



Клиническая офтальмология

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА:

Заболевания переднего отдела глаза

К 95-летию со дня рождения академика А.П. Нестерова 65

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз.
Особенности терапевтического подхода**
Е.А. Егоров 66

**Комплексный подход к профилактике и лечению
прогрессирующей миопии у школьников**
Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян, М.В. Максимова 70

**Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости
у здоровых людей и больных с асептической язвой
роговицы различной этиологии**
И.В. Бржеская, Е.Е. Сомов 77

**Сравнительная оценка качества жизни пациентов
после факэмульсификации катаракты, осложненной нарушением
капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации
заднекамерной интраокулярной линзы**
А.А. Кожухов, Д.О. Капранов 81

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Ведение пациентов с синдромом «сухого глаза»
при системных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях**
Г.М. Чернакова, Е.А. Клещева 85

**Диабетические микроангиопатии:
механизмы развития, подходы к терапии**
Е.В. Бирюкова, М.В. Шинкин 91

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Местное применение гепарина при коррекции
повреждений глазной поверхности**
В.Д. Ярцев 97

**Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов
на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими
и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами**
А.В. Куроедов, М.А. Захарова, О.В. Гапонько, В.В. Гордничий 102

**Практическое применение нутрицевтика
при возрастной макулярной дегенерации**
Т.Г. Каменских, И.О. Колбенин, Е.В. Веселова, Ю.С. Батищева 107

ISSN 2311-7729



СКОРО В НОВОЙ УПАКОВКЕ!

MultiVita

ATLANTIC
GRUPA

МАКУЛИН



Компоненты, входящие в состав, способствуют:

- улучшению функционального состояния сетчатки
- защите фоторецепторов и хрусталика от окислительного стресса
- укреплению стенок капилляров

Которые развиваются при следующих состояниях:

- компьютерном зрительном синдроме
- при наличии профессиональных вредностей по яркому свету
- при длительной зрительной нагрузке

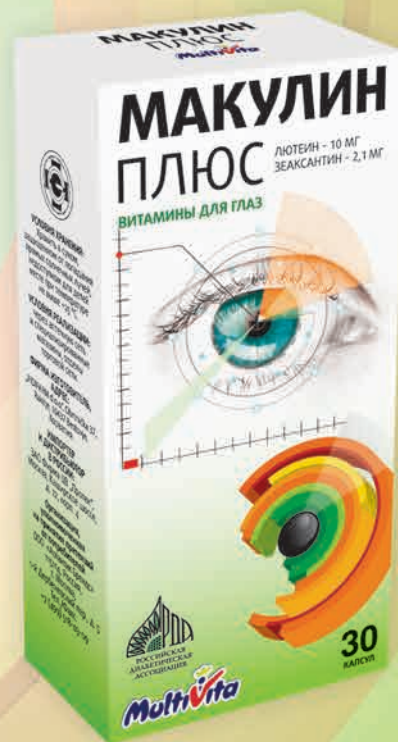
МАКУЛИН ПЛЮС

Компоненты, входящие в состав, способствуют:

- снижению выраженности дистрофических изменений сетчатки и хрусталика
- нормализации обменных процессов в тканях глаза на фоне сахарного диабета

Которые развиваются при следующих состояниях:

- возрастной макулярной дегенерации
- диабетической ретинопатии
- катарактах
- злокачественном течении миопии
- оперативных вмешательствах или травмах органа зрения



Рекомендован МОО Российской Диабетической Ассоциацией для ведения здорового образа жизни и для питания потребителей с сахарным диабетом

Удобный режим приема Макулина и Макулина плюс – 1 капсула 1 раз в сутки обеспечивает высокий комплаенс пациента.

Полную информацию Вы можете получить в справочнике Видаль, а также на сайте: www.makulinplus.ru.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ.
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ООО «Атлантик брендс», 115114, Москва, 1-й Дербеневский переулок, д. 5, тел. +7 (499) 518 03 09. Продукты прошли добровольную сертификацию.

К 95-летию со дня рождения академика А.П. Нестерова



20 июня 1923 г. в г. Бузулуке Оренбургской области родился великий советский и российский офтальмолог Аркадий Павлович Нестеров. Основатель и первый главный редактор журнала «Клиническая офтальмология» прожил яркую жизнь солдата, врача, ученого. Аркадий Павлович участвовал в Великой Отечественной войне, в том числе и в боях на Сталинградском фронте.

Студент, аспирант, ассистент кафедры глазных болезней Куйбышевского государственного медицинского института. Аркадий Павлович в 1956 г. блестяще защитил кандидатскую диссертацию, посвященную операции пересадки роговицы глаза, а в 1964 г. под руководством члена-корреспондента АМН СССР профессора Т.Н. Ерошевского — докторскую диссертацию «Гидродинамика глаза и методы ее исследования». С тех пор его научная деятельность была неразрывно связана с проблемой глаукомы.

С 1964 г. он возглавлял кафедру глазных болезней Казанского государственного медицинского института им. С.В. Курашова, а с 1974 г. — кафедру глазных болезней лечебного факультета 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (в последующем — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова), а с 1976 г. являлся руководителем проблемной научно-исследовательской лаборатории «Микрохирургия глаза». Вехи творческого пути большого ученого и научного исследователя А.П. Нестерова — профессор (1965 г.), член-корреспондент АМН СССР (1978 г.), академик РАМН (1993 г.).

Аркадий Павлович известен в нашей стране и в мире как клиницист-офтальмолог и ученый. Им опубликованы 320 научных работ, в том числе 14 монографий и книг (5 из них — за рубежом), 306 статей (45 из них — за рубежом), он соавтор учебника по глазным болезням для медицинских вузов (три издания), а также 42 изобретений (присвоено звание «Почетный изобретатель СССР»). В 1985 г. Государственным комитетом по делам открытий и изобретений СССР зарегистрировано открытие А.П. Нестерова (№ 281) «Явления функциональной (обратимой) блокады склерального синуса глаза человека — эффект Нестерова».

Аркадий Павлович является основателем нового направления, которое легло в основу изучения патогенеза, диагностики и лечения глаукомы. Он разработал теорию патогенеза, классификацию глаукомы. Им разработана и успешно реализована идея управляемого воспаления для лечения ишемических и гипоксических состояний внутренних структур глаза.

За научные исследования в области патогенеза, диагностики и лечения глаукомы в 1969 г. А.П. Нестерову была присуждена премия Академии медицинских наук СССР им. академика М.И. Авербаха, в 1975 г. — Государственная премия СССР, в 1992 г. — премия (диплом) им. Н.И. Пирогова РАМН, в 2000 г. — премия Правительства РФ за разработку и внедрение медицинского микрохирургического инструментария, в 2002 г. — премия РАМН им. Т.И. Ерошевского за лучшую монографию в области медицинской геронтологии. Разработанные им новые приборы, микрохирургические инструменты, операции нашли широкое клиническое применение.

Аркадий Павлович подготовил целую плеяду ученых-офтальмологов — 42 кандидата и 20 докторов медицинских наук. Его ученики возглавляли или возглавляют кафедры офтальмологии в Москве (3 кафедры), Орле, Казани, Екатеринбурге, Перми, Омске, Благовещенске, Хабаровске, Владивостоке, Душанбе и других городах.

Аркадий Павлович Нестеров активно участвовал в общественной жизни. Он являлся заместителем академика — секретаря отделения клинической медицины РАМН, консультантом Медицинского центра Управления делами Президента РФ, руководителем Всероссийского и Московского глаукомных центров, экспертом Совета по присуждению государственных и правительственных премий (медицина, здравоохранение), создателем и президентом Российского глаукомного общества, Межрегиональной ассоциации врачей-офтальмологов РФ и старшим членом Международного глаукомного общества при Международном конгрессе офтальмологов.

Аркадий Павлович Нестеров награжден орденами Отечественной войны II степени и Трудового Красного Знамени, орденом Славы (Азербайджан).

Светлая память о любимом учителе и наставнике Аркадии Павловиче Нестерове останется в наших сердцах и делах.

Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода

Е.А. Егоров

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Растущая распространенность синдрома «сухого глаза» (ССГ) у пациентов молодого возраста связана в том числе с увеличением доступности контактной коррекции зрения. При многолетнем ношении контактных линз (КЛ) признаки ССГ выявляются в 100% случаев. Чтобы предотвратить появление симптомов ССГ, требуется детальное понимание особенностей воздействия КЛ на поверхность роговицы. В статье освещены механизмы развития ССГ при ношении КЛ и способы их коррекции. Назначение слезозаменителей в определенном сочетании и подбор схемы лечения для конкретного пациента могут предотвратить развитие ССГ и купировать уже имеющиеся нарушения слезной пленки и глазной поверхности. В статье обсуждаются как возможности увлажнения поверхности глаза и корректирующее воздействие на структуру слезной пленки, так и особенности переносимости различных препаратов искусственной слезы в зависимости от физико-химического состава. Приведены данные клинических исследований, подтверждающих эффективность включения глазных капель инновационного состава на основе катионной эмульсии в схему лечения ССГ. Отдельное внимание уделено препаратам гиалуроновой кислоты (ГК), зависимости увлажняющего эффекта от молекулярной массы ГК. Благодаря сбалансированному составу вышеописанных средств, их гипотоничности, отсутствию консерванта отмечается выраженный увлажняющий, протективный эффект, снижается риск повреждения клеток эпителия глазной поверхности и тканей глаза, предотвращается развитие заболеваний глазной поверхности и повышается приверженность пациентов к контактной коррекции.

Ключевые слова: контактные линзы, контактная коррекция, нарушения липидного слоя слезы, осмопротекция, наноэмульсия.

Для цитирования: Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:66–69.

ABSTRACT

Dry eye syndrome, associated with the wearing of contact lenses. Features of the therapeutic approach

Egorov E.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The growing prevalence of the «dry eye» syndrome (DES) in young patients is associated, among other things, with an increase in the availability of contact vision correction. For many years of wearing contact lenses (CL), signs of DES are detected in 100% of cases. To prevent the emergence of DES symptoms, a detailed understanding of the effects of CL on the surface of the cornea is required. The article deals with the mechanisms of the development of DES in the patients wearing CL and the ways of their correction. The appointment of a certain combination of artificial tears and the selection of an individual treatment regimen for the patient can prevent the development of DES and suppress the already existing disorders of the tear film and the ocular surface. The article also discusses the possibility of moistening the eye surface and the corrective effect on the structure of the tear film, as well as the peculiarities of tolerance of various artificial tear preparations depending on their physicochemical composition. The data of clinical studies confirming the effectiveness of the inclusion of innovative eye drops, based on cationic emulsion, in the treatment regimen of DES are presented. Special attention is paid to hyaluronic acid (HA) preparations, the dependence of the moisturizing effect on the HA molecular weight. The balanced composition of these innovative eye drops, their hypotonicity, absence of a preserving agent provides a pronounced moisturizing protective effect, reduces the risk of damage to the cells of the epithelium of the ocular surface and eye tissues, prevents the development of eye surface diseases and increases the adherence of patients to contact correction.

Key words: contact lenses, contact correction, tear lipid layer disorders, osmoprotection, nanoemulsion.

For citation: Egorov E.A. Dry eye syndrome, associated with the wearing of contact lenses. Features of the therapeutic approach. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:66–69.

Синдром «сухого глаза» (ССГ) в последние годы приобретает все большую практическую значимость. У большинства больных это заболевание проявляется относительно невыраженными объективными признаками, но в ряде случаев ксеротический процесс сопровож-

дается осложнениями со стороны роговицы, которые угрожают не только нарушениями зрительных функций, но и риском потери глазного яблока. На приеме у офтальмолога ССГ выявляется практически у каждого второго пациента, при этом общая распространенность ССГ в России

у пациентов в возрасте до 40 лет составляет 12%, у пациентов старше 50 лет — более 67% [1–3].

Растущая распространенность ССГ у пациентов молодого возраста связана в том числе с увеличением доступности контактной коррекции зрения. Длительное ношение контактных линз (КЛ) сопровождается появлением симптомов дискомфорта, жжения, чувства «инородного тела» и «сухости» глаз. Периодически пациенты могут предъявлять жалобы на «затуманивание» зрения, повышенную утомляемость глаз.

При длительном, многолетнем ношении КЛ признаки ССГ выявляются в 100% случаев [1]. Для того чтобы предотвратить появление симптомов ССГ, требуется детальное понимание механизмов воздействия КЛ на поверхность роговицы.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ССГ ПРИ НОШЕНИИ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ

В качестве основных факторов, способствующих развитию ССГ при ношении КЛ, выделяют механическое, гипоксическое и токсико-аллергическое воздействие. Находясь в непосредственном контакте с роговицей, КЛ механически воздействуют на эпителий роговицы и слезную пленку (СП). Степень негативного воздействия КЛ на структуры глаза зависит от материала, дизайна, особенностей посадки линзы. КЛ способствует гипоксическому состоянию тканей глаза, разделяя СП на пред- и подлинзовую, истончая липидный и муциновый слои, усиливая испарение водного слоя и нарушая метаболическую функцию слезы [4–6]. Раздражающее действие КЛ на глазную поверхность приводит к усилению воспалительных и протективных реакций клеток, кератинизации и изменениям нормального состояния конъюнктивального эпителия. Возникает эпителиопатия с изменением внутриклеточных структур эпителиоцитов, результатом которых являются отек клеток, нарушение межклеточных контактов, секреции трансмембранных муцинов клетками эпителия. При длительном ношении КЛ меняется состав прекорнеальной СП, появляются признаки анаэробного гликолиза, снижается содержание белка, увеличивается содержание продуктов распада, pH смещается в кислую сторону [7, 8]. Цепь данных изменений негативно влияет на формирование бокаловидных клеток, непосредственно участвующих в продукции муцина слезы, а также мейбомиевых желез, вырабатывающих липидный компонент СП. По наблюдениям R. Arita et al. (2009), состояние мейбомиевых желез при длительном ношении КЛ у пациентов среднего возраста 31,8 года соответствовало таковому у 60–69-летних людей без ношения КЛ [9].

Также важным фактором, способствующим усилению патологических изменений в эпителии роговицы при ношении КЛ, является присутствие активных консервирующих и очищающих веществ в средствах ухода за КЛ [10–12].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ССГ У НОСИТЕЛЕЙ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ

С учетом того факта, что у части пациентов появление признаков ССГ приводит к отказу от ношения КЛ, наиболее обоснованным является профилактическое назначение слезозаместительной терапии для предупреждения негативного воздействия КЛ на ткани глаза [13, 14]. Подбор слезозаместительной терапии должен быть комплексным, осуществляться с учетом индивидуальных особенностей пациента, длительности ношения КЛ, состояния СП и по-

верхности глаза. Профилактическое назначение слезозаместителей с наибольшей вероятностью позволит сохранить нормальный баланс слезообмена, и даже при длительном стаже ношения КЛ возможны коррекция изменений глазной поверхности и купирование симптомов ССГ [1].

Назначение слезозаместителей у носителей КЛ преследует следующие цели:

- снижение риска развития гипоксических осложнений за счет уменьшения степени дегидратации КЛ, увеличения ее подвижности, улучшения обмена слезы в подлинзовом пространстве и питания роговицы;
- снижение риска инфекционно-аллергических осложнений за счет повышения стабильности прекорнеальной СП и улучшения состояния эпителиальных клеток;
- коррекция нейрорефлекторной регуляции слезопродукции за счет уменьшения механического воздействия на эпителий и раздражающего действия на нервные окончания тканей.

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ

При ношении КЛ важным патогенетическим механизмом следует считать нарушение функции мейбомиевых желез (дисфункция мейбомиевых желез — ДМЖ) и, как следствие, снижение секреции липидов. Это происходит как за счет облитерации протоков желез, так и в результате закупорки устьев мейбомиевых желез слущивающимися клетками эпителия на фоне имеющегося хронического воспаления окружающих тканей.

В результате этих изменений нарушается структура липидного слоя СП. При данном состоянии вначале субклинические, а затем и клинические симптомы ССГ развиваются прежде всего за счет увеличения испаряемости слезы [15].

