetic retinopathy. USA: Humana Press. 2008. P. 217–375.
14. *Geraldes P., King G.L.* Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications // Circ. Res. 2010. V. 106. P. 1319–1331.
15. *Harhaj N.S., Felinski E.A., Wolpert E.B et al.* VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47, N 11. P. 5106–5115.
16. *Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. et al.* Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98, N 10. P. 5804–5808.
17. *Hsu C.C., Yin M.C., Tian R.* Ascorbic acid and uric acid suppress glucose-induced fibronectin and vascular endothelial growth factor production in human endothelial cells // J. Diabetes Complications. 2005. V. 19, N 2. P. 96–100.
18. *Im E., Venkatakrishnan A., Kazlauskas A.* Cathepsin B regulates the intrinsic angiogenic threshold of endothelial cells // Mol. Biol. Cell. 2005. V. 16, N 8. P. 3488–3500.
19. *Jain S.K.* Superoxide dismutase overexpression and cellular oxidative damage in diabetes. A commentary on "Overexpression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects in retina from diabetes-induced oxidative stress" // Free Radic. Biol. Med. 2006. V. 41, N 8. P. 1187–1190.
20. *Kanwar M., Chan P.S., Kern T.S., Kowluru R.A.* Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: Possible protection by superoxide dismutase // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. V. 48, N 8. P. 3805–3811.
21. *Madsen-Bouterse S.A., Kowluru R.A.* Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008. V. 9, N 4. P. 315–327.
22. *Paget C., Lecomte M., Ruggiero D et al.* Modification of enzymatic antioxidants in retinal microvascular cells by glucose or advanced glycation end products // Free Radic. Biol. Med. 1998. V. 25, N 1. P. 121–129.
23. *Platt D.H., Bartoli M., El-Remessy A.B. et al.* Peroxynitrite increases VEGF expression in vascular endothelial cells via STAT3 // Free Radic. Biol. Med. 2005. V. 39, N 10. P. 1353–1361.
24. *Thieme H., Aiello L.P., Takagi H. et al.* Comparative analysis of vascular endothelial growth factor receptors on retinal and aortic vascular endothelial cells // Diabetes. 1995. V. 44, N 1. P. 98–103.
25. *Vinores S., Campochiaro P., Williams E.* Aldose reductase expression in human diabetic retina and retinal pigment epithelium // Diabetes. 1988. V. 37, N 12. P. 1658–1664.
26. *Vinores S., Van-Niel E., Swerdloff J., Campochiaro P.* Electron microscopic immunocytochemical demonstration of blood-retinal barrier breakdown in human diabetics and its association with aldose reductase in retinal vascular endothelium and retinal pigment epithelium // Histochem. J. 1993. V. 25, N 9. P. 648–663.
27. *Yakubu M.A., Sofola O.A., Igbo I., Oyekan A.O.* Link between free radicals and protein kinase C in glucose-induced alteration of vascular dilation // Life Sci. 2004. V. 75, N 24. P. 2921–2932.
28. *Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R. et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy // Diabetes Care. 2012. V. 35, N 3. P. 556–564.

On the Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus

A.B. Alexeev, S.A. Kochergin, I.V. Vorobjeva, L.G. Mikhaleva

Russian State Medical Academy of Continuous Education, Moscow
irina.docent2000@mail.ru

Diabetic retinopathy (DR) is a severe complication of diabetes mellitus which may result in visual loss. A cascade of pathogenetic reactions caused by hyperglycemia leads to increased production of free radicals, a reduced activity of antioxidant systems and, as a result, to the development of oxidative stress. This causes disruption of endothelium functions, and entails the transformation of the vascular bed, which in its turn brings about the onset of DR.

Key words: diabetic retinopathy, oxidative stress.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:99–102

Современные способы генетического лечения дистрофий сетчатки

М.Е. Иванова[1, 2], М.В. Тихонович[2], И.В. Зольникова[3]

[1]*ФГБУ НЦН РАМН*
[2]*ФФМ МГУ им. Ломоносова*
[3]*ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России*

В обзоре представлены основные гены зрительного цикла и межклеточных взаимодействий, мутации в которых приводят к развитию различного рода дистрофий сетчатки, а также описаны функции транскриптов генов, что во многом облегчает понимание патогенеза болезни. Указаны самые современные исследования, в том числе зарегистрированные, и их результаты, направленные на патогенетическое генно-инженерное лечение таких заболеваний, как амавроз Лебера, пигментный ретинит, синдром Барде — Бидля, синдром Ашера, дистрофия Штаргардта, хороидеремия, ретиношизис и ахроматопсия, с помощью аденовирусных, лентивирусных векторов или липосом.

Ключевые слова: генетическое лечение дистрофий сетчатки, аденовирусная терапия, биоинженерия, амавроз Лебера, пигментный ретинит.

Российский офтальмологический журнал 2013; 4:103–110

В последние годы формируется все больше методов лечения различных видов дистрофий сетчатки, причиной которых является мутация в определенном гене или генах. Патогенетически направленное лечение состоит в трансфекции (внедрении) аденовируса или лентивируса, безвредного для человека, несущего здоровый ген. Этот ген экспрессируется в сетчатке, приводя к восстановлению утраченной функции и сохранению либо частичному восстановлению зрения. Ниже представлены основные подходы к генетическому лечению некоторых видов дистрофий сетчатки.

Аденоассоциированный вирус (англ. Adeno-associated virus, AAV) — малый вирус, инфицирующий клетки человека и некоторых других приматов, вызывает слабый иммунный ответ, но не приводит к заболеванию человека. AAV может инфицировать делящиеся и неделящиеся клетки и встраивать свой геном в геном хозяина. Эти особенности делают его наиболее привлекательным кандидатом для создания вирусных векторов в генной терапии. Цифра после названия вируса AAV обозначает его принадлежность к серовару, известно около 50 сероваров аденовируса. Серовар — группа микроорганизмов одного вида, объединяемая общей антигенной структурой. Дробное число, например, AAV 2/5 – гибридный пакет вируса 2-го и 5-го сероваров, 2/5 означает гибридную упаковку конструкта.