В случае такого механизма возникновения ССГ типично появление у пациента жалоб на «сухость», утомляемость глаз, ощущение жжения и покраснение глаз, продолжающихся в течение всего дня, что требует подбора слезозаместителя с выраженным увлажняющим действием и прицельным влиянием на липидный слой СП для первичной коррекции базового нарушения слезообмена. Глазные капли *Катионорм* разработаны для восполнения липидного слоя и представляют собой катионную эмульсию типа «масло в воде» на основе технологии Novasorb®. Однако, в отличие от других эмульсий, где частицы неполярной жидкости (масла) распределены в полярной среде (воде), наноэмульсия, созданная по технологии Novasorb®, содержит полярные положительно заряженные частицы с масляным ядром, в котором могут быть растворены другие активные ингредиенты. При этом на поверхности глаза положительно заряженные частицы эмульсии Novasorb® взаимодействуют с отрицательно заряженными боковыми цепочками муцинов и мембранами эпителия роговицы и конъюнктивы. Эти биоадгезивные свойства позволяют увеличить продолжительность времени контакта препарата с поверхностью глаза [16]. Таким образом, Novasorb® улучшает распределение увлажняющего раствора по поверхности глаза, пролонгирует время контакта с поверхностью глаза, снижает необходимость частых инстилляций. Катионорм характеризуется низкой вязкостью (кинематическая вязкость составляет 1,1 м²/с), схожим с естественной слезой поверхностным натяжением, pH (до 7,5) и гипотоничностью (150–220 мОсм/л). Низкая осмолярность наноэмульсии позволяет компенсировать гиперосмолярное состояние

слезы, которое возникает при ССГ за счет изменения качественного и количественного состава СП. Катионорм легко распределяется по поверхности глаза, не вызывая «затуманивания» зрения, образует стабильное увлажняющее покрытие на поверхности глаза. За счет сходства физико-химических характеристик с естественной слезой хорошо переносится, не вызывает дискомфорта при закапывании [17]. В состав Катионорма также входят минеральные масла, глицерин, тилоксапол, полоксамер 188, трис гидрохлорид, трометамин и катионное соединение цеталкония хлорид. Цеталкония хлорид, связываясь с липидами эмульсии, обеспечивает создание положительного заряда на поверхности липидных наночастиц. Несмотря на то, что цеталкония хлорид — это четвертичное аммониевое соединение, в составе Катионорма он не является консервантом и не проявляет цитотоксичности [17]. Объясняется это тем, что концентрация цеталкония хлорида в препарате очень низкая, и он прочно связан с липидами эмульсии, отсутствуя в свободном виде в ее водной фазе. Катионорм также содержит сурфактанты, необходимые для стабилизации наночастичек эмульсии, и осмотический агент (глицерин), который необходим для коррекции осмотического равновесия слезы, нарушенного при ССГ.

Благодаря своим свойствам Катионорм восстанавливает все три слоя СП. Он восполняет липидный и водный слои, стабилизирует СП, обеспечивая достаточное увлажнение, а также оказывая осмокорректирующее и осмопротективное действие, тем самым защищая клетки поверхности глаза. За счет электростатической биоадгезии к поверхности глаза Катионорм способствует восстановлению муцинового слоя. Благодаря всему вышеперечисленному Катионорм способствует устранению или облегчению симптомов сухости глаз у пациентов с изменениями липидного слоя СП (выраженные симптомы сухости глаз, в т. ч. даже с утра) у людей, как правило, со значительным стажем ношения КЛ. Преимуществом Катионорма является возможность его закапывания непосредственно на КЛ.

Основные исследования эффективности Катионорма при ССГ подтвердили его способность стабилизировать СП, оказывать увлажняющее и осмокорректирующее действие, способствовать снижению воспаления и увеличивать скорость эпителизации. В исследовании M. Amrane et al. (2012) изучалось влияние Катионорма на время разрыва слезной пленки (ВРСП) у пациентов с ДМЖ [18]. Катионорм увеличивал ВРСП у пациентов с ДМЖ в 4 раза по сравнению с полимерным слезозаменителем, подтвердив клиническую эффективность у этой группы пациентов.

Также выявлено положительное влияние Катионорма на слезопродукцию [19]. Проводилась оценка динамики теста Ширмера у пациентов с ССГ на фоне терапии. Катионорм существенно увеличивал показатели теста Ширмера по сравнению с полимерным слезозаменителем (поливиниловый спирт + повидон). Одной из причин может быть улучшение на фоне лечения функций бокаловидных клеток конъюнктивы и дополнительных слезных желез.

Оценка влияния Катионорма на регенерацию эпителия конъюнктивы проводилась в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании. В группах сравнения пациенты получали инстилляции полимерных слезозаменителей. Состояние эпителия оценивалось по выраженности окрашивания лиссаминовым зеленым [20]. Исследование показало, что Катионорм достоверно эф-

фективнее способствовал восстановлению эпителия конъюнктивы по сравнению с препаратами сравнения в течение 1 мес. терапии.

КОРРЕКЦИЯ ВОДНОГО КОМПОНЕНТА СЛЕЗНОЙ ПЛЕНКИ

После коррекции недостаточности липидного компонента слезы на первый план выходит потребность в увлажнении и быстром купировании симптомов ССГ после длительной зрительной нагрузки. Восполнение водного компонента слезы является одним из основных направлений медикаментозной терапии пациентов с ССГ. В качестве базовых средств назначают слезозаменители с гиалуроновой кислотой (ГК). ГК — естественный компонент слезы и тканей глаза, присутствует в роговице человека и влияет на физиологические процессы ее гидратации. По данным исследований, увлажняющие свойства ГК зависят от вязкости, которая определяется как концентрацией ГК в составе слезозаменителя, так и ее молекулярным весом. Чем выше молекулярный вес ГК, тем лучше формируется непрерывная увлажняющая пленка. Таким образом, при одинаковой концентрации ГК в растворе большая вязкость будет наблюдаться при включении в его состав длинноцепочечной ГК с большей молекулярной массой [21]. Офтальмологический раствор *Окутиарз*[®] содержит ГК в концентрации 0,15%, но выраженная способность к увлажнению обеспечивается ее высокой молекулярной массой — 3,5–3,7 МДа. Для сравнения: большинство слезозаменителей со сходным составом включают гиалуронат натрия с молекулярной массой 0,4–2,2 МДа. Это важная характеристика офтальмологического раствора, включающего ГК, т. к. молекулярная масса ГК определяет способность увлажнять и защищать роговицу и конъюнктиву и влияет на реологические свойства препарата [22, 23]. *Окутиарз*[®] способствует поддержанию увлажнения глазной поверхности в течение всего дня, быстро облегчая симптомы ССГ за счет выраженного слезозаменительного действия, и обладает хорошей переносимостью из-за отсутствия консерванта в его составе, низкой вязкости и наличия натурального увлажняющего компонента ГК. *Окутиарз*[®] может быть показан людям с недостаточностью водного слоя СП (например, с эпизодическими жалобами на сухость глаз, возникающими ближе к концу дня) или носителям КЛ с небольшим стажем ношения, в случаях, когда липидный слой еще не изменен.

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ НОЧНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ

В ситуации, когда пациенту требуется снятие симптомов ССГ, возникающих вечером, или при ухудшении состояния после ночного сна возможно назначение дополнительного слезозаменительного средства с высокой концентрацией активного компонента. Полимерные слезозаменители обладают способностью увеличивать вязкость слезы, толщину муцинового и водного слоев СП, образуя защитную пленку на поверхности глаза. *Офтагель*[®] представляет собой глазной гель, основной компонент которого — карбомер в концентрации 0,25%. Карбомер — высокомолекулярный карбоксиминилполимер (полиакрилат), полимерные цепи которого взаимодействуют с муцином. Карбомер также включает ионизированные участки, которые удерживают воду вокруг молекулы за счет электростатических сил. Кроме биоадгезивных свойств, карбомер может влиять на вяз-

кость СП. К положительным особенностям карбомера можно отнести его способность пролонгировать всасываемость других лекарственных средств при одновременном закапывании с раствором карбомера [24]. Кроме того, в Офтагеле содержится поливиниловый спирт, который дополняет увлажняющий эффект препарата. Офтагель® может применяться для пролонгированного, в т. ч. ночного, увлажнения (после снятия КЛ), он также может быть полезен людям, имеющим возможность применять увлажняющий препарат лишь 1 р./сут (к примеру, на ночь).

Заключение

Согласно отечественным рекомендациям по подбору тактики лечения ССГ у носителей КЛ [1], рекомендуется назначение слезозаменителей низкой вязкости 2–3 р./сут в комбинации с препаратами высокой вязкости (гелевыми), назначаемыми на ночь и за 20 мин до надевания КЛ для максимально длительного эффекта и купирования симптомов ССГ. Выбор препарата во многом зависит от типа нарушения состава СП и от выраженности симптомов (в случае, если время на диагностику и выявление стадии ССГ ограничено). В случае имеющихся признаков ДМЖ на первый план выходит недостаточность липидного компонента слезы, и лечение следует начать с назначения офтальмологического средства низкой вязкости, сочетающего увлажняющие и липидозаместительные свойства. В качестве дополнительной терапии показаны инстилляционные препараты ГК низкой и высокой вязкости по рекомендуемой выше схеме.

Таким образом, следует использовать все имеющиеся возможности воздействия на звенья патогенеза и типы нарушения структуры и состава СП при ССГ у носителей КЛ. Слезозаместительные средства с различным спектром действия, физическими свойствами, сходными с естественной слезой, и различной комбинацией активных компонентов в зависимости от желаемого корректирующего эффекта позволяют наиболее полно и на длительный срок купировать симптомы ССГ при ношении КЛ, предотвратить развитие осложнений и обеспечить сочетание эффективности и безопасности контактной коррекции.

Литература/References

1. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 464 [Brzheskij V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye syndrome and diseases of the eye surface: clinical course, diagnostics, treatment. M.: GEOTAR-Media, 2016: 464 (in Russ.)].
2. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» у людей молодого возраста: нерешенная проблема современности. Современная оптометрия. 2007; 2(2):38–43 [Brzheskij V.V. Dry eye syndrome in young people: unsolved problem of the modern time. Modern optometry. 2007;2(2):38–43 (in Russ.)].

3. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз. СПб., 2003:119 [Brzheskij V.V., Somov E.E. Corneal and conjunctival xerosis. SPb., 2003:119 (in Russ.)].
4. Nichols J. J., Sinnott L. T. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2006;47(4):1319–1328.
5. Markoullis M., Kolanu S. Contact lens wear and dry eyes: Challenges and solutions. Clinical Optometry. 2017; 9: 41–48.
6. King-Smith E., Fink B., Hill R. et al. The thickness of the tear film. Current Eye Research. 2009;29:357–368.
7. Farris R.L. Contact lenses and the dry eye. Int. Ophthalmol. Clin. 1994; 34(1):129–136.
8. Lemp M.A., Marquardt R. The Dry Eye. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992: 218.
9. Arita R., Itoh K., Inoue K. et al. Contact Lens Wear Is Associated with Decrease of Meibomian Glands. Ophthalmology. 2009;116(3):379–384.
10. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т.С. Возможности метода импрессионной цитологии в диагностике и оценке эффективности медикаментозной коррекции синдрома «сухого глаза» при ношении контактных линз. Вестник офтальмологии. 2012;128(1):33–35 [Egorova G.B., Fedorov A.A., Mitichkina T.S. Possibilities of impression cytology method in diagnostics and evaluation of medicamentous correction of dry eye syndrome in contact lens wearers. Ophthalmol. Bulletin. 2012;128(1):33–35 (in Russ.)].
11. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р. Изменения эпителиальной выстилки конъюнктивы при непереносимости контактных линз по данным импрессионной цитологии. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2014;1:17–19 [Egorova G.B., Fedorov A.A., Mitichkina T.S., Shamsutdinova A.R. Changes of conjunctival epithelial layer in case of the intolerance of contact lenses by impression cytology. RMJ "Clinical Ophthalmology". 2014;1:17–19 (in Russ.)].
12. Pflugfelder S. C., Beuerman R. W., Stern M. E. Dry Eye and Ocular Surface Disorders. Marcel Dekker, Inc. New York Basel, 2004: 428.
13. Pult H., Purslow C., Murphy P. J. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. Eye (Lond). 2011;25(4):502–510.
14. Sindt C. W., Longmuir R. A. Contact Lens Strategies for the Patient with Dry Eye. The Ocular Surface. 2007;5(4):294–307.
15. Lallemand F., Daull P., Benita S. et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb. J Drug Deliv. 2012;2012: 604204.
16. Lemp M.A., Crews L.A., Bron A.J. et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic — based patient cohort: a retrospective study. Cornea. 2012;31(5):472–478.
17. Daull P., Lallemand F., Garrigue J.S. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. J Pharm Pharmacol. 2014;66(4):531–541.
18. Amrane M., Buggage R., Ismail D. et al. Efficacy of Cationorm® Preservative free Cationic Emulsion versus Refresh® in Dry Eye Disease (DED) Patients With/Without Meibomian Gland Dysfunction (MGD). In: Program and abstract book. Poster P-16 at the 1st Conference on the Tear Film and Ocular Surface in Asia. 2012:39.
19. Ismail D., Amrane M., Creuzot C. et al. Evaluation of ocular tolerance and exploration of the efficacy of Cationorm® unpreserved eye drops versus Refresh® in patients with mild to moderate dry eye syndrome. Eur. J. Ophthalmol. 2011. doi: 10.5301/EJO.2011.7695.
20. Aragona P., Spinella R., Rania L. et al. Assessment of the efficacy of Cationorm in patients with moderate dry eye compared with Optive and Emustil eye drops. Acta Ophthalmol. 2011;89:246.
21. Aragona P., Papa V., Micali A. et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. Br J Ophthalmol. 2002;86(2):181–184.
22. Pfister E., Rose O. Tear substitution; Aids to decision-making for the therapy of dry eye. DAZ. 2014;3:50.
23. Bothner H., Wik O. Rheology of hyaluronate. Acta Otolaryngol. 1987;104(442): 25–30.
24. Егоров А.Е., Егорова Г.Б., Муратова Н.В. Современные аспекты терапии синдрома «сухого глаза». Кремлевская медицина. 2002;3:49–50 [Egorov A.E., Egorova G.B., Muratova N.V. Modern aspects of the treatment of the dry eye syndrome. Kremlin medicine. 2002;3:49–50 (in Russ.)].

Сведения об авторах: Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **Контактная информация:** Егоров Евгений Алексеевич, e-mail: egorov_ea@rsmu.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.04.2018.

About the authors: Eugene A. Egorov — professor. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Eugene A. Egorov, e-mail: egorov_ea@rsmu.ru. **Financial Disclosure:** author hasn't any financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 17.04.2018.

Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников

Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян, М.В. Максимова

ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Эффективная профилактика развития прогрессирующей миопии как многофакторной офтальмопатологии требует комплексного подхода, включающего различные методы целенаправленной оптической коррекции, функционального воздействия и медикаментозной терапии. В обзоре представлены средства местной и системной медикаментозной поддержки, улучшающие работоспособность цилиарной мышцы и гемодинамику миопического глаза, оказывающие антиоксидантное и сосудосуживающее действие. Описаны современные способы целенаправленной оптической коррекции в очковом формате (с созданием слабомиопического дефокуса в центре и на периферии сетчатки), оптико-рефлекторные методы, тренировочные упражнения для цилиарной мышцы, различные физические и аппаратные методы воздействия на моторный и сенсорный компоненты нарушенной аккомодации миопического глаза. Показана целесообразность общей физической активности, занятий физкультурой и спортом, особенно на свежем воздухе, но с учетом известных ограничений, связанных с индивидуальным состоянием органа зрения. Современные подходы и основные стандарты комплексного лечения отражены в Федеральных рекомендациях «Клинические рекомендации. Миопия», доступных на сайте <http://avo-portal.ru>. При назначении адекватного комплекса необходим индивидуальный подход, учитывающий состояние здоровья ребенка и функциональные особенности его органа зрения, что позволит остановить прогрессирование миопии и не допустить развитие необратимых патологических изменений глазного дна миопического генеза.

Ключевые слова: миопия, функциональное лечение, антоцианоиды, аккомодация, профилактика.

Для цитирования: Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. и др. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:70–76.

ABSTRACT

Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children

Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Maksimova M.V.

Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz

Effective prevention of progressive myopia as a multifactorial ophthalmopathy requires a comprehensive approach, including various methods of targeted optical correction, functional stress and drug therapy. The review presents local and systemic drug support, improving the performance of the ciliary muscle and hemodynamics of the myopic eye, which have antioxidant and vasoconstrictor effects. The modern methods of targeted optical correction with the use of spectacles (with the creation of low-myopic defocus in the center and on the periphery of the retina), optical reflex methods, training exercises for ciliary muscle, various physical and hardware methods for affecting the motor and sensory components of the accommodation disorders of the myopic eye are described. The expediency of general physical activity, exercises and sports especially in the fresh air, but with the certain limitations associated with the individual state of the organ of vision, is shown. Modern approaches and the basic standards of complex treatment are reflected in the Federal recommendations «Clinical recommendation. Myopia», available at <http://avo-portal.ru>. With the appointment of an adequate treatment complex, an individual approach is needed that takes into account the child's health and the functional features of his organ of vision, which will stop the progression of myopia and prevent the development of irreversible pathological changes in the fundus of myopic genesis.

Key words: myopia, functional treatment, anthocyanosides, accommodation, prophylaxis.

For citation: Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. et al. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. RMJ «Clinical ophthalmology». 2018;2:70–76.

Как известно, миопия — наиболее распространенная патология рефракции, ее частота в младших классах школы составляет 6–8%, а к окончанию школы, т. е. к 17 годам, — не менее 25–30% [1]. В гимназиях и лицеев этот показатель достигает 50%, что связано с более интенсивными и длительными зрительными нагрузками, продолжительной работой за компьютером, более частым использованием других электронных носителей информации [2]. Распространение миопии в мире неравномерно: максимальные цифры отмечаются в Юго-Восточной Азии:

Южной Кореи — 96,5% [3], Китае — 80% [4], Сингапуре — 73,9% [5], Гонконге — 61,5% [6]. Минимальные показатели частоты миопии у лиц молодого возраста отмечаются в странах Африки — около 11% [7]. По прогнозу В. Holden et al., к 2050 г. 49,8% населения будут близорукими, из них 9,8% — с миопией высокой степени [8]. При неблагоприятном течении миопия становится причиной развития патологии сетчатки, что в тяжелых случаях ведет к необратимому снижению скорректированной остроты зрения и к инвалидности по зрению, наступающей в трудо-

способном возрасте. Особенно неблагоприятный прогноз обычно имеет рано приобретенная близорукость, возникающая у дошкольников [9].

В последние годы на основании данных о роли ослабленной аккомодации в происхождении миопии разработаны методы профилактики ее прогрессирования путем воздействия на аккомодационный аппарат глаза при помощи физических упражнений и медикаментозных средств [10–13].

Медикаментозные методы воздействия при миопии

Патогенетическое тормозящее действие на миопический процесс оказывают препараты, улучшающие работоспособность цилиарной мышцы и гемодинамику глаза (табл. 1).

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦИЛИАРНУЮ МЫШЦУ

В зарубежной литературе для медикаментозного контроля миопии предлагаются инстилляционные различные концентраций *холинолитика* атропина. Установлено, что атропин активизирует выброс нейротрансмиттера допамина из клеточных структур и влияет на рост глазного яблока [14]. Как известно, М-холинолитики воздействуют на циркулярную и меридиональную порцию волокон цилиарной мышцы — мышцы Брюкке и Мюллера, оказывая циклоплегическое действие.

Недостатками применения мидриатиков длительного действия являются выраженный мидриаз, светобоязнь, интоксикация, плохая переносимость детьми [15]. Кроме того, атропин может подавлять секрецию гормона роста [16–18]. По мнению Э.С. Аветисова, лечение атропином должно быть отвергнуто, т. к. он дополнительно парализует и без того ослабленную цилиарную мышцу [19]. В последние годы применяют 0,01% атропин, что значительно минимизирует побочные эффекты [20]. Однако в нашей стране этот метод пока не имеет законной основы и применяется только по разрешению локального этического комитета [21].

Широкое применение в последние годы получил *альфа-адреномиметик* фенилэфрина гидрохлорид, поскольку существуют доказательства симпатической иннервации радиальной порции цилиарной мышцы (мышцы Иванова) — анатомического [22] и физиологического характера [23]. Стимуляция работы радиальной порции цилиарной мышцы улучшает аккомодацию вдаль и в целом зрительную работоспособность. Известен положительный опыт применения инстилляций 2,5% раствора фенилэфрина [24, 25] при привычно-избыточном напряжении аккомодации (ПИНА), прогрессирующей миопии, астинопии. Инстилляцией фенилэфрина хорошо зарекомендовали себя в сочетании с домашними тренировками аккомодации, пневмомассажем и другими аппаратными воздействиями [26–31].

Таблица 1. Медикаментозные средства, используемые в комплексном лечении прогрессирующей близорукости
Table 1. Medications used in the complex treatment of progressive myopia

Действие Action	Препарат Medication	Способ применения и дозы Method of administration and dose
Препараты, влияющие на цилиарную мышцу Drugs affecting the ciliary muscle		
Антихолинергические средства — воздействие на цилиарную мышцу Anticholinergic drugs — effecting the ciliary muscle	Циклопентолат 1% Cyclopentolate 1% Тропикамид 0,5–1% Tropicamide 0,5–1%	По 1–2 капли 1 раз в день на ночь, 2–4 нед., курсами 4 раза в год 1–2 drops per day before bed, 2–4 weeks, by courses 4 times a year
Симпатомиметики — воздействие на радиальную порцию цилиарной мышцы (мышцы Иванова) Sympathomimetics — effecting a radial portion of the ciliary muscle (Ivanov's muscle)	Фенилэфрин 2,5% Phenylephrine 2,5%	По 1–2 капли 1 раз в день на ночь, 2–4 нед., курсами 4 раза в год 1–2 drops per day before bed, 2–4 weeks, by courses 4 times a year
Трофическая терапия при осложненной миопии Trophic therapy of complicated myopia		
Препараты для стимуляции обменных процессов и нормализации функций клеточных мембран Drugs for stimulation of metabolic processes and normalization of functions of cell membranes	Метилэтилпиридинол 1% Methylethylpiridinol 1%	По 1–2 капли 3 раза в день, 2–4 нед., курсами 4 раза в год 1–2 drops 3 times a day, 2–4 weeks, by courses 4 times a year
Сосудорасширяющие препараты Vasodilators	Никотиновая кислота Nicotinic acid	Внутрь по 5 мг в день, курсами 3–4 нед. Orally, 5 mg per day, by 3–4 weeks courses
Активаторы синтеза коллагена Activators of collagen synthesis	Депротеинизированный гемодериват крови телят Deproteinized hemoderivative blood of calves	2 мл, 1 раз в день, в/м 10 дней 2 ml, once a day, i.m. 10 days
Лекарственные средства и витаминно-минеральные комплексы Medicines and vitamin-mineral complexes	Витамины и витаминоподобные средства, антоцианоиды, микроэлементы: селен, цинк, медь, кальций Vitamins and vitamin-like agents, anthocyanosides, trace substances: selenium, zinc, copper, calcium	По 1 табл. 1–2 раза в день, 2–3 мес., 2 раза в год 1 tablet 1–2 times a day, 2–3 months, 2 times a year
Ноотропные препараты Nootropic drugs	Никотиноил гамма-аминомасляная кислота Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid	Внутрь по 2 мг, 2–3 раза в день, 1–2 мес. Orally, 2 mg, 2–3 times a day, 1–2 months
Препараты, улучшающие регенерацию тканей сетчатки Preparations improving retinal tissue regeneration	Полипептиды сетчатки глаз скота Retinal polypeptides of cattle eyes	5 мг парабульбарно или в/м, 1 раз в день, 10 дней, повторный курс через 3–6 мес. 5 mg parabolbarly or i.m., once a day, 10 days, repeated course after 3–6 months

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕМОДИНАМИКУ

В лечении приобретенной миопии рекомендуется системное применение препаратов, улучшающих гемодинамику глаза. С этой целью уже при миопии слабой степени назначают никотиновую кислоту в сочетании с аскорбиновой кислотой [32]. О.Г. Левченко после курса лечения прогрессирующей миопии у детей 9–14 лет препаратом, содержащим гексилтеобромин и никотиновую кислоту, отмечала улучшение гемо- и гидродинамики глаза, зрительных функций и работоспособности цилиарной мышцы [33, 34].

Обычно медикаментозное лечение, включающее трофические средства, улучшающие гемодинамику в тканях миопического глаза, проводится курсами 2 раза в год в домашних условиях [35–47].

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ

В лечении миопии также широко применяются витаминно-минеральные комплексы. Дефицит микронутриентов является фактором риска глазной патологии в молодом возрасте [48, 49], поэтому рекомендуется использование специализированных витаминно-минеральных комплексов, содержащих лютеин, зеаксантин, экстракт черники, бета-каротин. Лютеин и зеаксантин, каротиноиды, составляющие основу макулярного пигмента, предохраняют глаза от оптического и оксидативного стресса, характерных для прогрессирующей миопии.

Два раза в год в течение 1–1,5 мес. рекомендуют курсовой прием комплекса витаминов, микроэлементов и препаратов на основе вытяжки черники (антоцианозидов). Антоцианозиды и флавоноиды, содержащиеся в листьях и плодах черники, благодаря их выраженному антиоксидантному и сосудопротекторному действию представляют особый интерес для профилактики прогрессирования миопии и развития ее осложнений [50]. По данным различных авторов, эти вещества способствуют улучшению реологических свойств крови, поскольку снижают тонус сосудистой стенки и способствуют ее укреплению (эффект обусловлен участием данных веществ в регуляции биосинтеза коллагена), уменьшают тромбообразование, а также ускоряют регенерацию обесцвеченного родопсина. Клинические исследования показали, что препараты черники (160–320 мг в день стандартной дозы — 25% антоцианозидов) способствуют улучшению зрительных функций у больных с поражением сетчатки различного генеза, в т. ч. и при миопии [51, 52]. Ускорение регенерации родопсина и активация ферментов сетчатки под влиянием экстракта черники улучшают ночное зрение, снижают риск развития дистрофии сетчатки, ускоряют процесс восстановления зрения после длительных зрительных нагрузок [53, 54]. Бета-каротин защищает клетки от повреждения активными формами кислорода и свободными радикалами. Он также обладает иммуномодулирующим действием, стимулирует дифференцировку В- и Т-лимфоцитов.

В работе Т.Н. Никитиной показано, что прием препаратов линии *Стрикс*, содержащих экстракт черники, витамины Е и D, минералы, приводит к повышению зрительной работоспособности и остроты зрения [55]. По данным Т.В. Судовской и Т.Н. Киселевой, антиоксидантный комплекс Стрикс при его применении у детей приводит к повышению показателей скорости кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях, к снижению вазорезистентности, что свидетельствует об улучшении кро-

воснабжения сосудистой оболочки и сетчатки на фоне проведенного лечения [56].

Показано, что применение антоцианозидов (в частности, препарата Стрикс) в комплексной терапии компьютерного зрительного синдрома положительно влияет на самочувствие пациентов, что выражается в уменьшении частоты таких симптомов, как затумирование, замедленная перефокусировка с ближних объектов на дальние и обратно, быстрое утомление при чтении, трудности в восприятии печатного текста [57].

В нашей практике в качестве источника антоцианозидов, витаминов и минеральных веществ мы также используем препарат Стрикс, назначая его детям с 7 лет по 1 таблетке в сутки. Одна таблетка препарата содержит 82,4 мг сухого экстракта плодов черники и 12 мг бета-каротина. Включение Стрикса в комплексное лечение детей и подростков с миопией способствует положительной динамике зрительных функций, улучшению работы аккомодационного аппарата глаза, улучшению гемодинамики глаза, исчезновению симптомов зрительного утомления и астенопии.

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для медикаментозного воздействия при миопии используют также *магнитотерапию* и *магнитофорез* лекарственных веществ. Как правило, курс лечения состоит из десяти 10-минутных процедур. Проводят магнитофорез с 2% р-ром кальция хлорида (для усиления тонуса симпатической нервной системы), 1% или 2,5% фенилэфрина и рибофлавина, метилэтилпиридинола (для коррекции трофических нарушений) [58].

Применяют также *электрофорез*, который в офтальмологической практике проводят по трем методикам: на закрытые веки (по Бургиному), через электрод-ванночку на открытый глаз и эндоназально. Проводят электрофорез с 2% р-ром кальция хлорида (для усиления тонуса симпатической нервной системы и укрепления склеры), 1% р-ром фенилэфрина и рибофлавина с использованием электрода-ванночки или по Бургиному, 0,5% р-ром дифенгидрамина (в целях снятия спазма гладкой мускулатуры и оказания холинолитического действия, но без расширения зрачка) и экстрактом алоэ в сочетании с аскорбиновой кислотой [58].

Медикаментозная терапия используется в комплексном лечении близорукости наряду с оптической коррекцией и функциональными (аппаратными) воздействиями.

ОПТИКО-РЕФЛЕКТОРНЫЕ МЕТОДЫ

Эффективным подходом в комплексной профилактике прогрессирования миопии являются оптико-рефлекторные методы, основанные на стимуляции аккомодационного рефлекса путем расфокусировки изображения с помощью оптических стекол за счет изменения расстояния между объектом и глазом либо путем воздействия призмами на конвергентный аппарат глаза. Этот подход реализуется в целом ряде методик, перечисленных ниже.

Тренировочные *упражнения с помощью сменных линз* по Аветисову — Мац включают последовательную ступенчатую нагрузку аккомодации с помощью отрицательных линз с последующей разгрузкой с помощью положительных линз [15].

Оригинальный *метод раскочки аккомодации* предложили В.В. Волков и Л.Н. Колесникова [29, 59]. Метод заключается в поочередном приставлении к корригиру-

ванному глазу положительных и отрицательных сферических линз.

Положительные сферические линзы, вызывающие эффект микрозатуманивания, используемые в формате упражнений, снижают привычный тонус аккомодации и ПИНА, а также тонус мышц, задействованных в акте конвергенции.

Помимо сферопризматических применяют тренировки с использованием призматических линз. Применение призм, расположенных основанием друг к другу, вызывает эффект *дивергентной дезаккомодации*. При этом происходит расслабление цилиарной мышцы и мышц, участвующих в акте конвергенции. При расположении призм основанием к виску повышается тонус наружных мышц, участвующих в акте конвергенции, и волокон цилиарной мышцы, аккомодирующих вблизи. К таким упражнениям относится метод дивергентной дезаккомодации по А. И. Дашевскому [60]. Призмы, выключая или ослабляя конвергенцию, рефлекторно снижают привычный тонус аккомодации и снижают или уменьшают псевдомиопию.

Перечисленные методики, несмотря на свою эффективность, обладают и некоторыми недостатками, поскольку предполагают ручной подбор линз, характеризуются трудоемкостью, требуют значительных затрат времени, необходим специально обученный медицинский персонал, имеются неудобства при ручной замене линз, отмечается искажение изображения при использовании нескольких линз, например, при сочетании призма + сфера.

Поэтому были разработаны простые устройства для применения в домашних условиях, использующие основные из перечисленных принципов воздействия на аккомодацию, в частности, аккомодометр оптический «АТО-1» [61].

ОПТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Разгрузка аккомодации и конвергенции осуществляется также с помощью подбора постоянной коррекции. Согласно целому ряду сообщений, темп прогрессирования миопии снижают *прогрессивные очки*, особенно при условии индивидуального подбора адидации по показаниям объективной аккомодометрии [62].

Убедительные отдаленные результаты профилактики возникновения и прогрессирования миопии получены при использовании оригинального метода — *альтернирующей анизокоррекции* [63]. Метод заключается в создании постоянного, в течение всего дня, монолатерального слабомиопического дефокуса при почти полной коррекции парного глаза и смене воздействия с помощью поочередного ношения 2-х пар очков. Следует подчеркнуть, что как прогрессивная, так и альтернирующая коррекция могут усиливать экзопорию и даже вызывать экзодевияцию, очки должны назначаться только при устойчивом бинокулярном зрении и орто- или эзофории.

Напротив, очки со специально разработанной линзой, не создающие в центре миопической дефокусировки и не ослабляющие аккомодационный рефлекс, не вызывающие диссоциацию аккомодации и конвергенции, особенно показаны при экзопории, но могут применяться также при орто- и эзофории. Принцип таких очков заключается в наведении миопического дефокуса на периферии сетчатки, что, в соответствии с современной теорией патогенеза миопии, тормозит прогрессирование и даже возникновение последней [64].

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Важным компонентом комплексной профилактики развития миопии являются физические методы воздействия на моторный и сенсорный механизмы аккомодации. Сюда относится *низкоинтенсивная лазерная стимуляция* цилиарной мышцы на аппарате «МАКДЭЛ-09» — транссклеральное бесконтактное воздействие на цилиарную мышцу с помощью инфракрасного лазерного излучения. Этот метод предусматривает проведение 10 процедур 1 или 2 раза в день (в последнем случае с 30–40-минутным перерывом) 2–4 раза в год [65].

Имеются сообщения об использовании *электростимуляции* цилиарной мышцы. При близорукости применяют в основном трансконъюнктивальную электроофтальмостимуляцию по В. В. Оковитову. Стимуляцию проводят ежедневно по 5 мин, курс включает 10 процедур. Лечение проводят под контролем состояния аккомодации — возможно развитие транзиторного многодневного спазма аккомодации, иногда сопровождаемого истинным усилением рефракции в течение ближайших месяцев [58].

Необходимо подчеркнуть, что при приобретенной прогрессирующей близорукости **не рекомендуется** использовать метод *видеокомпьютерной биоэлектрической коррекции активности коркового отдела зрительного анализатора* [36, 38, 66]. Целесообразно использовать данный метод по прямому назначению — для лечения амблиопии. После курса таких тренировок при прогрессирующей близорукости возможно повышение тонуса аккомодации и даже развитие частичного спазма аккомодации.

Не рекомендуется использовать при приобретенной прогрессирующей миопии и компьютерные программы для лечения амблиопии и другие *плеоптические методы* [35, 36, 38]. Такие тренировки усиливают динамическую рефракцию глаза, повышают привычный тонус аккомодации и тонус покоя аккомодации, индуцируя более быстрое прогрессирование близорукости.

Плеоптическое лечение, включающее локальные засветы, прямое транспупиллярное низкоэнергетическое лазерное облучение сетчатки, лазерные спеклы для близи, видеокомпьютерную биоэлектрическую коррекцию активности коркового отдела зрительного анализатора, компьютерные программы для лечения амблиопии, целесообразно использовать для улучшения зрительных функций при врожденной близорукости с амблиопией [35–38].

Для оптимизации рефрактогенеза при миопии рекомендуются также физиотерапия, рефлексотерапия и массаж [36–38, 66].