В чем отличие генетического лечения аутосомно-доминантной (АД) и аутосомно-рецессивной (АР) форм заболеваний? Концепт генного подхода к терапии АД-болезней был изначально опубликован S. Millington-Ward с соавт. [26], затем G. Farrar и соавт. провели независимый обзор концепта [16]. Согласно этому концепту, ген, кодирующий короткоцепочечную РНК, упаковывается в AAV-вектор вместе с геном-заместителем. Ген-заместитель изменен структурно, например с синонимичной заменой в триплете, ведущей к синтезу той же аминокислоты, чтобы получался нормальный транскрипт, который не будет связываться с короткоцепочечной РНК. В этом случае одна молекула короткоцепочечной РНК может быть использована для подавления как нормальных, так и мутантных транскриптов. Одновременно вводятся функциональные гены, кодирующие транскрипты, устойчивые к короткоцепочечной РНК. Таким образом, один генотерапевтический вектор может использоваться для коррекции нескольких мутаций в пределах данного гена [4, 9]. Это особенно актуально там, где

© М.Е. Иванова, М.В. Тихонович, И.В. Зольникова
ФГБУ НЦН РАМН; ФФМ МГУ им. Ломоносова;
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

выявлены множественные мутации в пределах одного гена, например, в гене родопсина (RHO). У пациентов с АД пигментным ретинитом встречается до 100 различных мутаций в RHO-гене.

Около 30 % случаев пигментного ретинита имеют АД-характер наследования, например, при мутации в RHO-, RDS- и IMPDH1-генах. В этом случае наблюдается гаплонедостаточность, одна копия гена повреждена, другая нет. Существует два основных механизма гибели фоторецепторов. Первый: одной копии недостаточно для синтеза нормального количества белка. Второй: мутированный белок с поврежденной копии гена сводит к нулю функцию здорового белка (так называемый доминантно-негативный эффект). Так или иначе, происходит гибель фоторецепторов. Более детально механизм проявления болезни при мутациях в RHO, RDS и IMPDH1 еще предстоит выяснить. Существенное количество исследований на животных моделях с АД заболеваниями сетчатки показало эффективность генной терапии, нацеленной непосредственно на дефектную копию гена.

Один из способов — снизить активность и здоровой, и поврежденной копии гена, с помощью interference (взаимодействующей) iPHK, что приводит в некоторых случаях к более слабому проявлению болезни в результате отсутствия экспрессии обеих аллелей. Если функция белка важна для выживания клетки, тогда после подавления экспрессии обеих аллелей вводят здоровую копию функционального гена, измененного таким образом, чтобы избежать iPHK-опосредованной супрессии.

Другой подход подразумевает активацию экспрессии сохранной аллели, чтобы заблокировать таким образом малое количество продукта мутантной аллели [11]. Используется также имплантация генно-модифицированных каналов, которые встраиваются в ганглиозные клетки и открываются при непосредственном воздействии света без участия фоторецепторов [42, 43].

Врожденный амавроз Лебера. Доказано, что клиническая картина амавроза Лебера проявляется при мутациях в генах CRB1, RPE65, RD3, LRAT, TULP1, LCA5, IMPDH1, CEP290, RPGRIP1, OTX2, RP, RDH5, RDH12(LCA3), GUCY2D, AIPL1, CRX (рисунок).

Рисунок. Локализация активности транскриптов генов, мутации в которых приводят к дистрофиям сетчатки. Сверху вниз: базальная мембрана, клетка пигментного эпителия, наружный и внутренний сегмент фоторецептора, ядро и синаптические окончания.

Этот список не является полным, однако он охватывает основные генетические изменения, диагностированные у более чем 80 % пациентов. Врожденный амавроз Лебера — привлекательная цель для генной терапии дистрофий сетчатки по нескольким причинам. Во-первых, это заболевание имеет АР-характер наследования, и поэтому требуется замена гена, а не подавление активности доминантной аллели на уровне ДНК или транскрипта. Во-вторых, при многих формах амавроза Лебера врожденная слепота хотя и очевидна, однако фоторецепторы остаются жизнеспособными, но не функционируют. Так как некоторые формы заболевания вызваны дефектами ферментов пигментного эпителия сетчатки, которые восстанавливают полностью транс-ретиналь снова в цис-форму, предполагается, что восстановление функции гена в пигментном эпителии сетчатки может привести к быстрому улучшению зрения.

Впечатляющий успех генной терапии описан G. Acland и соавт. [5]. Исследования проводились на собаках Briard, встречающейся в природе модели врожденного амавроза Лебера. У этих животных делеция четырех пар оснований в гене RPE65, и собаки, гомозиготные по этому признаку, с рождения слепы. Животным субретинально вводили гибридный серовар 2/5 аденовируса (AAV2/5), который экспрессировал функциональный ген RPE65, несомый промотором бета-актина цыпленка (150–200 мкл аденовируса при титре $2{,}3 \times 10^{11}$ инфекционных частиц на мл). После лечения функция сетчатки собак восстанавливалась.

Оценка проводилась по ЭРГ. Волны от палочек были значительно выше, чем до лечения. Полученные результаты послужили основой для проведения клинических испытаний. Всего на 2012 год зарегистрировано 9 клинических испытаний в США, Великобритании, Франции и Израиле, во всех испытаниях использовали аденовирусные векторы для доставки гена.

Детально описаны клинические испытания по лечению врожденного амавроза Лебера, вызванного мутациями в гене RPE65, проводились также исследования эффекта AIPL1 генно-заместительной терапии. Мутации в AIPL1 вызывают не только амавроз Лебера, но и пигментный ретинит и колбочко-палочковые

дистрофии. M. Tan и соавт. [40] опубликовали успешные результаты генно-заместительной терапии AAV2/2 и AAV2/8 на нескольких мутантных линиях мышей с врожденным амаврозом Лебера с мутацией в AIPL1-гене. Продолжили исследования X. Sun и соавт. [39], которые показали длительную сохранность функций сетчатки у мышей, мутантных по гену AIPL, с применением AAV-вектора. B. Pawlyk и соавт. [35, 36] также исследовали результаты генной терапии врожденного амавроза Лебера при мутации в гене RPGRIP1, на этот раз применяя вектор AAV8, экспрессирующий человеческий ген, несомый родопсин-киназным промотором. Значительный клинический эффект и очень обнадеживающие результаты, по мнению авторов, позволяют надеяться на схожий эффект при применении у человека.

Мутации в другом гене, LCA1, приводящие к врожденному амаврозу Лебера приблизительно в 20 % случаев, затрагивают изменения в гуанилат-циклазе 1 (GUCY2D). В работе [10] показано, что субретинальное введение AAV5-вектора, экспрессирующего мышиный GC1-ген (гуанилат-циклазы 1), несомый либо родопсин-киназным, либо универсальным бета-актиновым промотором цыпленка, приводит к значительному сохранению колбочковой функции у пролеченных животных. Полученные результаты являются основой для развития AAV-генной терапии амавроза Лебера типа LCA1 у человека.