Электрорефлексотерапию (электропунктуру) проводят контролируемым постоянным током, силу тока увеличивают до появления легкого покалывания или жжения в месте воздействия. Продолжительность воздействия на каждую точку — 1–2 мин. При воздействии на общие точки используется ток отрицательной полярности, на точки в области глаз — ток положительной полярности. Курс электропунктуры включает 5–6 процедур, проводится 2–3 раза в год. В редких случаях возможно транзиторное усиление динамической рефракции. Для лечения близорукости успешно используют *иглорефлексотерапию*, включая акупунктурные точки общего действия, местные, параорбитальные, воротниковой зоны, аурикулярные. Курс лечения состоит из 10 процедур по 20 мин, проводимых ежедневно или через день [67].

Хорошо себя зарекомендовал *массаж* шейно-воротниковой зоны (10 процедур 2 раза в год), который благо-

приятно воздействует на гемодинамику и улучшает состояние мышечного каркаса у детей и подростков с миопией, у которых, как правило, наблюдаются нарушения опорно-двигательного аппарата на фоне дефицита двигательной активности.

ОБЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Ограничение физической активности лиц, страдающих близорукостью, как это рекомендовалось еще недавно, признано неправильным. Наоборот, показана важная роль физической культуры в предупреждении миопии и ее прогрессирования, поскольку физические упражнения способствуют как общему укреплению организма, активизации его функций, так и повышению работоспособности цилиарной мышцы и укреплению склеральной оболочки глаза. Исследования Е. И. Ливадо позволили установить, что снижение общей двигательной активности школьников при повышенной зрительной нагрузке может способствовать развитию близорукости [68]. На основе результатов проведенных исследований была разработана методика лечебной физкультуры для школьников с близорукостью, и показана ее эффективность при применении в комплексе мер по профилактике близорукости и ее прогрессирования. Специальные упражнения чередуют с упражнениями для укрепления мышц спины и шеи, передней брюшной стенки, также дыхательными упражнениями. Подвижные игры — прекрасное средство тренировки организма, повышения эмоционального состояния играющих, и, как показано в недавнем исследовании I. G. Morgan [69], такая физическая активность на свежем воздухе в комплексе с другими медицинскими средствами весьма способствует профилактике возникновения и прогрессирования миопии. Желательно проводить игры с непродолжительным быстрым бегом (10–15 м), передачей и ловлей мяча, бросками в стену или мишени.

Необходимо иметь в виду результаты работы И. В. Сушиненко [70], которые показали, что циклические упражнения умеренной интенсивности (пульс 100–140 уд./мин) оказывают благоприятное воздействие на гемодинамику и аккомодационную способность глаз, вызывая реактивное усиление кровотока в глазу через некоторое время после нагрузки и повышению работоспособности цилиарной мышцы. В то же время после выполнения циклических упражнений значительной интенсивности (пульс 180 уд./мин и выше), а также упражнений на гимнастических снарядах, прыжков со скакалкой, акробатических упражнений отмечаются выраженная ишемия глаз, сохраняющаяся длительное время, и ухудшение работоспособности цилиарной мышцы. В настоящее время выделены градации допуска к различным видам спорта при заболеваниях органа зрения, в частности, при аномалиях рефракции [71], которые необходимо учитывать при индивидуальных рекомендациях детям и подросткам с миопией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная профилактика развития прогрессирующей миопии как многофакторной офтальмопатологии требует комплексного подхода, включающего различные методы целенаправленной оптической коррекции, функционального воздействия и медикаментозной терапии. Современные подходы и стандарты комплексного лечения отражены в Федеральных клинических рекомендациях на сайте <http://avo-portal.ru>. При назначении адекватного лечебного комплекса необходим индивидуальный

подход, учитывающий состояние здоровья ребенка и функциональные особенности его органа зрения, что позволит остановить прогрессирование миопии и не допустить развития необратимых патологических изменений глазного дна миопического генеза.

Литература/References

1. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.). Педиатрическая офтальмология. 2015;1:5–10. [Katargina L.A., Mikhaylova L.A. the state of children's ophthalmologic service in the Russian Federation (2012–2013). Pediatric ophthalmology. 2015;1:5–10 (in Russ.).]
2. Нероев В.В. Новые аспекты проблемы патологии сетчатки и зрительного нерва. Вестник офтальмологии. 2000; 5:14–16 [Neroev V.V. New aspects of the problem of pathology of the retina and optic nerve. Vestnik oftalmologii. 2000;5:14–16 (in Russ.).]
3. Su-Kyung Jung, Jin Hae Lee, Hirohiko Kakizaki, Donghyun Jee. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year old male conscripts in Seoul, South Korea. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012;53:5579–5583.
4. Myopia in China: a population-based cross-sectional, histological, and experimental study. The Lancet. 2016;388:20.
5. Timothy P.L. Quek, Choon Guan Chua, Choon Seng Chong, Jin Ho Chong, Hwee Weng Hey, June Lee, Yee Fei Lim, Seang-Mei Saw. Prevalence of refractive errors in teenage high school students in Singapore. Ophthalmic. Physiol. Opt. 2004;24(1):47–55.
6. Carly Siu-Yin Lam, Chin-Hang Lam, Sam Chi-Kwan Cheng, Lily Yee-Lai Chan. Prevalence of myopia among Hong Kong Chinese schoolchildren: changes over two decades. Ophthalmic. Physiol. Opt. 2012;32(1):17–24.
7. Anera R.G., Soler M., de la Cruz Cardona J., Salas C., Ortiz C. Prevalence of refractive errors in school-age children in Morocco. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2009;37(2):191–196.
8. Holden B.A., Timothy R.F., Wilson D.A., Jong M., Naidoo K.S. et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. Ophthalmology. 2016;123(5):1036–1042.
9. Тарутта Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная. В кн.: С.Э. Аветисов, Т.П. Кашченко, А.М. Шамшинова (ред.) Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина, 2005:137–163 [Taruta E.P. Complicated myopia: congenital and acquired. In the book: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. Visual functions and their correction in children. Moscow: Medicine, 2005:137–163 (in Russ.).]
10. Лапочкин В.И. Офтальмотонус миопических глаз: статистическая оценка и роль в формировании приобретенной миопии. Вестник офтальмологии. 1997;69(6):20–23. [Lapochkin V.I. Ophthalmotonus of myopic eyes: a statistical assessment and a role in the formation of acquired myopia. Vestn. ophthalmol. 1997;69(6):20–23 (in Russ.).]
11. Мац К.А. Новые методы тренировки цилиарной мышцы при ослабленной аккомодации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1973 [Matz K.A. New methods of training of ciliary muscle with weakened accommodation. Abstract. diss. ... kand. med. sciences. Moscow, 1973 (in Russ.).]
12. Стишковская Н.Н. Медикаментозные препараты в профилактике и лечении миопии. Вестн. офтальмологии. 1978;5:82–84 [Stishkovskaja N.N. Medication drugs in the prevention and treatment of myopia. Vestn. ophthalmol. 1978;5:82–84 (in Russ.).]
13. Флик Л.П. Медикаментозное лечение высокой близорукости. Миопия: сб. научн. тр. М., 1974:104–107 [Flick L.P. Medical treatment of high myopia. Myopia: sb. nauchn. tr. Moscow. 1974:104–107 (in Russ.).]
14. Schwann H.N. Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. Vis. Neurosci. 2000;17:65–67.
15. Аветисов Э.С. Близорукость. М., 1999 [Avetisov E.S. Myopia. Moscow, 1999 (in Russ.).]
16. Shih Y.F. Effects of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. Proceedings of the VII International Conference on Myopia: conf/on Myopia. Boston. 2000;6:352–356.
17. Shih Y.F. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. Exp. Eye. Res. 1991;52:755–758.
18. Taylor B.J., Smith P.J., Brook C.G. Inhibition of physiological growth hormone secretion by atropine. Clin. Endocrinol. 1985;22:497–500.
19. Аветисов Э.С., Розенблум Ю.З. Профилактика близорукости. Вестн. офтальмологии. 1989;6:3–9 [Avetisov E.S., Rozenblyum Yu.Z. Prevention of myopia. Vestn. oftalmol. 1989;6:3–9 (in Russ.).]
20. Chia A., Chua W.H., Cheung Y.B., Wong W.L., Linghum A. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0,5%, 0,1% and 0,01% Doses (ATOM2). Ophthalmology. 2012;119:347–354.
21. Вержанская Т.Ю. Применение атропина для лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков. Вестн. офтальмологии. 2017;133(3):89–98 [Verzhanskaya T.Yu. Atropine use for progressive myopia in children and adolescents. Vestn. oftalmol. 2017;133(3): 89–98 (in Russ.).]
22. Ehinger B. Adrenergic nerves to the eye and to related structures in man and cynomolgus monkey. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1966;5:42–52.
23. Wax M.B. Distribution and properties of adrenergic receptors in human iris-ciliary body. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987;28:421–430.
24. Сидоренко Е.И., Маркова Е.Ю. Применение ирифрина у детей с близорукостью и спазмом аккомодации. Рос. педиатр. офтальмология. 2007;1:24–26 [Sidorenko E.I., Markova E.Yu., Application of Irifrina in children with myopia and accommodation spasm. Ros. pediater. oftalmol. 2007;1:24–26 (in Russ.).]
25. Заяни Набил, Воронцова Т.Н., Бржецкий В.В. Офтальмологические ведомости. 2011; 4(1): 23–27 [Zayani Nabil, Vorontsova T.N., Brzeski V.V. Oftalmological Vedomosti. 2011;4(1):23–27 (in Russ.).]
26. Маликова Р.Г. Влияние некоторых вегетотропных средств на работоспособность цилиарной мышцы при миопии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1974 [Malikova R.G. Influence of some vegetotropic agents on the efficiency of ciliary muscle in myopia. Abstract. diss. ... kand. med. sciences. Moscow, 1974 (in Russ.).]
27. Свирин А.В., Астраленко Г.Г., Лапочкин В.И. ВГД и ЦПЗ как критерии прогрессирования высокой близорукости. Физиология и патология внутриглазного давления: тр. 2-го МОЛТМИ. М., 1982:134–136 [Svirin A.V., Ostrolenka G.G., Lapochkin V.I. IOP and PSC as criteria for progression of high myopia. Physiology and pathology of intraocular pressure: T. R. 2nd molgmi. Moscow, 1982:134–136 (in Russ.).]
28. Свирин А.В. ВГД и гидродинамика при высокой прогрессирующей миопии. Труды 2-го ММИ. М., 1977:39–41 [Svirin A.V. IOP and fluid flow in high myopia. Proceedings of the 2nd MMI. Moscow, 1977:39–41 (in Russ.).]
29. Волков В.В., Колесникова Л.Н. О лечении спазма аккомодации, непосредственно не связанного со слабостью цилиарной мышцы. Вестн. офтальмологии. 1972;1:50–52 [Volkov V.V., Kolesnikova L.N. On the treatment of accommodation spasm, not directly related to the weakness of the ciliary muscle. Vestn. oftalmol. 1972;1:50–52 (in Russ.).]
30. Медведская Г.Ф. Профилактика близорукости и ее прогрессирования с помощью воздействия на аккомодационный аппарат глаза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1981 [Medvedskaya G.F. Prevention of myopia and its progression by means of influence on the eye accommodation apparatus: Abstract. dis. ... kand. med. sciences. Moscow, 1981 (in Russ.).]
31. Волкова Е.М., Страхов В.В. Стимуляция аккомодации для дали с помощью ирифрина. Материалы 3-й конференции офтальмологов Русского Севера. Вологда, 2010:28–30 [Volkova E.M., Strakhov V.V. Stimulation of accommodation for Dali by irifrin. Materials 3 conference of ophthalmologists of the Russian North. Vologda. 2010:28–30 (in Russ.).]
32. Савицкая Н.Ф., Стишковская Н.Н. Комплексный метод улучшения гемодинамики глаза при миопии. Материалы 5-го Всесоюзного съезда офтальмологов. М., 1979:1:123–124 [Savitskaya N.F.,



ЗАЩИТА ЗРЕНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

**СТРИКС® – комплекс
стандартизированного
экстракта черники
и бета-каротина**



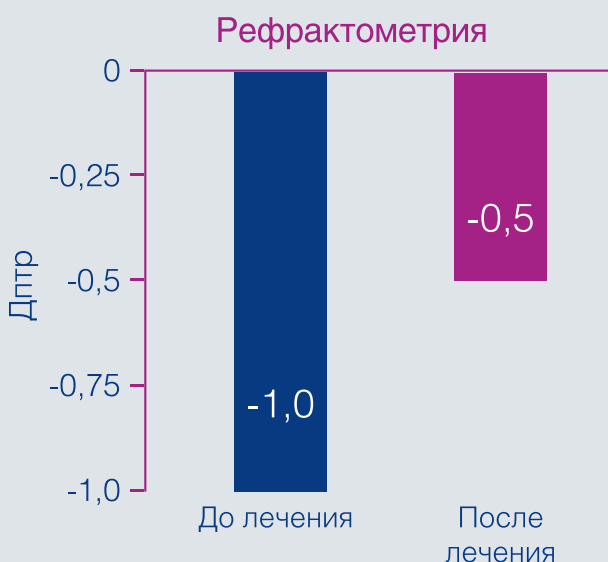
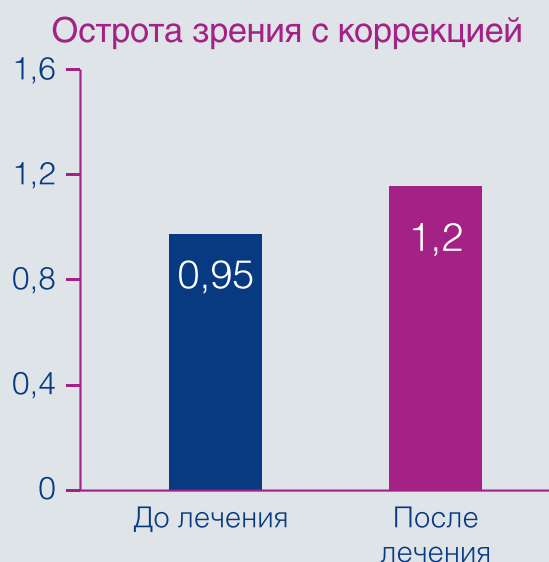
П N015668/01 от 21.06.2016

Реклама

Препарат **СТРИКС®** применяется в комплексной терапии по следующим показаниям:

- проявления синдрома зрительного утомления при длительной работе с компьютером и чтении;
- близорукость различной степени;
- нарушение механизмов адаптации зрения к темноте (гемералопия);
- диабетическая ретинопатия;
- центральная и периферическая дистрофия сетчатки;
- первичная глаукома;
- в период восстановления после оперативных вмешательств на глазах.

Динамика функциональных показателей*



*Полунин Г.С. и др. Применение антиоксидантов в комплексной терапии КЗС.РМЖ "Клиническая Офтальмология" 2006 №1, с.38

PP-STX-RUS-0004



ООО «ПФАЙЗЕР ИННОВАЦИИ» Российская Федерация, 123112 Москва, Пресненская наб., дом 10, блок С
Тел.: (495) 287 50 00 Факс: (495) 287 53 00

www.o-zrenii.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

- Staskovskaja N.N. Integrated method of improvement of hemodynamics of the eye in myopia. Materials of the 5th all-Union Congress of ophthalmologists. Moscow, 1979;1:123–124 (in Russ.).
33. Левченко О.Г. Прогрессирующая близорукость у детей. Ташкент, 1985 [Levchenko O.G. Progressive myopia in children. Tashkent, 1985 (in Russ.).]
34. Левченко О.Г. Патогенетические особенности близорукости. Ташкент, 1983. [Levchenko O.G. Pathogenetic features of myopia. Tashkent, 1983 (in Russ.).]
35. Тарутта Е.П. Прогрессирующая и осложненная близорукость. В кн.: Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;2:816–822 [Tarutta E. P. Progressive and complicated myopia. In the book.: Pediatrics. National leadership. M.: GEOTAR-Media, 2009;2:816–822 (in Russ.).]
36. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Кушнаревич Н.Ю., Смирнова Т.С., Тарасова Н.А. Комплексное нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. Медицинская технология. М., 2009 [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Kushnarevich N.Yu., Smirnova T.S., Tarasova N.A. Comprehensive non-surgical treatment of progressive myopia. Medical technology. M., 2009 (in Russ.).]
37. Тарутта Е.П., Егорова Т.С., Тарасова Н.А., Чувилина М.В. Изменение аккомодации и зрительной работоспособности на фоне функционального лечения прогрессирующей миопии. Современная оптометрия. 2012;58(8):33–37 [Tarutta E.P., Egorova T.S., Tarasova N.A., Chuvilina M.V. Improvement of accommodation and visual performance after functional treatment of progressive myopia. Sovremennaya optometriya. 2012;58(8):33–37 (in Russ.).]
38. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Методы коррекции и лечения нарушений аккомодации. Функциональное лечение. В кн.: Катаргина Л.А., ред. Аккомодация. Руководство для врачей. М.: Апрель, 2012;110–119 [Tarutta E. P., Iomdina E. N., Tarasov N. A. Methods of correction and treatment of accommodation disorders. Functional treatment. In the book.: Katargina L.A., ed. Accommodation. Manual for doctors. Moscow: April, 2012;110–119 (in Russ.).]
39. Бржеский В.В., Заяни Набил. Наш опыт применения препарата Ирифрин 2,5% в терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей. Российский офтальмологический журнал. 2012;5(4):89–93 [Brzeski V. V., Zayani Nabil. Our experience in the use of the drug Iрифрин 2.5% in the treatment of habitual excessive stress accommodation in children. Russian ophthalmol. journal. 2012;5(4):89–93 (in Russ.).]
40. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Прусинская С.М., Алехина М.С., Ершова Р.В., Заяни Набил. Эффективность терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2010;2:17–19 [Vorontsova T.N., Brzeski V.V., Efimova E.L., Prushinskaya M.S., Alekhina M.S., Ershova R.V., Zayani Nabil. The effectiveness of treatment of habitual excessive stress of accommodation in children. Russian pediatric ophthalmology. 2010;2:17–19 (in Russ.).]
41. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Возможности применения лекарственных препаратов в детской офтальмологической практике. Педиатрия. 2010;1(10):31–35 [Vorontsova T.N., Brzeski V.V., Somov E.E. The possibility of the use of drugs in pediatric ophthalmology. Pediatrics. 2010;1(10):31–35 (in Russ.).]
42. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Лекарственная обеспеченность детской офтальмологии. Российская педиатрическая офтальмология. 2011;1:4–7 [Vorontsova T.N., Brzeski V.V., Somov E.E. Medicinal provision of pediatric ophthalmology. Russian pediatric ophthalmology. 2011;1:4–7 (in Russ.).]
43. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Маркова Е.Ю., Сидоренко Е.И. Методы коррекции и лечения нарушений аккомодации. В кн.: Катаргина Л.А., ред. Аккомодация. Руководство для врачей. М.: Апрель, 2012;94–110 [Vorontsova T.N., Brzheskiy V.V., Efimova E.L., Markova E.Yu., Sidorenko E.I. Methods of correction and treatment of accommodation disorders. In the book.: Katargina L.A., ed. Accommodation. Manual for doctors. Moscow: April; 2012:94–110 (in Russ.).]
44. Каражаева М.И., Саксонова Е.О., Клебанов Г.И., Любичский О.В., Гурьева Н.В. Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и дистрофической отслойкой сетчатки. Вестник офтальмологии. 2004;4:14–17 [Karazhaeva M.I., Saksonova E.O., Klebanov G.I., Lyubitskiy O.V., Guryeva N.V. The use of flavonoid antioxidants in the complex treatment of patients with peripheral vitreochorioretinal dystrophy and dystrophic retinal detachment. Bulletin of ophthalmology. 2004;4:14–17 (in Russ.).]
45. Матвеев А.В., Гусева М.Р., Маркова Е.Ю., Ульшина Л.В., Кузнецова Ю.Д. Коррекция оксидативного стресса и гемодинамических нарушений при миопии. Российская педиатрическая офтальмология. 2012;1:22–25 [Matveev A.V., Guseva M.R., Markova E.Yu., Ushina L.V., Kuznetsova Yu.D. Correction of oxidative stress and hemodynamic disorders in myopia. Russian pediatric ophthalmology. 2012;1:22–25 (in Russ.).]
46. Саксонова Е.О., Матиенко И.В. Лютеин и зеаксантин – основные компоненты антиоксидантной системы защиты глаза. Русский медицинский журнал. 2005;2:124–128 [Saksonova E.O., Matvienko I.V. Lutein and zeaxanthin are the main components of the antioxidant system of eye protection. Russian medical journal. 2005;2:124–128 (in Russ.).]
47. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филинова О.В. Влияние 2,5% ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. Российский офтальмологический журнал. 2010;2:30–33 [Tarutta E. P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Filinova O.V. Effect of 2.5% erythrina on the performance of accommodation and dynamics of refraction in patients with progressive myopia. Russian ophthalmology journal. 2010;2:30–33 (in Russ.).]
48. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы в офтальмологии. М., 2008 [Gromova O.A., Rebrov V.G. Vitamins, macro- and microelements in ophthalmology. Moscow, 2008 (in Russ.).]
49. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Антиоксиданты и микроэлементы в лечении прогрессирующей миопии и других заболеваний глаз. Вестник оптометрии. 2005;1:28–30 [Iomdina E.N., Tarutta E.P. Antioxidants and trace elements in the treatment of progressive myopia and other eye diseases. Vestnik of optometry. 2005;1:28–30 (in Russ.).]
50. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии. Клиническая офтальмология. 2002;2:86–89 [Stavitskaya T.V. Extracts of Vaccinium myrtillus in the ophthalmology. RMJ. Clinical ophthalmology. 2002;2:86–89 (in Russ.).]
51. Bone R.A., Landrum J.T., Guerra L.H., Ruiz C.A. Lutein and Zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. J.Nutr. 2003;133:992–998.
52. Heber D., Bowerman S. Applying science to changing dietary patterns. J. Nutrition. 2001;131:3078–3081.
53. Head K.A. Natural therapies for ocular disorders, part two: cataracts and glaucoma. Altern Med Rev. 2001;6(2):141–166.
54. Nakaishi H., Matsumoto H., Tominaga S., Hirayama M. Effects of black current anthocyanoside intake on dark adaptation and VDT work-induced transient refractive alteration in healthy humans. Altern Med Rev. 2000;5(6):553–562.
55. Никитина Т.Н. Эффективность препаратов линии Стрикс в повышении зрительной работоспособности у школьников. Невские горизонты – 2012: материалы науч. конф. офтальмологов. СПб., 2012;113–118 [Nikitina T.N. The effectiveness of drugs line Striks in improving visual performance in schoolchildren. Nevskie gorizonty - 2012: materials of the scientific. Conf. Ophthalmologists'. Saint-Petersburg, 2012:113–118 (in Russ.).]
56. Судовская Т.В., Киселева Т.Н. Влияние антиоксидантного комплекса Стрикс отличник на зрительные функции и гемодинамику глаза у детей и подростков с миопией. Российский офтальмологический журнал. 2011;4(3):64–67 [Sudovskaya T.V., Kiseleva T.N. The effect of Strix Otllichnik antioxidant complex on the visual function and eye hemodynamics in myopic children and teenagers. Russian Ophthalmology Journal. 2011;3:64–67 (in Russ.).]
57. Нагорский П.Г. Применение антиоксидантов в комплексной терапии компьютерного зрительного синдрома. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2006;1:38–40 [Nagorskiy P.G. Usage of antioxidants in the complex treatment of computer visual syndrome. RMJ «Clinical Ophthalmology». 2006;1:38–40 (in Russ.).]
58. Оковитов В.В. Методы физиотерапии в офтальмологии. М.: ЦВНИАГ, 1999 [Okovitov V.V. Methods of physiotherapy in ophthalmology. Moscow: CVNIAG, 1999 (in Russ.).]
59. Волков В.В., Колесникова Л.Н. Аккомодация и рефракция по материалам исследований с помощью кобальтового стекла. Офтальмологический журнал. 1973;3:172–176 [Volkov V.V., Kolesnikova L.N. Accommodation and refraction on materials of researches by means of cobalt glass. Ophthalmology journal. 1973;3:172–176 (in Russ.).]
60. Дашевский А.И. Ложная близорукость. М.: Медицина, 1973 [Dashevskiy A.I. False myopia. Moscow: Medicine, 1973 (in Russ.).]
61. Дембский Л.К. Программа практической медицины в офтальмологии (домашние тренажеры в системе охраны зрения): метод. пособие. Симферополь, 1999 [Dembskiy L.K. Program of practical medicine in ophthalmology (home exercise machines in the system of vision): method. benefit. Simferopol, 1993 (in Russ.).]
62. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Сравнительная оценка эффективности субъективного и объективного способа подбора аддитации при назначении прогрессивных очков детям. Современная оптометрия. 2011;9:40–44 [Tarutta E. P., Tarasova N. A. Comparative evaluation of the effectiveness of the subjective and objective method of selection of additions in the appointment of progressive glasses for children. Sovremennaya optometriya. 2011;9:40–44 (in Russ.).]
63. Тарутта Е.П., Ходжабекиан Н.В., Филинова О.В., Кружкова Г.В. Влияние постоянной дозированной слабомультифокальной дефокусировки на постнатальный рефрактогенез. Вестн. офтальмол. 2008;124(6):21–25 [Tarutta E.P., Khodzhabekyan N.V., Filinova O.V., Kruzhkova G.V. Impact of continuous graduated slight myopic defocusing on postnatal refractogenesis. Vestn. Oftal'vol. 2008;124(6):21–25 (in Russ.).]
64. Тарутта Е.П., Прокуркина О.В., Милаш С.В., Ибатуллин Р.А., Тарасова Н.А., Ковычев А.С., Смирнова Т.С., Маркосян Г.А., Ходжабекиан Н.В., Максимова М.В., Пенкина А.В. Индивидуальный очка «Perifocal – M» периферический дефокус и прогрессирующая миопия у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2015;2:33–37 [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Milash V.S., Ibatullin R.A., Tarasova N.A., Kovachev A.S., Smirnova T.S., Markosyan G.A., Khojabekyan N.V., Maksimova M.V., Penkina A.V. Induced glasses «Perifocal – M» peripheral defocus and myopia progression in children. Russian pediatric ophthalmology. 2015;2:33–37 (in Russ.).]
65. Губкина Г.Л. Метод транссклерального лазерного воздействия на ослабленную цилиарную мышцу и его эффективность: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1994 [Gubkina G.L. Method of transscleral laser effect on weakened ciliary muscle and its efficiency; Abstract. diss. ... kand. med. sciences. M., 1994 (in Russ.).]
66. Жукова О.В., Егорова А.В. Исследование аккомодации, возрастные нормы. Компьютерная аккомодография. В кн.: Катаргина Л.А., ред. Аккомодация. Руководство для врачей. М.: Апрель, 2012;63–66 [Zhuikova O.V., Egorova A.V. Study of accommodation, age norms. Computer accommodation. In the book.: Katargina L.A., ed. Accommodation. Manual for doctors. Moscow: April, 2012:63–66 (in Russ.).]
67. Стишковская Н.Н., Нюренберг О.Ю. Электропунктурная рефлексотерапия миопии. Патогенез близорукости, профилактика ее прогрессирования и осложнений: сб. науч. тр. М., 1990:107–108 [Stishkovskaya N.N., Nuremberg O.Y. Electroacupuncture reflexology myopia. The pathogenesis of myopia, prevention of its progression and complications: collection of scientific works. Moscow, 1990:107–108 (in Russ.).]
68. Ливадо Е.И. Лечебная физкультура в комплексном лечении миопии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1977 [Livado E.I. Medical physical culture in the complex treatment of myopia in children: Diss. ... kand. med. sciences. M., 1977 (in Russ.).]
69. Morgan J.A., French A.N., Ashby R.S., Guo X., Ding X., He M., Rose K.A. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. Prog. Retin. Eye Res. 2018;Jan;62:134–149. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004. Epub 2017 Sep 23.
70. Сухиненко И.В. Физическое воспитание детей с миопией средней степени в условиях общеобразовательной школы: Дисс. ... канд. пед. наук. М., 1989 [Suhinenko I. V. Physical education of children with myopia of an average degree secondary school: Dis. ... kand. ped. sciences. M., 1989 (in Russ.).]
71. Хурай А.Р. Допуск к занятиям физической культурой и спортом при заболеваниях органа зрения. Методические рекомендации. М., 2010 [Huray A.R. Admission to physical education and sports in diseases of the eye. Methodical recommendation. Moscow, 2010 (in Russ.).]

Сведения об авторах: Тарутта Елена Петровна — д.м.н., профессор, руководитель отдела; Иомдина Елена Наумовна — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник; Тарасова Наталья Алексеевна — к.м.н., старший научный сотрудник; Маркосян Гаянэ Айказовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник; Максимова Марина Викторовна — научный сотрудник. Отдел патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. 105062, Российская Федерация, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19. Контактная информация: Тарасова Наталья Алексеевна, e-mail: tar221@yandex.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 30.04.2018.

About the authors: Elena P. Tarutta — MD, PhD, professor, Head of Department; Elena N. Iomdina — Doct. Biol. Sci, professor, principal researcher; Natalya A. Tarasova — PhD, senior researcher; Gayane A. Markosyan — MD, PhD, leading researcher; Marina V. Maksimova — researcher. Department of pathology of refraction, binocular vision and ophthalmoeconomics of Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz. 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation. Contact information: Natalya A. Tarasova, e-mail: tar221@yandex.ru. Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 30.04.2018.

Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости у здоровых людей и больных с асептической язвой роговицы различной этиологии

И.В. Бржеская^{1,2}, Е.Е. Сомов^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург

³ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал

РЕЗЮМЕ

Развитие и прогрессирование асептической язвы роговицы во многом определяются активностью протеолитических ферментов в строме роговицы, а поскольку ее отражает коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости, то оценка данного параметра представляет большой практический и научный интерес.

Цель исследования: изучить протеолитическую активность конъюнктивальной жидкости у больных с асептической язвой роговицы различной этиологии.

Материал и методы: исследована конъюнктивальная жидкость у здоровых и больных с язвой роговицы (31 человек), разделенных на 3 группы. В 1-ю (16 человек) вошли пациенты с системными заболеваниями: с синдромами Сьегрена, Стивенса — Джонсона и розацеа, во 2-ю (10 человек) — с перенесенным герпетическим кератитом, в 3-ю (5 человек) — с паралитическим лагофталмом после удаления шванномы мостомозжечкового угла ствола головного мозга.

Интегральную оценку коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости проводили путем оценки скорости высыхания ее смеси с гелем коллагена в соотношении 1:1, напрямую зависящей от активности содержащихся в ней протеолитических ферментов.

Результаты исследования: определены границы нормы ($M \pm 2m$) коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости у здоровых людей — 176–212 КЕ/мл. Наиболее выраженной активностью характеризовалась конъюнктивальная жидкость у пациентов с системными заболеваниями: максимальной она оказалась у больных с синдромом Сьегрена — $852,3 \pm 22,7$ КЕ/мл (в 4,4 раза выше нормы) и незначительно ниже ($815,7 \pm 21,9$ КЕ/мл) — у пациентов с синдромом Стивенса — Джонсона. Существенно более низкой она оказалась при паралитическом лагофтальме ($482,4 \pm 21,4$ КЕ/мл), однако в 2,5 раза выше нормальных границ ($p < 0,001$).

Заключение: коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости у больных с асептической язвой роговицы в среднем на 150–340% выше, чем у здоровых, и зависит от глубины и этиологии язвы. Наиболее высока она у больных с синдромами Сьегрена и Стивенса — Джонсона.

Целесообразны исследования по разработке способов снижения коллагенолитической агрессивности у больных с патологией роговицы, сопровождающейся выраженным лизисным процессом.

Ключевые слова: слезная жидкость, активность протеолитических ферментов, синдром «сухого глаза», синдром Сьегрена, асептическая язва роговицы, диагностика прогрессирования.

Для цитирования: Бржеская И.В., Сомов Е.Е. Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости у здоровых людей и больных с асептической язвой роговицы различной этиологии. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:77–80.

ABSTRACT

Collagenolytic activity of conjunctival fluid in healthy people and patients with aseptic ulcer of the cornea of various etiologies Brzheskaya I.V.^{1,2}, Somov E.E.^{1,3}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University

² St. Petersburg City Mariinsky Hospital

³ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg brunch

The development and progression of an aseptic corneal ulcer is largely determined by the activity of proteolytic enzymes in the corneal stroma. And since it reflects the collagenolytic activity of the conjunctival fluid, its evaluation is of great practical and scientific interest.

Aim: to study the proteolytic activity of the conjunctival fluid in patients with aseptic ulcer of the cornea of various etiologies.

Patients and Methods: conjunctival fluid of healthy people and patients with corneal ulcer (31 persons, 37 eyes), divided into 3 groups, was studied. Group 1 included patients (16) with systemic diseases: with Sjögren, Stevens-Johnson syndromes and

rosacea; group 2 — patients (10) after herpetic keratitis; group 3 — patients (5) with a paralytic lagophthalmos after removal of cerebellopontile angle schwannoma.

An integral evaluation of the collagenolytic activity of the conjunctival fluid was made by estimating the drying rate of its mixture with collagen gel in a ratio of 1:1, directly dependent on the activity of the proteolytic enzymes contained in it.

Results: the norm limits ($M \pm 2m$) of the collagenolytic activity of the conjunctival fluid of healthy people were determined: 176KE/ml — 212KE/ml. The most pronounced activity was characterized by a conjunctival fluid of patients with systemic diseases: it was the highest in patients with Sjögren syndrome — 852.3 ± 22.7 KE/ml (4.4 times higher than normal) and slightly lower (815.7 ± 21.9 KE/ml) in patients with Stevens-Johnson syndrome. It was significantly lower in paralytic lagophthalmos (482.4 ± 21.4 KE/ml), but 2.5 times higher than normal limits ($p < 0.001$).