Успешное исследование, включающее AAV-опосредованное замещение гена гуанилат-циклазы 1 у мышей модели LCA1, провели M. Mihelec и соавт. [25]. Они вводили субретинально вектор AAV2/8, экспрессирующий человеческий ген GUCY2D, несомый родопсин-киназным промотором. Отмечено дозозависимое восстановление функции палочек и колбочек и улучшение зрительных функций области, в которую был произведен перенос, в течение 6 месяцев после инъекции. На сегодняшний день это самый впечатляющий пример выздоровления на Gucy2e-/- мышиной модели врожденного амавроза Лебера. Авторы предполагают, что похожий вектор будет эффективен при лечении LCA1 амавроза Лебера у человека.

Пигментный ретинит. Это относительно редкое наследственное заболевание, которое связано с нарушением работы и выживания палочек, фоторецепторов сетчатки, отвечающих за периферическое черно-белое сумеречное зрение; колбочки вовлекаются в дегенеративный процесс вторично. Наследование пигментного ретинита может быть сцепленным с полом (передаваться от матери к сыну с Х-хромосомой), АР (гены болезни нужны от обоих родителей) или АД (патологического гена достаточно от одного из родителей). Поскольку преимущественно задействована Х-хромосома, мужчины болеют чаще женщин. В таблице 1 приведены основные гены, мутации в которых приводят к Х-сцепленному и АР пигментному ретиниту.

Зарегистрировано несколько клинических испытаний по генному лечению пигментного ретинита, нацеленных на лечение заболевания, вызванного рецессивной мутацией в гене MER тимидин-киназы (MERTK) и миозин7а-гена (MYO7A). Белок, кодируемый геном MERTK, — рецептор тирозин-киназы, гомозиготная мутация в котором приводит к дегенеративным дистрофиям сетчатки у крыс, по данным P. D'Cruz и соавт. [14]. Позднее A. Gal и соавт. нашли мутации в этом гене у некоторых пациентов с АР пигментным ретинитом [17]. В 2003 г. A. Smith и соавт. объявили об успешной генно-заместительной терапии мутации в гене MERTK аденовирусным вектором у крыс [38]. M. Tschernutter и соавт. описали длительный защитный эффект для функций сетчатки у RCS крыс при применении лентивирусного вектора [44]. Клиническое испытание, изучающее эффект замещения гена с использованием AAV2-вируса, сейчас на первой стадии в Саудовской Аравии (Clinicaltrials.gov NCT01482195).

В таблице 2 представлены гены, мутации в которых приводят к АД пигментному ретиниту.

Эффективность генно-заместительной терапии также показана в 2008 г. на встречающихся в природе мышах Rd10 с АР пигментным ретинитом. Эти животные гомозиготны по нуль-мутации в гене, кодирующем бета-субъединицу палочковой цГМФ-фосфодиэстеразы, очень важном ферменте механизма передачи зрительного сигнала (фототрансдукции). J. Pang и соавт. вводили субретинально AAV5-вектор, экспрессирующий бета-PDE-ген, мышам на 14-й день после рождения и наблюдали за животными 3 недели [32]. Как фотопическая, так и скотопическая ЭРГ, а также наружный ядерный слой и слой наружных сегментов фоторецепторов были заметно лучше сохранены. Сохранность зрения зафиксирована и через 6 месяцев после инъекции AAV8 [33].

В таблице 3 представлена схема, показывающая, на каком из уровней восприятия и передачи зрительного сигнала активно работают транскрипты основных генов, приведенных в таблицах 1 и 2. Таким образом, по найденным мутациям в том или ином гене можно с большей вероятностью предположить морфологическое образование, в котором произошли первоначальные морфологические изменения. Это может повлиять на выбор тактики терапевтического лечения.

Генная терапия была опробована на мышах с различными наследуемыми синдромами, приводящими к пигментному ретиниту. Аденовирус-опосредованное замещение гена проверено на мышиной модели с синдромом Ашера (Ушера) типа 2D с повреждением в гене DFNB31, кодирующем PZD-поддерживающий белок, вирлин. В своем исследовании J. Zou и соавт. [46] субретинально вводили DFNB31-/- мышам вектор AAV2/5, экспрессирующий замещенный ген на родопсин-киназном промоторе. По мнению авторов, комбинированная

Таблица 1. Гены, изменения в которых приводят к АР и Х-сцепленному пигментному ретиниту

Ген	Функция гена
RPE65	Компонент зрительного цикла, фермент, который влияет на восстановление ретиналя из транс- в 11-цис-форму в пигментном эпителии.
ABCA4	АТФ-связывающий трансмембранный белок, переносчик в дисках наружного сегмента фоторецепторов, подсемейство А, 4-й член.
CRB1	Crumbs homolog 1 — белок, в высокой степени гомологичный белку дрозофилы crumbs, обнаруживается во внутреннем сегменте фоторецепторов, являясь компонентом поддерживающего каркаса.
USH2A	Ушерин — белок базальной мембраны сетчатки и внутреннего уха.
MERTK	Тимидин-киназа (c-mer proto-oncogene tyrosine kinase) — трансмембранный белок, компонент пути фагоцитоза в клетках пигментного эпителия.
CERKL	Керамид-киназа — подобный белок, играет роль в регуляции «апоптоз/выживание» нервных клеток в сторону выживания.
SAG	Аррестин, S-antigen; retina and pineal gland, вовлечен в десенситизацию фотоактивированного каскада фототрансдукции, in vitro ингибирует связывание родопсина с трансдуцином. Является очень активным антигеном, может вызывать аутоиммунные реакции.
RHO	Родопсин — главный фоточувствительный пигмент палочек.
PDE6A	Альфа-субъединица цГМФ фосфодиэстеразы, компонента зрительного цикла фототрансдукции.
PDE6B	Бета-субъединица цГМФ фосфодиэстеразы, компонента зрительного цикла фототрансдукции.
LRAT	Лецитин-ретинол-ацил-трансфераза, ферментный компонент зрительного цикла.
TULP1	Tubby-like protein 1 — бочкообразный белок 1, функция пока не известна.
EYS	Eyes shut homolog — мутации в нем приводят к недоразвитию глаз у дрозофилы, эффект «закрытых глаз». Белок экстраклеточного матрикса фоторецепторов, один из самых больших генов человека (2 млн пар нуклеотидов).
TTPA	Белок вовлечен в транспорт витамина Е.
IRBP	Intra-retinol-binding protein, внутренний ретинол-связывающий белок, вовлечен в зрительный цикл.
CDHR1	Протокадгерин 21. Белок межклеточной адгезии, вероятно, играет роль в создании и поддержании нейронных связей головного мозга.
RGR	Компонент зрительного цикла — специфичный белок пигментного эпителия, вовлечен в конверсию полностью транс-ретиналя в цис-форму.
SPATA7	Ассоциирован с транспортом в ворсинках фоторецепторов.
NR2E3	Подсемейство ядерных рецепторов Nuclear receptor subfamily 2 group E3, фактор транскрипции сигнальных путей сетчатки.
RLBP1	Retinaldehyde binding protein 1, ретинальдегид-связывающий белок, компонент зрительного цикла.
CNGB1	Компонент зрительного цикла фототрансдукции, бета-субъединица палочкового цГМФ-зависимого катионного канала.
PRCD	Progressive rod-cone degeneration, белок неизвестной функции.
IDH3B	3 бета НАД-специфичная изоцитрат дегидрогеназа, компонент цикла Кребса.
RPGR	ГТФ-азный регулятор, входит в комплекс Гольджи наружных сегментов фоторецепторов, важен для выживания фоторецепторов.
RP2	Гомолог кофактора С. Мутации в этом гене могут вызывать дефект в сворачивании бета-тубулина.
C2ORF71	Белок ресничек фоторецепторов, связывающий внутренний и наружный сегменты фоторецепторов. Проходит посттрансляционную модификацию с присоединением липидов.

система доставки гена hRK (киназный промотор) и AAV должна быть эффективным подходом генотерапии к лечению дегенерации сетчатки у пациентов с синдромом Ашера (Ушера) типа 2D (USH2D). Синдромная форма пигментного ретинита, включающая микрофтальм, фовеошизис и отложение друз на диске зрительного нерва, вызвана мутацией в гене белка MFRP (membrane-type frizzled-related protein). В другом примере AAV-опосредованной ретинальной генной терапии A. Dinculescu и соавт. на мышиной модели дегенерации сетчатки с мутацией в этом гене (rd6 мыши) показали, что AAV8-вектор, экспрессирующий мышиный ген, несомый бета-актиновым промотором цыпленка, при субретинальном введении в срок 2 месяца после рождения на 14-й день приводит к сохранности фоторецепторов [15].

Исследования генно-терапевтического векторного подхода на мышиной модели с доминантным типом пигментного ретинита с мутацией в гене родопсина проведены M. O'Reilly и соавт. [30], N. Chadderton и соавт. [13], A. Palfi и соавт. [31] и S. Millington-Ward и соавт. [27]. H. Mao и соавт. [23] использовали альтернативную методику. Они показали, что субретинальное введение вектора AAV, экспрессирующего нормальный мышиный ген родопсина, у мышей с доминантной мутацией в гене родопсина (P23H) вызывает выраженную защиту фоторецепторов, уменьшая относительное количество мутаций родопсина в палочках.

Таблица 2. Гены, изменения в которых приводят к АД пигментному ретиниту

Ген	Функция гена
PRPF3	Пре-мРНК-сплайсинговый фактор 3, образует связи с белками сплайсосомы (где происходит сплайсинг).
SEMA4A	Трансмембранный семафорин.
SNRNP200	Малый ядерный рибонуклеопротеин.
RHO	Родопсин — главный фоточувствительный пигмент палочек, главный компонент передачи зрительного сигнала.
RDS	Периферин А. Структурный компонент мембран дисков наружных сегментов фоторецепторов.
GUCA1B	Гуанилат-циклаза-активирующий белок 1В, участник передачи зрительного сигнала.
KLHL7	Kelch-like protein 7, функция неизвестна.
RP9	PIM1-киназа-ассоциированный белок, пре-мРНК сплайсинг.
IMPDH1	Один из двух ферментов, влияющих на скорость биосинтеза ГТФ де ново.
TOPORS	Топо 1-связывающий белок, функция пока неизвестна, мутации в нем приводят к ретинопатии.
ROM1	Структурный компонент мембранных дисков наружных сегментов фоторецепторов, который взаимодействует с периферином (ген RDS).
NRL	Фактор транскрипции сетчатки, взаимодействующий с CRX.
RDH12	Ретинол-дегидрогеназа 12, ферментный компонент зрительного цикла.
PRPF8	Пре-мРНК-сплайсинговый фактор 8.
CA4	Карбоангидраза 4
FSCN2	Актин-упаковывающий белок
CRX	Фактор транскрипции фоторецепторов
PRPF31	Пре-мРНК-сплайсинговый фактор 31
RPE65	Retinal pigment epithelium 65 — компонент зрительного цикла, фермент, который влияет на восстановление ретиналя из транс- в 11-цис-форму в пигментном эпителии.

Таблица 3. Локализация активности транскриптов генов, мутации в которых приводят к дистрофиям сетчатки

Морфологическое образование	Гены, действующие на уровне приведенного морфологического образования (см. расшифровку названий основных генов в табл. 1 и 2)
Базальная мембрана	USH2A
Пигментный эпителий	RDH12, RGR, LRAT, MERTK, CA4, IRBP, RLBP1, RDH15, RPE65
Наружный сегмент фоторецепторов	RHO, ABCA4, IMPDH1, CNGB1, CNGA3, CNGB3, SAG, RDS, ROM1, PDE6A, PDE6B, GUCA1B, GUCY2D
«Тело» фоторецептора (внутренний сегмент фоторецептора)	EYS, SEMA4A, C2ORF71, TTPA, PR2, RPGR, IDH3B
Ядро фоторецептора	PRPF3, PRPF8, PRPF31, RP9, NR2E3, NRL, CRX, AIPL1, OTX2, RD3, SNRNP200
Отростки (дендриты) фоторецептора	FSCN2, CRB1, SPATA7, CEP290, RP, CERKL, RPGRIP1, LCA5, CDHR1

В модели RP10 АД пигментного ретинита показано, что одновременное удаление нормального и доминантного мутантного транскриптов дает терапевтический эффект. Эта форма заболевания вызывается доминантными мутациями в гене инозин-монофосфат-дегидрогеназы (IMPDH1). У человека болезнь имеет раннее начало, во второй декаде жизни значительно ухудшается зрение. В настоящее время считают, что патологической основой болезни является агрегация мутантного IMPDH1-белка [6]. С другой стороны, мыши с точечной мутацией в гене IMPDH1 показывают гораздо более медленное развитие дегенерации сетчатки и даже в возрасте одного года (эквивалент конца среднего возраста у людей) сохраняют большую часть своего наружного ядерного слоя и функции сетчатки [6]. L. Tam и соавт. [41] показали, что субретинальное введение мышам вируса AAV, экспрессирующего короткоцепочечную РНК, направленную на мутантный человеческий ген IMPDH1, вместе с эквивалентным эндогенным мышиным транскриптом существенно снижает прогрессирование заболевания.