Conclusion: the collagenolytic activity of the conjunctival fluid of patients with corneal aseptic ulcers is on average 150–340% higher than in healthy individuals and depends on the depth and etiology of the ulcer. It is the highest in patients with Sjögren and Stevens-Johnson syndromes.

Studies are worthwhile to develop ways to reduce collagenolytic aggressiveness in patients with corneal pathology accompanied by a pronounced lysis process.

Key words: lacrimal fluid, activity of proteolytic enzymes, dry eye syndrome, Sjögren's syndrome, corneal aseptic ulcer, diagnosis of progression.

For citation: Brzheshkaya I.V., Somov E.E. Collagenolytic activity of conjunctival fluid in healthy people and patients with aseptic ulcer of the cornea of various etiologies. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2018;2:77–80.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Язвы роговицы различного генеза (септические и асептические) отличаются особой тяжестью клинического течения и часто неблагоприятными исходами, поэтому все сведения, касающиеся их патогенеза, представляют большой практический интерес [1–4]. В первую очередь это касается механизма развития язвенного дефекта. Его запуску способствуют процессы, приводящие к глубоким нарушениям трофики роговицы и ее тактильной чувствительности [5, 6]. На этом фоне, в свою очередь, нарушается нормальный баланс между активностью протеолитических ферментов, в частности, матричных металлопротеаз (ММП), и их тканевыми ингибиторами, которые секретируются клетками стромы роговицы [7–11]. Лизис ее структур начинает развиваться тогда, когда упомянутый выше баланс сдвигается в сторону избыточной активности ММП [4, 12–14]. При этом активность коллагенолитических ферментов закономерно характеризует выраженность процессов деструкции роговичной ткани [15]. С учетом же того, что активность биохимических процессов, протекающих в роговице, во многом отражают соответствующие биохимические изменения слезной (конъюнктивальной) жидкости [1, 14], все большее внимание офтальмологов привлекают лабораторные исследования именно этого биологического материала [16]. В силу указанных обстоятельств оценка коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости у больных с язвой роговицы представляет большой практический и научный интерес.

Цель исследования: изучить протеолитическую активность конъюнктивальной жидкости у больных с асептической язвой роговицы различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованию подлежал биологический материал, взятый у здоровых людей и больных с язвой роговицы различного генеза (31 человек, 37 глаз), поступивших на лечение в офтальмологическое отделение Санкт-Петербургской городской Мариинской больницы. В соответствии с этиологией возникшего патологического процесса все обследованные больные были разделены на 3 группы. В 1-ю (16 человек, 22 глаза) вошли пациенты с системными заболеваниями — синдромом Сьегрена, Стивенса — Джонсона и розацеа, во 2-ю — с перенесенным ранее герпетическим кератитом (10 человек, 10 глаз),

в 3-ю — с паралитическим лагофталмом, возникшим после хирургического удаления шванномы мостомозжечкового угла ствола головного мозга (5 человек, 5 глаз).

Интегральную оценку коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости проводили по способу, разработанному С.Г. Журовой, В.В. Бржеским и И.В. Калининой (патент № 2419095 от 20.05.2011) [13]. В его основе лежит оценка скорости высыхания смеси, состоящей из жидкости, взятой из конъюнктивальной полости здорового или больного глаза, и геля коллагена в соотношении 1:1. Она напрямую зависит от количества и активности содержащихся в ней протеолитических ферментов.

В указанных целях нами (совместно с С.Г. Журовой) выполнены 9 тестовых проб, результаты которых были необходимы для построения калибровочной системы. Для каждой из них готовили смесь, состоящую из 0,1 мл геля коллагена и 0,1 мл раствора коллагеназы, но обладающего заданной степенью активности — в 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 и 900 KE/мл (KE — коллагеназные единицы).

Готовую смесь выдерживали при комнатной температуре (+ 20–22° С) в течение 3 мин до полного смешивания ее компонентов. Далее 0,05 мл смеси с помощью микропипетки наносили на предварительно обезжиренное предметное стекло и с помощью покровного стеклышка распределяли тонким слоем по его поверхности. Затем включали секундомер и определяли время полного высыхания этой жидкостной смеси. Исследование повторяли трижды, вычисляя средний результат.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице 1. Приведенные в ней данные показывают, что по мере ступенчатого роста в тестовой пробе ферментативной активности раствора коллагеназы также ступенчато, но только в сторону снижения изменяется и время ее высыхания. Разница в крайних значениях этих показателей колеблется в пределах от 49,2% до 51,3%.

На основании полученных с тестовыми пробами раствора коллагеназы данных о соотношении времени высыхания смеси в зависимости от ее коллагенолитической активности нами построена номограмма, позволяющая пересчитывать время высыхания (в секундах) в коллагенолитическую активность (в KE/мл) исследуемой смеси (рис. 1).

Таблица 1. Динамика функциональных показателей**Table 1.** Dynamics of functional parameters

Ферментативная активность раствора коллагеназы (КЕ/мл) Enzymatic activity of collagenase solution (CU/ml)	Время высыхания смеси геля коллагена и раствора коллагеназы (с) The drying time of a mixture of collagen gel and collagenase solution (s)
100	263,3±20,2
200	220,6±16,5
300	208,2±18,2
400	194,5±15,7
500	187,4±15,0
600	175,2±14,8
700	160,4±13,5
800	143,2±18,4
900	132,5±12,8

На следующем этапе работы с помощью описанной выше методики был исследован биологический материал, взятый от здоровых людей и больных с язвой роговицы различного генеза. У здоровых людей проведено 45 проб, у больных — 125, причем у каждого пациента конъюнктивальную жидкость исследовали не менее 2 раз.

При этом время высыхания каждой пробы смеси геля коллагена с исследуемой конъюнктивальной жидкостью

**Рис. 1.** Взаимозависимость времени высыхания исследуемой жидкости и ее коллагенолитической активности**Fig. 1.** Interdependence of the drying time of the liquid and its collagenolytic activity

с помощью представленной номограммы пересчитывали уже в коллагенолитическую активность конъюнктивальной жидкости пациента (в КЕ/мл).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что зона нормы, определенная нами по формуле ($M \pm 2m$) коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости, ограничена, как и положено, двумя показателями — меньшим и большим. В данном случае они равны, соответственно, 176 КЕ/мл ($M - 2m$) и 212 КЕ/мл ($M + 2m$).

Таблица 2. Показатели коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости в зависимости от этиологии и глубины язвы роговицы**Table 2.** Parameters of collagenolytic activity of conjunctival fluid, depending on the etiology and depth of the corneal ulcer

Базовая патология пациентов Basic pathology of patients	Глубина стромального дефекта роговицы Depth of stromal corneal defect						Время высыхания смеси коллагена и конъюнктивальной жидкости (с) Time of drying of the mixture of collagen and conjunctival fluid (s)	Средний показатель коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости (КЕ/мл) The average index of collagenolytic activity of conjunctival fluid (CU/ml)	Степень коллагенолитической агрессивности конъюнктивальной жидкости The degree of collagenolytic aggressiveness of the conjunctival fluid
	До десцеметовой пластинки To descemet plate		С образованием десцеметоцеле With the formation of descemetocele		С перфорацией оболочки With Descemet's shell perforations				
	n	%	n	%	n	%			
1. Системного характера: 1. System character:									
— синдром Сьегрена — Sjogren's syndrome	—	—	6	27,3	11	50,0	138,3±12,7	852,3±22,7	III
— синдром Стивенса – Джонсона — Stevens – Johnson syndrome	—	—	—	—	2	9,1	141,5±13,5	815,7±21,9	
— розацеа — rosacea	—	—	1	4,5	2	9,1	170,4±15,2	634,1±17,2	
2. Связанные с патологией роговицы: 2. Correlated with the pathology of the cornea:									II
— постгерпетическая кератопатия — postherpetic keratopathy	3	30,0	3	30,0	4	40,0	177,7±12,1	583,5±21,7	
3. Связанные с патологией век: 3. Correlated with the pathology of the eyelids:									I
— паралитический лагофтальм после хирургического удаления шванномы — paralytic lagophthalmos after surgical removal of schwannoma	5	100	—	—	—	—	188,4±15,1	482,4±21,4	
Здоровые люди Healthy people	—	—	—	—	—	—	227,3±19,2	194,0±18,0	0

n – количество глаз n – number of eyes

Наиболее выраженной коллагенолитической активностью характеризовалась конъюнктивальная жидкость у пациентов с системными заболеваниями организма (табл. 2).

При этом самой высокой она оказалась у больных с синдромом Сьегрена — $852,3 \pm 22,7$ КЕ/мл (в 4,4 раза выше, чем у здоровых людей) и лишь незначительно ниже ($815,7 \pm 21,9$ КЕ/мл) — с синдромом Стивенса — Джонсона (разница в показателях статистически недостоверна).

Намного более низким учетный показатель оказался у лиц с паралимпическим лагофтальмом ($482,4 \pm 21,4$ КЕ/мл). Однако и он в 2,5 раза превышал показатели у здоровых людей (различия статистически значимо, $p < 0,001$). При этом достоверные различия в рассматриваемом отношении обнаружены между группами больных с постгерпетической кератопатией и розацеа: $583,5 \pm 21,7$ КЕ/мл и $634,1 \pm 17,2$ КЕ/мл соответственно ($p < 0,05$).

Учитывая заметный статистический разброс показателей коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости у больных с язвами роговицы, различными по этиологии и, отчасти, по глубине, мы сочли полезным классифицировать ее выраженность тремя степенями, а именно: I степень — коллагенолитическая активность исследованной среды в пределах 301–500 КЕ/мл, II степень — 501–700 КЕ/мл, III степень — 701 КЕ/мл и выше (табл. 2). Таким образом, I степень коллагенолитической активности выявлена у 5 больных на 5 глазах с паралимпическим лагофтальмом после хирургического удаления шванномы и язвенным дефектом, достигшим десцеметовой оболочки. II степень коллагенолитической активности отмечена на 3 глазах с розацеа и 10 глазах с постгерпетической кератопатией, причем с перфорацией роговицы — на 2 и 4 глазах соответственно. И, наконец, самая высокая — III степень выраженности литического процесса выявлена у больных с синдромами Сьегрена (17 глаз) и Стивенса — Джонсона (2 глаза), с признаками перфорации роговицы на 11 и 2 глазах соответственно.

В целом все приведенные выше данные позволяют сделать следующие выводы:

- ♦ Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости глаз у больных с асептической язвой роговицы в среднем на 150–340% выше, чем у здоровых людей.
- ♦ Степень выраженности коллагенолитической агрессивности конъюнктивальной жидкости глаз у больных зависит от глубины развившейся язвы роговицы и ее этиологии. Наиболее высока она у больных с синдромной патологией (Сьегрена и Стивенса — Джонсона).

- ♦ Использованный в работе способ определения коллагенолитической активности конъюнктивальной жидкости отличается технической простотой и может применяться как для оценки степени выраженности развившегося в роговице патологического процесса, так и для прогностических целей.

- ♦ Предполагается выполнение исследований по разработке эффективных способов снижения коллагенолитической агрессивности конъюнктивальной жидкости у больных с роговичной патологией, сопровождающейся выраженным лизисным процессом.

Литература/References

1. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry Eye Syndrome and Ocular Surface Diseases: Clinic, Diagnosis, Treatment. M.: GEOTAR-Media, 2016 (in Russ.)].
2. Brjeskiy V.V., Maychuk Y.F., Petrayevsky A.V., Nagorsky P.G. Use of preservative-free hyaluronic acid (Hylabak®) for a range of patients with dry eye syndrome: experience in Russia. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:1169–1177.
3. Бржеский В.В., Голубев С.Ю. Возможности применения гидроксипропилгуара в слезозаместительной терапии. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(1):88–96 [Brzheskiy V.V., Golubev S. Yu. Potential for use of hydroxypropyl guar in tear substitute therapy. *Ophthalmol. Bull.* 2017; 133(1):88–96 (in Russ.)].
4. Бржеский В.В., Журова С.Г., Ефимова Е.Л., Калинина И.В. Способ хирургического лечения язвы роговицы кератической этиологии: Патент Российской Федерации № 2373908 от 2009 г. по заявке на изобретение № 2008134574 от 19.08.2008 [Brzheskiy V.V., Zhurova S.G., Efimova E.L., Kalinina I.V. Method of surgical treatment of corneal ulcer of a xerotic etiology: Patent of the Russian Federation № 2373908(2009) (in Russ.)].
5. Baradaran-Rafii A., Eslani M., Haq Z. et al. Current and upcoming therapies for ocular surface chemical injuries. *Ocular Surface*. 2017;15(1):48–64.
6. Ma J.J.K., Dohlman C.H. Mechanisms of corneal ulceration. *Ophthalmol. Clin. N. Am.* 2002;15:27–33.
7. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнозов Е.Л. Матриксные металлопротеазы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал*. 2003;2:62–70 [Klisho E.V., Kondakova I.V., Chojnozov E.L. Matrix metalloproteases in oncogenesis. *Siberian J. Oncology*. 2003;2:62–70 (in Russ.)].
8. Рыжакова О.С., Гуреева Т.А., Агеев А.Н. и др. Коллагенолитическая и трипсиноподобная активности слезной жидкости больных с ожоговой травмой глаза. *Офтальмологические ведомости*. 2012;5(1):75–84 [Ryzhakova O.S., Gureeva T.A., Ageev A.N. et al. Collagenolytic and trypsin-like activity of tear fluid in patients with burn injury of the eye. *Ophthalmology J.* 2012;5(1):75–84 (in Russ.)].
9. Acera A., Rocha G., Vecino E. et al. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res.* 2008;40:315–321.
10. Corneal ulcers. Diagnosis and management / Ed. by Sharma N., Vajpayee R.B. New Delhi: Jaypee Brothers Med. Pub., 2008. 202 p.
11. Ramamurthi S., Rahman M.Q., Dutton G.N., Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye*. 2006;20:635–644.
12. Белецкая И.С., Астахов С.Ю. Роль матриксных металлопротеаз в патогенезе глаукомы. *Офтальмологические ведомости*; 2015; VIII (3):28–43 [Beleckaja I.S., Astahov S. Ju. The role of matrix metalloproteases in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmology J.* 2015;8(3):28–43 (in Russ.)].
13. Журова С.Г., Бржеский В.В., Калинина И.В. Определение коллагенолитической активности слезной жидкости здоровых людей и больных с синдромом «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2011;4(1):35–38 [Zhurova S.G., Brzheskiy V.V., Kalinina I.V. Determination of the collagenolytic activity of tear fluid of healthy people and patients with the «dry eye» syndrome. *Ophthalmology J.* 2011;4(1):35–38 (in Russ.)].
14. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. Гидролитические ферменты слезной жидкости в норме и при патологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(4):107–111 [Chesnokova N.B., Beznos O.V. Hydrolytic enzymes of tear fluid in normal and pathological conditions. *Russian Ophthalmol. J.* 2012;5(4):107–111 (in Russ.)].
15. Tandon R., Singh A., Gupta N., Vanathi M., Gupta V. Upgradation and modernization of eye banking services: Integrating tradition with innovative policies and current best practices. *Indian J. Ophthalmol.* 2017;65:109–115.
16. Сомов Е.Е., Бржеский В.В. Слеза (физиология, методы исследования, клиника). СПб.: Наука, 1994 [Somov E.E., Brzheskiy V.V. Tear (Physiology, Research methods, Clinic). SPb.: Nauka, 1994 (in Russ.)].

Сведения об авторах: ^{1,2}Бржеская Ирина Вячеславовна — аспирант кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог; ^{1,3}Сомов Евгений Евгеньевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, заведующий детским отделением. ¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ²СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». 194104, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Литейный пр-т, д. 56. ³ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал. 192283, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21. **Контактная информация:** Бржеская Ирина Вячеславовна, e-mail: ir-brg@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 19.02.2018.**

About the authors: ^{1,2}Irina V. Brzheskaya — postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ophthalmologist; ^{1,3}Evgeny E. Somov — MD, PhD, professor of the Department of Ophthalmology; Head of the children's department. ¹St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. ²St. Petersburg City Mariinsky Hospital. 56, Liteyniy ave., St. Petersburg, 194104, Russian Federation. ³S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg brunch. 21, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation. **Contact information:** Irina V. Brzheskaya, e-mail: ir-brg@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 19.02.2018.**

Сравнительная оценка качества жизни пациентов после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной интраокулярной линзы

А.А. Кожухов¹, Д.О. Капранов²

¹ Клиника «Медлайн-сервис», Москва

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проведение сравнительной оценки качества жизни пациентов (КЖ) после факоэмульсификации катаракты (ФЭК), осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ).