Синдром Ашера (Ушера). F. Gibson и соавт. показали вовлеченность мутации в гене миозин 7А (MYO7A) в развитие АР заболевания, приводящего к дисфункции вестибулярного аппарата на Shaker 1 мышах [18]. Параллельно с этим D. Weil и соавт. обнаружили мутацию в этом же гене у людей с синдромом Ашера типа 1В [45]. Это аутосомно-рецессивное заболевание проявляется в виде прогрессирующего

снижения слуха и пигментного ретинита. T. Hashimoto и соавт. показали, что лентивирусные векторы могут нести в себе кДНК, достаточно большую для кодирования миозина 12А, и выявили сохранность сетчатки у мышей с отсутствующим геном MYO7A [19]. Фаза 1/2 клинического испытания зарегистрирована в Великобритании (Clinicatrials.gov NCT01505062), где применяется препарат UshStat (компания «Оксфорд Биомедика»). Препарат представляет собой лентивектор, несущий в себе миозин 7-ген.

Болезнь Штаргардта. Эта же компания зарегистрировала еще одно клиническое испытание для изучения препарата StarGen (это лентивирусный вектор, экспрессирующий ABCA4-ген) при лечении макулярной болезни Штаргардта, довольно редкой АР ретинопатии, приводящей к дистрофии макулы. Главный признак макулодистрофии Штаргардта — прогрессирующее накопление липофусцина в области пигментного эпителия сетчатки, основным компонентом которого является N-ретинилиден-N-ретинил-этаноламин A2E [29]. Болезнь Штаргардта вызвана мутацией в гене ABCA4, что впервые было выявлено R. Allikmets и соавт. [8]. Ген ABCA4 кодирует белок-переносчик, расположенный в наружных сегментах фоторецепторов, помогающий переносить производные витамина А от фоторецепторов к клеткам пигментного эпителия. J. Kong и соавт. затем показали, что лентивирусный вектор, экспрессирующий ген ABCA4 с цитомегаловирусного или родопсинового промотора, при субретинальном введении ABCA4 мышам значительно снижает накопление A2E [22]. Это дает надежду на эффективность данного метода у людей.

Хороидеремия. Это редкое Х-сцепленное рецессивное заболевание, при котором атрофируется хориоидея, что вызвано мутацией в RAB эскорт-белке 1 (REP-1). В этом случае лечение — аденовирусный вектор 2-го серотипа, экспрессирующий REP-1-ген. Клиническое испытание по генному лечению у людей зарегистрировано в Великобритании (Clinicaltrials.gov NCT01461213). Аденовирусный вектор будет применяться в 1/2 фазы испытания.

За последние 10 лет растет число доказательств эффективности замещения генов на животных моделях ретинопатии, что служит основанием для начала клинических испытаний на людях. Чаще всего используют аденовирусные векторы. Например, B. Pawlyk и соавт. сообщили об успехе генно-заместительной терапии на мышиной модели врожденного амавроза Лебера, вызванной нуль-мутацией в гене RPGRIP [36], показав правильную локализацию белка в отростках фоторецепторов и защиту функций фоторецепторов, по данным ЭРГ. В 2010–2012 годах проведены дополнительные исследования эффективности генной терапии при различных формах амавроза Лебера.

Ретиношизис. Данная редкая Х-сцепленная ретинопатия характеризуется потерей центрального зрения, так как появляются кисты в сетчатке. Сетчатка расслаивается по периферии между внутренним и наружным ядерным слоем, отсюда и название заболевания [1–3]. Болезнь вызвана у мужчин нуль-мутацией в гене ретиношизина (RS1), аденовирусный вектор, экспрессирующий кДНК гена RS1, сохраняет экспрессию ретиношизина, сохраняя морфологию и функциональность сетчатки. В 2005 году S. Min и соавт. сообщили об успехе генно-заместительной терапии на мышиной модели ретиношизиса [28]. Успешная генно-заместительная терапия ретиношизиса также была проведена S. Kjellstrom и соавт. на нокаутных мышах с Rs1h на 14-й день после рождения при субретинальном введении AAV2/2-вектора [20]. Показано улучшение структуры и ЭРГ-амплитуд по сравнению с контрольной группой на 14-й месяц. Эти исследования проведены с использованием субретинального пути доставки аденовируса, что вызывает отслойку сетчатки, затем она прилегает снова. T. Park и соавт. предложили интраретинальный способ введения аденовируса, так как он безопаснее при ретиношизисе, когда сетчатка исходно подвержена расслоению. Авторы показали эффективность вектора и при интравитреальном введении [34].

Ахроматопсия. Эффективность генно-заместительной терапии с использованием аденовирусов показал также J. Alexander и соавт. в исследовании, нацеленном на лечении ахроматопсии [7]. Это заболевание — чрезвычайно редкая АР-ретинопатия с распространенностью не более чем 1 на 30 тыс. человек, при которой человек теряет цветное зрение. К ахроматопсии приводят дефекты в 4 разных генах, среди них CNGA3 CNGB3 (альфа- и бета-субъединицы колбочек цГМФ-канала соответственно), GNAT2 (гуанин-нуклеотид-связывающий белок 2) в дополнение к альфа-субъединице колбочковой цГМФ-фосфодиэстеразы (PDE6C). Мутации в этих генах встречаются с разной частотой, в половине случаев заболевания — в гене CNGB3. Исследователи показали сохранность колбочковых ответов ЭРГ и остроты зрения на мышах при ахроматопсии. В последующем исследовании A. Komaromy и соавт. использовали AAV5, экспрессирующий CNGB3-ген, на модели ахроматопсии у собак, и, применяя промотор крас-ного опсина, они смогли показать терапевтический эффект в течение 3 лет после инъекции [21]. По словам авторов, в перспективе есть надежда на успешные клинические испытания колбочко-направленной генной терапии при ахроматопсии и других колбочковых аномалиях. L. Carvalho и соавт. в 2011 году использовали AAV2/8-вектор, экспрессирующий человеческий колбочковый аррестин-движимый CNGB3-ген, субретинально помещаемый нуль-мышам CNGB3 -/-, и показали высокую сохранность функции колбочек [12].Это исследование является примером одного из самых значительных достижений сохранения зрения при ахроматопсии путем генной терапии, о

которых известно на сегодняшний день, с использованием человеческого генного конструкта, который, возможно, будет применим в клинических испытаниях. В дополнение к этому исследованию S. Michalakis и соавт. сообщили о том, что цветное зрение может быть восстановлено у CNGA3 -/- мышей с использованием AAV. В своем исследовании они показали активацию ганглиозных клеток [24].