Материал и методы: проведен анализ 174 ФЭК по стандартной методике. Пациенты были разделены на 3 равнозначные по возрасту и степени зрелости катаракты группы: основную (ОГ, 56 глаз), в которой подшивание ИОЛ выполнялось по оригинальной методике, отличающейся тем, что концы нитей фиксировались в слоях роговицы, и 2 контрольных, в которых осуществлялось подшивание ИОЛ под склеральным лоскутом (К1, 58 глаз) и подшивание ИОЛ к радужке (К2, 60 глаз). Исследование КЖ выполнялось до и через 1 мес. после операции по опросникам «VFQ-25», «Качество зрительной жизни» («КЗЖ») и «Опроснику для оценки качества жизни больных катарактой» («ООКЖБК»).

Результаты исследования: наиболее выраженное повышение КЖ по опросникам «ООКЖБК», «КЗЖ», «VFQ-25» отмечалось в ОГ (94,7; 25,7 и 9,9%), в группе К1 положительная динамика была менее выраженной (86,8; 14,6; 7,0%), в группе К2 — еще менее выраженной (85,3; 12,3; 6,7%).

Заключение: разработанный оригинальный метод фиксации (в слоях роговицы) заднекамерной ИОЛ после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, обеспечивает по сравнению с традиционными методами фиксации (к радужке, под склеральным лоскутом) более высокий уровень КЖ пациента — в среднем (по 3 применяемым опросникам) на 7,3–8,6%, при этом наиболее выраженные различия (на 11,1–12,3%) определяются высокими рефракционными результатами операции.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты, интраокулярная линза, капсула хрусталика.

Для цитирования: Кожухов А.А., Капранов Д.О. Сравнительная оценка качества жизни пациентов после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной интраокулярной линзы. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:81–84.

ABSTRACT

Comparative assessment of the quality of life of the patients after phacoemulsification of cataract, complicated by a violation of capsular support of the lens, with various methods of fixation of the posterior chamber intraocular lens

Kozhukhov A.A.¹, Kapranov D.O.²

¹ Clinic «Medline-service», Moscow

² City Clinical Hospital №13 of Avtozavodsky District, Nizhny Novgorod

Aim: to perform a comparative assessment of the quality of life (QOL) of the patients after phacoemulsification (FEC), complicated by a violation of capsular support of the lens, with various methods of fixation of the posterior chamber intraocular lens (PC-IOL).

Patients and Methods: 174 FECs were analyzed according to the standard procedure. The patients were divided into three groups equivalent by the age and degree of maturity of the cataract - the main group (MG, 56 eyes), in which the IOL was sutured by an original technique, according to which the ends of the filaments were fixed in the corneal layers, and two control groups, where IOL was fixed under the scleral flap (K1, 58 eyes) and to the iris (K2, 60 eyes). The QOL was assessed before and one month after the operation by the questionnaires «VFQ-25», «Questionnaire for assessing the quality of life of patients with cataracts» («QQLPC») and questionnaire «Quality of Visual Life» («QVL»).

Results: the most pronounced increase of QOL according to «QQLPC», «QVL», «VFQ-25» was noted in the MG (94.7, 25.7 and 9.9%), in the K1 group, the positive dynamics were less pronounced (86.8, 14.6, 7.0%), in the K2 group even less pronounced (85.3, 12.3, 6.7%).

Conclusion: the developed original method of fixation (in layers of the cornea) of the PC-IOL after FEC, complicated by the violation of capsular lens support, provides a higher level of QOL of the patient, compared with the traditional methods

of fixation (to the iris, under the scleral flap) (on average, according to three applied questionnaires on 7.3–8.6%), while the most pronounced differences (by 11.1–12.3%) are determined by the high refractive results of the operation.

Key words: phacoemulsification of cataract, intraocular lens, capsule of the lens.

For citation: Kozhukhov A.A., Kapranov D.O. Comparative assessment of the quality of life of the patients after phacoemulsification of cataract, complicated by a violation of capsular support of the lens, with various methods of fixation of the posterior chamber intraocular lens. *RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:81–84.*

Актуальность

В настоящее время ведущее место в хирургии катаракты занимает метод ультразвуковой факоэмульсификации (ФЭК) — данная технология обеспечивает ряд принципиальных преимуществ, включая атравматичность, отсутствие необходимости наложения швов, уменьшение степени индуцированного астигматизма, высокие функциональные результаты и сокращение сроков реабилитации пациента. Необходимо отметить, что подавляющее большинство ведущих офтальмологических клиник практически полностью перешли на хирургию катаракты малых разрезов, удаляя до 98% катаракт методом ФЭК с имплантацией эластичной модели интраокулярной линзы (ИОЛ) [1]. Одним из ведущих факторов риска при проведении ФЭК признаются нарушения капсульной поддержки хрусталика, связанные с несостоятельностью собственной капсулы и (или) слабостью связочного аппарата хрусталика, что в конечном счете требует шовной фиксации ИОЛ [2]. В этой связи следует подчеркнуть, что наиболее распространенным и физиологичным методом фиксации ИОЛ признается заднекамерная, при этом подшивание ИОЛ выполняется либо к радужке, либо под склеральным лоскутом [3–5]. В то же время данные методы могут явиться причиной различных осложнений (влияние на зрачковую функцию, прорезание и экстернализация склеральных швов, дислокация ИОЛ и др.). Изложенные положения определяют актуальность разработки простого и универсального метода фиксации различных моделей ИОЛ в задней камере, позволявшего избежать серьезных интра- и послеоперационных осложнений. Наряду с этим следует подчеркнуть, что в последнее время в офтальмологической практике все большую значимость приобретает показатель качества жизни пациента (КЖ), т. е. полученные при исследовании результаты КЖ в совокупности с данными традиционного офтальмологического обследования рассматриваются как важный критерий оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных с нарушением зрительных функций [6].

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительной оценки КЖ пациентов после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной ИОЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 174 ФЭК, выполненных одним офтальмохирургом на аппаратах Inphinit, Stellaris PC, Constellation по стандартной методике. При этом в целях коррекции афакии имплантировались монофокальные ИОЛ AcrySof IQ Natural, Rayner, Akreos AO. Средний возраст пациентов составлял $58,4 \pm 2,4$ года, во всех случаях в рамках предоперационного обследования было выявлено отсутствие капсульной поддержки хрусталика. Критериями включения в исследования явились наличие катаракты на одном глазу (с остротой зрения не более 0,4 при остроте зрения другого глаза не менее 0,9); отсутствие какой-либо альтер-

нативной глазной патологии. Пациенты были разделены на 3 равнозначные по возрасту и степени зрелости катаракты группы: основную (ОГ, 56 глаз), в которой подшивание ИОЛ выполнялось по оригинальной методике, отличающейся тем, что концы нитей фиксировались в слоях роговицы [7], и 2 контрольных, в которых осуществлялось подшивание ИОЛ под склеральным лоскутом (К1, 58 глаз) и подшивание ИОЛ к радужке (К2, 60 глаз).

Исследование КЖ до и через 1 мес. после оперативного вмешательства выполнялось по апробированным в офтальмологической практике опросникам. Русифицированный адаптированный вариант «VFQ-25» включает 25 вопросов, разделенных по 12 основным разделам: общее состояние здоровья, общая оценка зрения, глазная боль, зрительные функции вблизи, зрительные функции вдаль, социальное функционирование, психическое здоровье, ролевые трудности, зависимость от посторонней помощи, вождение автомобиля, цветовое зрение, периферическое зрение. В каждой из шкал числовой показатель выражался в пределах от 0 до 100 баллов, что позволяло определить процентное отношение к максимально возможному позитивному результату (КЖ=100 баллов). С учетом отдельных результатов рассчитывался общий показатель тестирования (ОПТ) как средний показатель по всем шкалам [8]. «Опросник для оценки качества жизни больных катарактой» («ОК-ЖБК») включал 17 вопросов, составляющих 4 блока. Первый блок вопросов ориентирован на субъективные неприятные ощущения, связанные с катарактой на догоспитальном этапе. Второй блок позволял пациентам оценить свои зрительные функции на близком, далеком и среднем расстояниях с коррекцией и без нее. Третий блок вопросов включал социальные аспекты (в какой мере расстраивает то, что приходится обращаться за помощью к родственникам; реже посещать общественные мероприятия; сложно заниматься любимым делом). Четвертый блок вопросов позволял определить степень психологического состояния, связанного с проведением операции. Результаты ответов оценивались в баллах суммарно по всем блокам. При этом в методическом плане присутствовала обратная зависимость, т. е. чем лучше КЖ пациента, тем ниже показатели (51 балл — минимальный, 0 баллов — максимальный уровень КЖ) [9]. Опросник «Качество зрительной жизни» («КЗЖ») состоял из 25 вопросов по основным направлениям профессиональной и бытовой зрительной деятельности с возможностью применения для оценки количественного интегрального показателя на основе весовых коэффициентов каждого из ответов пациента. Оценка выполнялась по суммарному показателю тестирования. Данный опросник был широко апробирован в рамках рефракционной хирургии, при этом наиболее высокий уровень КЗЖ составляет 220 баллов [10, 11].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) на основе применения стандартных параметрических методов оценки

Таблица 1. Результаты динамики КЖ до и после проведения ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной ИОЛ**Table 1.** Results of QOL parameters before and after FEC, complicated by capsular support of the lens capsular lenticular disruption, with different methods of fixation of PC-IOL

Методика оценки КЖ Methodology of QOL assessment	Группы пациентов Patient groups					
	Основная группа Main group		Контрольная группа 1 Control group 1		Контрольная группа 2 Control group 2	
	До ФЭК Before FEC	После ФЭК After FEC	До ФЭК Before FEC	После ФЭК After FEC	До ФЭК Before FEC	После ФЭК After FEC
Общий показатель тестирования «VFQ-25» Overall test score «VFQ-25»	78,9±4,2	86,7±4,3	77,6±4,0	82,8±4,0	75,4±4,4	80,7±4,4
Суммарный показатель тестирования «ООКЖБК» Total test score «QQLPC»	6,57±0,22	0,35±0,20***	6,36±0,18	0,84±0,20***	6,68±0,22	0,98±0,24***
Суммарный показатель тестирования «КЗЖ» Total test score «QVL»	170,2±5,8	214,0±5,6**	176,3±5,0	197,9±5,0*	164,4±5,4	188,4±5,6*

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

среднего и ошибки среднего значения показателя ($M \pm m$), а также критерия Стьюдента. В общем виде статистически достоверными признавались различия, при которых уровень достоверности (p) составлял либо более 95% ($p < 0,05$), либо более 99% ($p < 0,01$), либо более 999% ($p < 0,001$), в остальных случаях различия признавались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

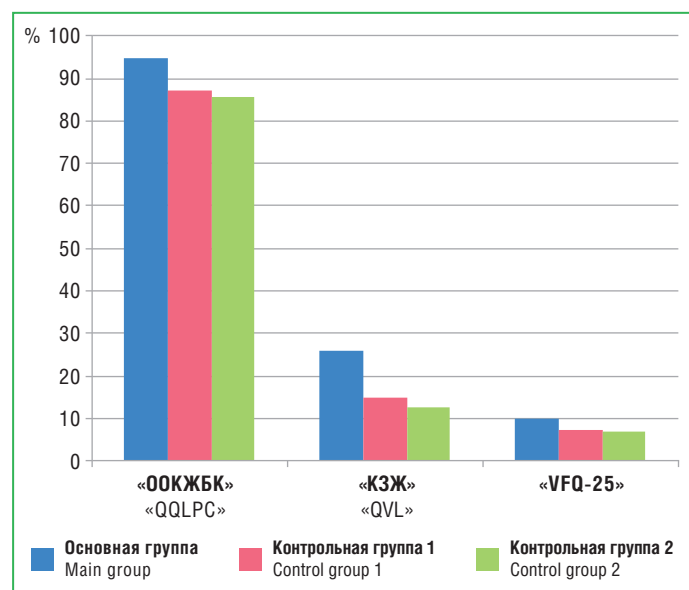
Результаты оценки динамики КЖ после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной ИОЛ представлены в таблице 1. Полученные данные свидетельствуют о существенном повышении КЖ пациента после ФЭК во всех группах и по всем применяемым опросникам. Наиболее выраженные изменения КЖ отмечались по опросникам «ООКЖБК» ($p < 0,001$ во всех группах) и «КЗЖ» ($p < 0,01$ в ОГ и $p < 0,05$ в группах K1 и K2). Показатель КЖ по опроснику «VFQ-25» также во всех группах существенно повысился, однако статистически значимых изменений выявлено не было.

Результаты сравнительной оценки динамики КЖ после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной ИОЛ представлены на рисунке 1. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее выраженное повышение КЖ по опросникам «ООКЖБК», «КЗЖ», «VFQ-25» отмечалось в ОГ (94,7; 25,7 и 9,9% соответственно), в группе K1 положительная динамика была менее выраженной (86,8; 14,6; 7,0% соответственно), в группе K2 — еще менее выраженной (85,3; 12,3; 6,7% соответственно). Дальнейший анализ указывает на то, что показатель КЖ в ОГ по сравнению с группами K2 и K1 повысился в среднем на 7,3–8,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждая полученные результаты, следует подчеркнуть следующие три положения. Первое определяет выраженное повышение уровня КЖ пациента после ФЭК, что согласуется с ранее проведенными исследованиями по данной проблеме [3, 4, 8, 9]. Второе положение связано с выраженностью повышения КЖ в зависимости от приме-

няемого метода оценки. В этой связи следует подчеркнуть, что все опросники КЖ делятся на общие и специальные. Общие опросники предназначены для оценки КЖ независимо от нозологии, тяжести заболевания и вида лечения. Основная целевая установка данных опросников сводится к оценке зрительной ориентировки пациента в повседневной жизни, которая в ряде случаев зависит не только от состояния зрения. Это, в свою очередь, определяет не столь выраженную динамику КЖ после проведения лечебных мероприятий. Изложенное положение в полном объеме объясняет менее выраженные изменения КЖ по общему опроснику «VFQ-25» по сравнению со специальными опросниками «КЗЖ» и «ООКЖБК». Третье положение определяет более выраженное повышение КЖ в ОГ пациентов по сравнению

**Рис. 1.** Сравнительная оценка динамики КЖ после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной ИОЛ (в % улучшения показателя после операции)**Fig. 1.** Comparative assessment of QOL dynamics after FEC, complicated by capsular lens impairment, with different methods of fixation of the PC-IOL (% of improvement after surgery)

с К1 и К2. По опроснику «VFQ-25» данные различия составляли 2,9–3,2%; по опроснику «ООКЖБК» — 7,9–9,4%, по опроснику «КЗЖ» — 11,1–12,3%. В этой связи следует подчеркнуть, что, по мнению ряда авторов, в настоящее время хирургия катаракты по качеству зрения, получаемого пациентом после ФЭК, может относиться к рефракционному типу вмешательств, что связано с внедрением новых технологий офтальмохирургии и разработкой высококачественных ИОЛ. Более того, необходимо отметить, что, в соответствии с данными литературы, наиболее эффективными с позиций изучения КЖ являются опросники, основанные на исследовании преимущественно зрительных и глазных субъективных симптомов, с возможностью применения для оценки количественного интегрального показателя КЖ весовых коэффициентов каждого из ответов пациента. При этом использование опросников, адекватно оценивающих субъективный зрительный статус (таких как «КЗЖ»), обеспечивает высокую корреляционную взаимосвязь с уровнем субъективной удовлетворенности пациента результатами оперативного вмешательства [1, 10, 12]. Проведенный нами анализ показал, что применение оригинального способа подшивания заднекамерной ИОЛ, при котором концы нитей фиксировались в слоях роговицы (ОГ), обеспечивает по сравнению с альтернативными методами фиксации снижение вероятности дислокации (и/или децентрации, и/или ангуляции ИОЛ), возникновения индуцированного астигматизма, что в целом обеспечивает более высокие рефракционные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный оригинальный метод фиксации (в слоях роговицы) заднекамерной ИОЛ после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, обеспечивает по сравнению с традиционными методами фиксации (к радужке, под склеральным лоскутом) более высокий уровень КЖ пациента — в среднем (по 3 применяемым опросникам) на 7,3–8,6%, при этом наиболее выраженные различия (на 11,1–12,3%) определяются высокими рефракционными результатами операции.