Синдром Барде — Бидля. Другой хорошо известный, хоть и редкий синдром — Барде – Бидля, который проявляется цилиарной дисфункцией, так же, как и пигментный ретинит, бывает при мутациях в гене RP. Первичный фоточувствительный пигмент палочек, родопсин, не может быть перенесен из внутреннего в наружный сегмент фоторецептора, в результате этого фоторецептор гибнет. При этом при рецессивно наследуемом синдроме наблюдается гипогонадизм, задержка умственного развития, полидактилия, ожирение и заболевание почек. Заболевание генетически весьма гетерогенно. На сегодняшний день известно, что к этому заболеванию приводят мутации в 15 различных генах, в том числе и BBS4. Bbs4 нуль-мыши — встречающееся в природе проявление синдрома Барде — Бидля. D. Simons и соавт. [37] показали, что субретинальное введение AAV5-вектора, экспрессирующего мышиный Bbs4-ген, приводит к нормализации транспорта родопсина и сохранению фоторецепторов. Авторы констатируют результаты: лечение предохраняет фоторецепторы от гибели, улучшает ЭФИ-показатели сетчатки и сохраняет зрительные вызванные поведенческие ответы животных. Полученные данные на млекопитающих позволяют предположить, что BBS-ассоциированная дегенерация сетчатки может быть вылечена и у человека. Следует отметить, что уже зарегистрировано клиническое испытание на пациентах с АР формой болезни. При этом обе копии задействованного гена нефункциональны, и потому применима стратегия генного замещения.

Литература

1. *Захарова Г.Ю., Овейда Д.* Клинические варианты Х-хромосомного ретиношизиса // Патология глазного дна и зрительного нерва. М.: Медицина, 1991. С. 85–90.
2. *Мосин И.М.* Х-сцепленный ювенильный ретиношизис: Обзор лит. // Вестник офтальмологии. 2000. Т. 116, № 4. С. 41–45.
3. *Мосин И.М., Неудахина Е.А., Славинская Н.В. и др.* Полиморфизм клинических проявлений Х-сцепленного врожденного ретиношизиса // Офтальмохирургия. 2009. № 2. С. 20–24.
4. *Эттингоф Р.Н.* Наследственные дегенерации сетчатки и высших животных. Успехи и трудности // Сенсорные системы. 1998. Т.12. N 2. С. 1–18.
5. *Acland G.M., Aguirre G.D., Ray J. et al.* Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness // J. Nat Genet. 2001. V. 28, N 1. P. 92–95.
6. *Aherne A., Kennan A., Kenna P.F. et al.* On the molecular pathology of neurodegeneration in IMPDH1-based retinitis pigmentosa // Hum Mol Genet. 2004. V. 13, N 6. P. 641–650.
7. *Alexander J., Umino Y., Everhart D. et al.* Restoration of cone vision in a mouse model of achromatopsia // Nat. Med. 2007. V. 13, N 6. P. 685–687.
8. *Allikmets R., Shroyer N.F., Singh N. et al.* Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration // Science. 1997. V. 277, N 5333. P. 1805–1807.
9. *Bi A., Cui J., Ma Y.P. et al.* Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration // Neuron. 2006. V. 50, N 1. P. 23–33.
10. *Boye S.E., Boye S.L., Pang J. et al.* Functional and behavioral restoration of vision by gene therapy in the guanylate cyclase-1 (GC1) knockout mouse // PLoS ONE. 2010. V. 5, N 6. P. 11306.
11. *Busskamp V., Duebel J., Balya D. et al.* Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa // Science. 2010. V. 329, N 5990. P. 413–417.
12. *Carvalho L.S., Xu J., Pearson R.A. et al.* Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy // Hum Mol Genet. 2011. V. 20, N 6. P. 3161–3175.
13. *Chadderton N., Millington-Ward S., Palfi A. et al.* Improved retinal function in a mouse model of dominant retinitis pigmentosa following AAV-delivered gene therapy // Mol. Ther. 2009. V. 17, N 4. P. 593–599.
14. *D'Cruz P.M., Yasumura D., Weir J. et al.* Mutation of the receptor tyrosine kinase gene Mertk in the retinal dystrophic RCS rat // Hum Mol Genet. 2000. V. 9, N 4. P. 645–651.
15. *Dinculescu A., Estreicher J., Zenteno J.C. et al.* Gene therapy for Retinitis Pigmentosa caused by MFRP mutations: human phenotype and preliminary proof of concept // Hum Gene Ther. 2012. V. 23, N 4. P. 367–376.
16. *Farrar G.J., Kenna P.F., Humphries P.* On the genetics of retinitis pigmentosa and on mutation-independent approaches to therapeutic intervention // EMBO J. 2002. V. 21, N 5. P. 857–864.
17. *Gal A., Li Y., Thompson D.A. et al.* Mutations in MERTK, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa // Nat Genet. 2000. V. 26, N 3. P. 270–271.
18. *Gibson F., Walsh J., Mburu P. et al.* A type VII myosin encoded by the mouse deafness gene shaker-1 // Nature. 1995. V. 6517, N 374. P. 62–64.
19. *Hashimoto T., Gibbs D., Lillo C. et al.* Lentiviral gene replacement therapy of retinas in a mouse model for Usher syndrome type 1B // Gene Ther. 2007. V. 14, N 7. P. 584–594.
20. *Kjellstrom S., Bush R.A., Zeng Y. et al.* Retinoschisin gene therapy and natural history in the Rs1h-KO mouse: long-term rescue from retinal degeneration // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007. V. 48, N 8. P. 3837–3845.
21. *Komáromy A.M., Alexander J.J., Rowlan J.S. et al.* Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia // Hum Mol Genet 2010 V. 19, N 13. P. 2581–2593. Erratum in: Hum Mol Genet 2011. V. 20, N 24. P. 5024.
22. *Kong J., Kim S.R., Binley K. et al.* Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy // Gene Ther. 2008. V. 15, N 19. P. 1311–1320.
23. *Mao H., James T. Jr., Schwein A. et al.* AAV delivery of wild-type rhodopsin preserves retinal function in a mouse model of autosomal dominant retinitis pigmentosa // Hum Gene Ther. 2011. V. 22, N 5. P. 567–575.
24. *Michalakis S., Mühlfriedel R., Tanimoto N. et al.* Restoration of cone vision in the CNGA3-/- mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function // Mol Ther. 2010. V. 18, N 12. P. 2057–2063.
25. *Mihelec M., Pearson R.A., Robbie S.J. et al.* Long-term preservation of cones and improvement in visual function following gene therapy in a mouse model of Leber congenital amaurosis caused by guanylate cyclase-1 deficiency // Hum Gene Ther. 2011. V. 22, N 10. P. 1179–1190.
26. *Millington-Ward S., Chadderton N., O'Reilly M. et al.* Suppression and replacement gene therapy for autosomal dominant disease in a murine model of dominant retinitis pigmentosa // Mol Ther. 2011. V. 19, N 4. P. 642–649.
27. *Millington-Ward S., O'Neill B., Tuohy G. et al.* Strategems in vitro for gene therapies directed to dominant mutations // Hum Mol Genet. 1997. V. 6, N 9. P. 1415–1426.

28. *Min S.H., Molday L.L., Seeliger M.W. et al.* Prolonged recovery of retinal structure/function after gene therapy in an Rs1h-deficient mouse model of x-linked juvenile retinoschisis // Mol Ther. 2005. V. 12, N 4. P. 644–651.
29. *Moiseyev G., Nikolaeva O., Chen Y. et al.* Inhibition of the visual cycle by A2E through direct interaction with RPE65 and implications in Stargardt disease // Proc Natl Acad Sci. 2010. V. 107, N 41. P. 17551–17556.
30. *O'Reilly M., Palfi A., Chadderton N. et al.* RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo // Am J Hum Genet. 2007. V. 81, N 1. P. 127–135.
31. *Palfi A., Millington-Ward S., Chadderton N. et al.* Adeno-associated virus-mediated rhodopsin replacement provides therapeutic benefit in mice with a targeted disruption of the rhodopsin gene. Gene-Based Medicines Targeting Genetic Defects Directly // Hum Gene Ther. 2010. V. 21, N 3. P. 311–323.
32. *Pang J.J., Boye S.L., Kumar A. et al.* AAV-mediated gene therapy for retinal degeneration in the rd10 mouse containing a recessive PDEbeta mutation // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008. V. 49, N 10. P. 4278–4283.
33. *Pang J.J., Dai X., Boye S.E. et al.* Long-term retinal function and structure rescue using capsid mutant AAV8 vector in the rd10 mouse, a model of recessive retinitis pigmentosa // Mol Ther. 2011. V. 19, N 2. P. 234–242.
34. *Park T.K., Wu Z., Kjellstrom S. et al.* Intravitreal delivery of AAV8 retinoschisin results in cell type-specific gene expression and retinal rescue in the Rs1-KO mouse // Gene Ther. 2009. V. 16, N 7. P. 916–926. Erratum in: Gene Ther. 2009. V. 16, N 7. P. 941.
35. *Pawlyk B.S., Smith A.J., Buch P.K. et al.* Gene replacement therapy rescues photoreceptor degeneration in a murine model of Leber congenital amaurosis lacking RPGRIP // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005. V. 46, N 9. P. 3039–3045.
36. *Pawlyk B.S., Bulgakov O.V., Liu X. et al.* Replacement gene therapy with a human RPGRIP1 sequence slows photoreceptor degeneration in a murine model of Leber congenital amaurosis // Hum Gene Ther. 2010. V. 21, N 8. P. 993–1004.
37. *Simons D.L., Boye S.L., Hauswirth W.W. et al.* Gene therapy prevents photoreceptor death and preserves retinal function in a Bardet-Biedl syndrome mouse model // Proc Natl Acad Sci. 2011. V. 108, N 15. P. 6276–6281.
38. *Smith A.J., Schlichtenbrede F.C., Tschernutter M. et al.* AAV-mediated gene transfer slows photoreceptor loss in the RCS rat model of retinitis pigmentosa. Gene-Based Medicines Targeting Genetic Defects Directly // Mol Ther. 2003. V. 8, N 2. P. 188–195.
39. *Sun X., Pawlyk B., Xu X. et al.* Gene therapy with a promoter targeting both rods and cones rescues retinal degeneration caused by AIPL1 mutations // Gene Ther. 2010. V. 17, N 1. P. 117–131.
40. *Tan M.H., Smith A.J., Pawlyk B. et al.* Gene therapy for retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis caused by defects in AIPL1: effective rescue of mouse models of partial and complete Aipl1 deficiency using AAV2/2 and AAV2/8 vectors // Hum Mol Genet. 2009. V. 18, N 12. P. 2099–2114. Erratum in: Hum Mol Genet. 2010. V. 19, N 4. P. 735.
41. *Tam L.C., Kiang A.S., Kennan A. et al.* Therapeutic benefit derived from RNAi-mediated ablation of IMPDH1 transcripts in a murine model of autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP10) // Hum Mol Genet. 2008. V. 17, N 14. P. 2084–2100.
42. *Tomita H., Sugano E., Fukazawa Y. et al.* Visual properties of transgenic rats harboring the channelrhodopsin-2 gene regulated by the thy-1.2 promoter // PLoS ONE. 2009. V. 4, N 11. P. e7679.
43. *Tomita H., Sugano E., Isago H. et al.* Channel rhodopsin- 2 gene transduced into retinal ganglion cells restores functional vision in genetically blind rats // Exp Eye Res. 2010. V. 90, N 3. P. 429–436.
44. *Tschernutter M., Schlichtenbrede F.C., Howe S. et al.* Long-term preservation of retinal function in the RCS rat model of retinitis pigmentosa following lentivirus-mediated gene therapy. Gene Ther. 2005. V. 12, N 8. P. 694–701.
45. *Weil D., Blanchard S., Kaplan J. et al.* Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B // Nature. 1995. V. 374, N 6517. P. 60–61.
46. *Zou J., Luo L., Shen Z. et al.* Whirlin replacement restores the formation of the USH2 protein complex in whirlin knockout photoreceptors // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011. V. 52, N 5. P. 2343–2351.

Modern Approaches to Gene Therapy of Retinal Dystrophies

M.E. Ivanova[1,2], M.V. Tikhonovich[2], I.V. Zolnikova[3]

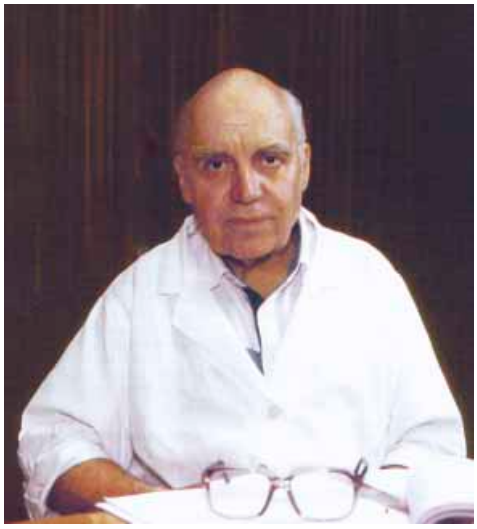
[1] *Scientific Center of Neurology, RAMS*
[2] *Faculty of Basic Medicine, Lomonosov Moscow State University*
[3] *Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia*
oftalmik@gmail.com

The paper reviews the main genes of the visual cycle and intercellular interaction, whose mutations bring about several types of retinal dystrophies. The functions of gene transcripts are discussed, which facilitates the understanding of the pathogenesis of retinal dystrophies. We review the recent studies targeted at pathogenetically validated gene-engineering treatment of such conditions as Leber congenital amaurosis, retinitis pigmentosa, Bardet-Biedl syndrome, Usher syndrome, Stargardt disease, choroideremia, X-linked retinoschisis and achromatopsia using adenoviral or lentiviral vectors or lyposomes. Information on registered clinical trials and their outcomes provides the doctors with better opportunities to inform their patients on ongoing clinical research and the availability of new treatment techniques.

Key words: retinal dystrophy, genetic treatment, adenovirus therapy, bioengineering, Leber congenital amaurosis, retinitis pigmentosa.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 4:103–110

К 85-летию
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА АНДРЕЕВИЧА ЯКОВЛЕВА (1928–2005)



28 ноября 2013 года исполнилось 85 лет со дня рождения ***Александра Андреевича ЯКОВЛЕВА-БУДНИКОВА*** – известного ученого в области патофизиологии глаза, в течение 22 лет возглавлявшего лабораторию клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Александр Андреевич Яковлев-Будников родился в 1928 г. в г. Саратове. Его отец был врачом-терапевтом, мать – агрономом. Детство и юность прошли в г. Астрахани, где в 1946 г. он поступил в Астраханский государственный медицинский институт. Интерес к изучению офтальмологии у Александра Андреевича во многом был обусловлен его знакомством с трудом академика М.И. Авербаха «Офтальмологические очерки». За время обучения на кафедре глазных болезней на пятом и шестом курсах А.А. Яковлев выполнил две научные работы: «О ценности офтальмологических данных при гипертонической болезни» и «Лечение больных трахомой синтомицином». После окончания с отличием института в 1952 г. Александр Андреевич был направлен в Семипалатинскую область Казахской ССР, где работал врачом-окулистом областной больницы в течение 3 лет. За это время он дважды подавал заявление на конкурс в клиническую ординатуру НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, но не был утвержден Минздравом из-за отсутствия стажа практической работы.

Основная врачебная и научная деятельность Александра Андреевича связана с НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. В аспирантуру Института он поступил в 1955 г., а в 1957 г. был командирован для борьбы с трахомой в Марийскую АССР. Александр Андреевич работал в Волжской районной больнице, участковых больницах, в поликлинике и трахоматозных пунктах, где проводил операции на веках, конъюнктиве, слезных органах, выполнял иридэктомию, экстракцию катаракты, лечил больных с осложненными формами трахомы, читал лекции.

В аспирантуре в течение 1955–1958 гг. Александр Андреевич под руководством А.В. Рославцева подготовил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Влияние кислорода на световую чувствительность больных глаукомой», которую защитил в Горьковском мединституте в 1961 г.

После окончания аспирантуры Александр Андреевич работал младшим (1958), а затем старшим (1963) научным сотрудником, сначала в глаукомном отделении, а с 1966 г. – в лаборатории патологической физиологии глаза Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Долгое время был членом фармакологического комитета Министерства здравоохранения СССР. Сочетая качества опытного

экспериментатора и клинициста, А.А. Яковлев разрабатывал актуальную проблему изучения патогенеза первичной глаукомы и повышения эффективности медикаментозной терапии этого заболевания. Его научные труды посвящены фундаментальным вопросам физиологии глаза, комплексному лечению глаукомы, в том числе применению новых отечественных препаратов холиномиметического действия (миотиков), разработке пролонгированных форм пилокарпина для местного применения.

В 1971 г. в Горьковском мединституте А.А. Яковлев защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Полярография глаза» (научные консультанты – А.Я. Бунин, М.Я. Фрадкин). При работе над диссертацией метод полярографии был адаптирован для прижизненного исследования оксигенации в тканях глаза в условиях хронического эксперимента. Для этого в соавторстве с В.И. Морозовым им была разработана операция вживления электродов в роговицу, переднюю камеру, цилиарное тело, хрусталик и стекловидное тело, что давало новые возможности для исследования окислительно-восстановительных процессов под действием различных физиологических факторов и фармакологических средств, используемых для лечения глаукомы. Результаты работы обосновали клиническое применение глазных капель таурина, около 40 лет успешно конкурирующих с зарубежными противокатарактальными препаратами.

В отделении патофизиологии глаза А.А. Яковлев изучал действия веществ, влияющих на окислительные и метаболические процессы в тканях глаза, гемодинамику глаза и внутриглазное давление. Опыт экспериментального и клинического исследования микрососудов различных отделов глаза был использован в монографии «Микроциркуляция глаза», вышедшей в соавторстве с А.Я. Буниным и А.А. Кацнельсоном в 1981 г. В 1982 г. А.А. Яковлев вместе с сотрудником Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца В.И. Морозовым издают справочник для врачей «Фармакотерапия глазных болезней», ставший настольной книгой нескольких поколений офтальмологов. В 2009 г. вышло 6-е переработанное и дополненное издание, общий тираж всех изданий составил 230 тысяч экземпляров.

С апреля 1983 г. по апрель 2005 г. А.А. Яковлев возглавлял лабораторию клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова. Вместе с известными учеными – сотрудниками лаборатории (А.М. Шамшиновой, М.В. Зуевой, Г.И. Немцеевым) Александр Андреевич занимался проблемами диагностики заболеваний сетчатки и зрительного пути с использованием психофизических и электрофизиологических методов исследования, внес значительный вклад в разработку и внедрение в практику офтальмологии новых методов функциональной диагностики. Значительное количество научных работ А.А. Яковлева связано с вопросами нейроофтальмологии и посвящено патофизиологии, дифференциальной и топической диагностике заболеваний зрительного пути.

В 2010 г. опубликована книга «Заболевания зрительного пути. Клиника. Диагностика. Лечение», написанная в соавторстве с В.И. Морозовым, в которой впервые удалось объединить клиническую офтальмологию и нейроофтальмологию. Монография хорошо иллюстрирована, содержит подробные сведения об анатомии, эмбриологии, методах исследования и заболеваниях зрительного пути, а также концепцию гематоофтальмического барьера в норме и патологии, отражающую научный и клинический опыт авторов.

Профессор А.А. Яковлев является автором более 200 научных трудов и изобретений, ему было присвоено почетное звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации». Сотрудники и ученики профессора А.А. Яковлева, а также коллеги помнят этого замечательного ученого и прекрасного человека.

Научно-клиническое наследие профессора А.А. Яковлева востребовано и сегодня, а современные успехи клинической физиологии зрения во многом основаны на его фундаментальных трудах.

Морозов В.И., доктор медицинских наук,
Кривошеев А.А., кандидат медицинских наук,
Зуева М.В., профессор, доктор биологических наук