Литература/References

1. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. 2014;131(6):80–88 [Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmic surgery. Ophthalmol. Bullett. 2014;131(6):80–88 (in Russ.).]
2. Аветисов С.Э., Липатов Д.В., Федоров А.А. Морфологические изменения при несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика. Вестник офтальмологии. 2002;119(4):22–23 [Avetisov S.E., Lipatov D.V., Fedorov A.A. Morphological changes in the inconsistency of the ligament-capsular apparatus of the lens. Ophthalmol. Bullett. 2002;119(4):22–23 (in Russ.).]
3. Чуднявцева Н.А., Родина Ю.Н. Имплантация мягкой заднекамерной ИОЛ при нарушении капсульной поддержки у больных с травматическим поражением хрусталика и стекловидного тела. Офтальмологический журнал. 2012;6:124–127 [Chudnyavtseva N.A., Rodina Yu.N. Implantation of a soft posterior chamber IOL in case of capsular support disruption in patients with traumatic damage of the lens and vitreous body. Ophthalmological journal. 2012;6:124–127 (in Russ.).]
4. Кадатская Н.В., Марухненко А.М., Фокин В.П. Результаты имплантации трехчастной интраокулярной линзы с шовной фиксацией в цилиарной борозде. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014;12:147–151 [Kadatskaya N.V., Marukhnenko A.M., Fokin V.P. Results of implantation of a tripartite intraocular lens with suture fixation in the ciliary groove. Bulletin of the Orenburg State University 2014;12:147–151 (in Russ.).]
5. Slade D.S. Ab externo sclera fixation of intraocular lens. J. Cataract. Refract. Surg. 2012; 38(10):1316–1321.
6. Овечкин И.Г., Карапетов Г.Ю., Малышев А.В. и др. Роль и место субъективной оценки «качества жизни» пациента в комплексном обследовании состояния органа зрения. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2015;15(3):50–53 [Ovchkin I.G., Karapetov G.Yu., Malyshev A.V. et al. The role and place of a subjective assessment of the «quality of life» of a patient in a comprehensive examination of the state of the organ of vision. Cataract and refractive surgery. 2015;15(3):50–53 (in Russ.).]
7. Кожухов А.А., Горбункова М.В. Способ фиксации интраокулярной линзы. Патент РФ, № 2446777; 2012 [Kozhukhov A.A., Gorbunkova M.V. Method of fixation intraocular lens. Patent RF, № 2446777; 2012 (in Russ.).]
8. Бойко Э.В., Сысоев В.Н., Новик А.А. и др. Качество жизни и психологический статус больных с глаукомой и катарактой. Клиническая геронтология. 2004;10(9): 69–70 [Boyko E.V., Sysoev V.N., Novik A.A. et al. Quality of life and psychological status of patients with glaucoma and cataract. Clinical gerontology. 2004;10(9): 69–70 (in Russ.).]
9. Денкевич М.Н. Влияние экстракции возрастной катаракты на качество жизни больного. Врач-аспирант. 2007;1(16):39–42 [Denkevits M.N. Effect of extraction of age-related cataract on the quality of life of the patient. Doctor-graduate student. 2007;1(16):39–42 (in Russ.).]
10. Трубилин В.Н., Овечкин И.Г., Пожарицкий М.Д. и др. Исследование качества жизни после эксимерлазерных операций. Современная оптометрия. 2012; 5:38–43 [Trubilin V.N., Ovchkin I.G., Pozharitskiy M.D. et al. A study of the quality of life after excimer laser operations. Modern optometry. 2012; 5:38–43 (in Russ.).]
11. Разумов А.Н., Овечкин И.Г., Шакула А.В. и др. Восстановительная офтальмология. М.: Воентехиниздат; 2006:96 [Razumov A.N., Ovchkin I.G., Shakula A.V. et al. Restorative ophthalmology. M.: Voentekhinizdat; 2006:96 (in Russ.).]
12. Нероев В.В., Малюгин Б.Э., Трубилин В.Н. и др. Клинико-социальные аспекты лечения катаракты в России. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2016;16(1): 4–14 [Neroev V.V., Malyugin B.E., Trubilin V.N. et al. Clinical and social aspects of cataract treatment in Russia. Cataract and refractive surgery. 2016;16(1):4–14 (in Russ.).]

Сведения об авторах: Кожухов Арсений Александрович — д.м.н., руководитель центра офтальмохирургии. Клиника «Медлайн-сервис». 123007, Российская Федерация, г. Москва, Хорошевское ш., д. 62. Капранов Денис Олегович — врач-офтальмолог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района». 603018, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, д. 51. **Контактная информация:** Кожухов Арсений Александрович, e-mail: karc@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 02.03.2018.**

About the authors: Arseniy A. Kozhukhov — MD, Head of the Center of Ophthalmic Surgery. Clinic «Medline-service». 62, Khoroshevskoe shosse, Moscow, 123007, Russian Federation. Denis O. Kapranov — ophthalmologist, Department of Eye Microsurgery. «City Clinical Hospital № 13 of Avtozavodsky District of the City of Nizhny Novgorod». 51, Patriotov st., Nizhny Novgorod, 603018, Russian Federation. **Contact information:** Arseniy A. Kozhukhov, e-mail: karc@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. **Received 02.03.2018.**

Ведение пациентов с синдромом «сухого глаза» при системных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях

Г.М. Чернакова¹, Е.А. Клещева²

¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Как известно, ведущую роль в патогенезе синдрома «сухого глаза» (ССГ) играют нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения. Многофакторность данной патологии наряду с плохо изученной патофизиологией и потенциальным прогрессирующим характером течения заболевания, ограниченным диапазоном диагностических тестов создает трудности в диагностике и лечении ССГ. В статье рассмотрены особенности клинического течения ССГ на фоне системных аутоиммунных и хронических инфекционных заболеваний. Освещены ключевые аспекты патогенеза и современной терапии ССГ у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, аутоиммунным тиреоидитом, а также у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и С, вирусом Эпштейна — Барр. Общность патогенетических процессов развития ССГ у пациентов с системными инфекционными и неинфекционными заболеваниями позволяет рассматривать купирование оксидативного стресса как основное направление лекарственной терапии. Безусловно, системная терапия основного заболевания является обязательной, однако выявление симптомов снижения слезопродукции на фоне этих заболеваний, установление степени тяжести ССГ и назначение терапии, улучшающей качество жизни пациентов, являются обязанностями врача-офтальмолога.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», системные аутоиммунные заболевания, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус Эпштейна — Барр, антиоксидантная терапия, Артелак Всплеск, Артелак Баланс.

Для цитирования: Чернакова Г.М., Клещева Е.А. Ведение пациентов с синдромом «сухого глаза» при системных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:85–90.

ABSTRACT

Management of patients with dry eye syndrome with systemic autoimmune and infectious diseases

Chernakova G.M.¹, Kleshcheva E.A.²

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

It is known, that instability and hyperosmolarity of the tear film, inflammation and damage to the eye surface play a leading role in the pathogenesis of dry eye syndrome (DES), as well as neurosensory disorders. Multifactority of this pathology, along with poorly understood pathophysiology and the potential progressive nature of the course of the disease, limited range of diagnostic tests, creates difficulties in the diagnosis and treatment of DES. The article considers the features of the clinical course of DES against the background of systemic autoimmune and chronic infectious diseases. The review highlights the key aspects of pathogenesis and current therapy of DES in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroiditis, as well as in patients with HIV infection, viral hepatitis B and C, Epstein-Barr virus. The common pathogenetic processes of development of DES in patients with systemic infectious and non-infectious diseases allows to consider the reduction of oxidative stress as the main direction of the drug therapy. Undoubtedly, systemic therapy of the underlying disease is mandatory, however, it is the ophthalmologist's responsibility to identify symptoms of tear production decrease against the background of these diseases, to establish the severity of DES and to prescribe therapy that improves the quality of life of patients.

Key words: dry eye syndrome, systemic autoimmune diseases, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, Epstein-Barr virus, antioxidant therapy, Artelac Splash, Artelac Balance.

For citation: Chernakova G.M., Kleshcheva E.A. Management of patients with dry eye syndrome with systemic autoimmune and infectious diseases. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:85–90.

Постоянство состава тканевых жидкостей является необходимым условием, обеспечивающим устойчивость к воздействию факторов окружающей среды, и поддерживается посредством различных физиологических механизмов. Такие показатели, как осмотическое да-

вление, общая концентрация электролитов и концентрация отдельных ионов, а также значения кислотно-основного состояния даже при значительных изменениях условий внешней среды удерживаются на определенном уровне в биологических жидкостях (в т. ч. в слезной жидкости),

отклонения от которого бывают незначительными [1]. Вышеперечисленные механизмы, обеспечивающие постоянство состава той или иной биологической жидкости, носят название «гомеостаз».

Исходя из последнего определения **синдрома «сухого глаза»** (ССГ) DEWS-II, именно потеря гомеостаза слезной пленки является основой развития патологических процессов, приводящих к формированию заболевания. Нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения играют ведущую роль в патогенезе ССГ (синонимы: роговично-конъюнктивальный ксероз, синдром слезной дисфункции, болезнь «сухого глаза», англ.: dry eye syndrome) [2]. Кроме того, в определении подчеркивается многофакторность данной патологии, что наряду с плохо изученной патофизиологией и потенциальным прогрессирующим характером течения заболевания, ограниченным диапазоном диагностических тестов (связанным в т. ч. и с высокой стоимостью исследований) создает трудности в диагностике и лечении ССГ [3].

ССГ ПРИ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Следует отметить тот факт, что нередко ССГ является проявлением системных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы [4]. Наиболее часто встречаются сообщения о развитии ССГ на фоне системных аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит (РА), аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото), системная красная волчанка (СКВ), полимиозит, смешанная криоглобулинемия, узелковый полиартериит, склеродермия) [5–7].

Среди внесуставных проявлений, вторичных по отношению к иммунопатологическому процессу, нарушение работы экзокринных желез (особенно слезных и слюнных) хорошо известно у пациентов с РА [8, 9]. Данный контингент пациентов подвержен риску развития синдрома Сьегрена — хронического воспалительного аутоиммунного заболевания, характеризующегося лимфоцитарной инфильтрацией прежде всего слезных и слюнных желез, что приводит к уменьшению железистых функций и последующему развитию ксерофтальмии и ксеростомии. В такого рода случаях патология экзокринных желез вторична по отношению к основному патологическому процессу [10].

Распространенность ССГ у пациентов с РА варьирует от 4% до 31% и зависит от генетического и географического фактора, а также продолжительности и активности заболевания [11]. Кроме того, РА является заболеванием с тяжелым течением, выраженным болевым синдромом, и, как следствие, симптомы ксерофтальмии остаются зачастую незамеченными ревматологами, что связано с более «мягкой» выраженностью ССГ в сравнении с основным патологическим процессом.

Так, Hajiabbasi et al. в 2016 г. провели обследование 83 пациентов с РА с целью выявления симптомов ксерофтальмии. Авторы диагностировали ССГ в 80% случаев [12]. Uhlig et al., используя тест Ширмера в качестве объективного метода исследования и анкетирование в качестве субъективной оценки состояния глазной поверхности (жалобы на «сухость» глаз, чувство «песка» и необходимость использования слезозаместительных препаратов 3 раза и более в течение дня), выявили ССГ у 383 пациентов с РА из 631 обследуемого (60,7%). Кроме того, авторы отмечают различную степень выраженности симптомов ССГ у пациентов с РА — от легкой

(с жалобами на периодически возникающую «сухость» глаз и чувство «песка», не требующими слезозаместительной терапией) до тяжелой (со значительным снижением слезопродукции, поражением роговицы и необходимостью использовать слезозаместительные препараты более 4 р./сут) [13].

Д.Ю. Майчук с соавт. (2014) провели обратное исследование: выявили РА у более чем 21% пациентов с нитчатым кератитом из 30 обследуемых. Авторы предположили наличие общих звеньев патогенеза данных заболеваний, которые требуют дальнейшего детального изучения [14].

Кроме того, ССГ является наиболее распространенным офтальмологическим проявлением СКВ [15, 16]. Jensen et al. сообщают о наличии по крайней мере одного из симптомов ССГ (чувство «песка» и «инородного тела», нечеткости зрения, необходимости инстилляций слезозаместительных препаратов) у 85% (n=17) пациентов с СКВ, а в 20% случаев (n=4) исследователи диагностировали синдром Сьегрена. Среднее значение результатов теста Ширмера, проведенного всем исследуемым, составило 7,5 мм. Данный показатель в группе здоровых добровольцев составил 16 мм [15].

Следует отметить, что вовлечение структур глаза в патологический процесс не является критерием диагностики СКВ, несмотря на это, ССГ представляет собой заметную особенность данного заболевания [17]. Распространенность ССГ у пациентов с СКВ варьирует от 9 до 19% по данным разных авторов [16, 17]. Симптомы снижения слезопродукции, с одной стороны, могут быть незначительными и остаются незамеченными пациентом с СКВ и/или врачом-ревматологом, с другой — вызывать заметный дискомфорт, снижение остроты зрения и приводить к развитию рубцового пемфигиода в более тяжелых случаях.

Развитие симптомов ССГ у пациентов с СКВ связывают не только со снижением слезопродукции, но и с повышением осмолярности слезной пленки. Так, Duru et al. (2016) выявили статистически значимое повышение осмолярности слезной пленки у пациентов с СКВ в сравнении со здоровыми добровольцами. Авторы отмечают наличие отрицательной корреляции между значениями осмолярности и результатами теста Ширмера, а также отсутствие связи измененных показателей с возрастом пациентов и продолжительностью заболевания [18].

В случаях дискоидной СКВ (ограниченная кожная форма заболевания) помимо эритематозного поражения кожи лица (классическая «бабочка») нередко в патологический процесс вовлекаются веки (чешуйчатое, пигментированное поражение кожи) с развитием в дальнейшем блефарита, что способствует более тяжелому течению ССГ [19]. В экспериментах на мышинной модели СКВ, индуцированной иммунизацией человеческими моноклональными антинуклеарными антителами, Chan et al. (1995) выявили отложение патологических иммунных комплексов в коже век, что приводило к двусторонней гипертрофии мейбомиевых желез и хроническому воспалению век [20].

Необходимо обратить внимание на то, что вовлечение в патологический процесс структур глазной поверхности и развитие ССГ могут быть маркером более тяжелого течения основного заболевания, что следует учитывать при обследовании пациентов с СКВ [17].

ССГ на фоне **аутоиммунного тиреоидита** также является актуальной проблемой на сегодняшний день. Инте-

ресным представляется тот факт, что развитие и функциональные особенности экзокринных желез (слезной, слюнной) и щитовидной железы имеют сходство. Braley-Mullen и Yu (2015) индуцировали развитие аутоиммунного тиреоидита у мышей линии NOD.H-2h4 путем введения в рацион животных питьевой воды с йодидом натрия (NaI). Наряду с симптомами аутоиммунного воспаления щитовидной железы у мышей исследователи наблюдали развитие синдрома Сьегрена с формированием лимфоидных структур в слезных и слюнных железах, сходных с таковыми в щитовидной железе. В состав лимфоидных образований входили Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, что свидетельствовало о воспалительном характере патологического процесса [21].

Достаточно интересной представляется информация о диагностировании аутоиммунного тиреоидита у обследуемых с синдромом Сьегрена в 30–50% случаев. Исследования уровней антитиреоидных антител и базального тиреотропного гормона у пациентов с синдромом Сьегрена показывают превышение нормальных показателей в несколько раз, что свидетельствует о вовлечении щитовидной железы в аутоиммунное воспаление [22].

Снижение слезопродукции у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями и последующим развитием ССГ, а также прогрессирование заболевания на фоне основного (системного) процесса, по-видимому, связаны с общими механизмами развития данных состояний [14]. Исследования последних 20 лет показали, что ведущую роль в развитии ССГ при системной аутоиммунной

патологии играют лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация перiepителиального пространства слезной железы с развитием так называемого аутоиммунного эпителиита [23, 24]. Предполагают, что эпителиальные клетки, с одной стороны, являются мишенями аутоиммунного реагирования, с другой — сами способны инициировать местные воспалительные реакции. Однако причина подобного рода «внутренней активации» эпителиоцитов не совсем ясна. Одной из гипотез «неправильного» реагирования иммунной системы является латентная вирусная инфекция [25].

ССГ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вирусы способны инициировать аутоиммунные реакции посредством различных механизмов, воздействующих на ткани и органы, что подтверждается экспериментами на животных и исследованиями людей. Вирусная инфекция может индуцировать экспрессию так называемого неоантигена на поверхности эпителиальных клеток слезной железы и конъюнктивы (благодаря сходству вирусных антигенов и антигенов клеток хозяина), что приводит к образованию неспецифических аутоантител, активации цитотоксических Т-лимфоцитов, атакующих клетки собственного организма. Таким образом, эпителиоциты глазной поверхности приобретают свойства антигенпредставляющих клеток, отвечающих не только за «открытие» антигена иммунной системе, но и за продукцию хемокинов, обеспечивающих дополнительное привлечение Т- и В-лимфоцитов, макрофагов,

ПРИ СУХОСТИ, УСТАЛОСТИ И РАЗДРАЖЕНИИ ГЛАЗ

Артелак
Всплеск

УВЛАЖНЕНИЕ



БЕЗ
КОНСЕРВАНТОВ

Активен
в течение 6 мес. после
открытия флакона



НОВЫЙ
ДОЗАТОР
с апреля 2019

Медицинское изделие.
Рег. № РФ № 2019/1204
от 14.02.2019.

Гиалуроновая кислота 0,24%

Объем: 10 мл

Гиалуроновая кислота 0,2%

30 индивидуальных доз (капли) по 0,3 мл

При эпизодических жалобах на сухость и дискомфорт глаз, возникающих чаще к концу дня

Артелак

Баланс

УВЛАЖНЕНИЕ



АНТИОКСИДАНТНАЯ
ЗАЩИТА

Витамин В12



Гиалуроновая кислота 0,15% + Пролектор

30 индивидуальных доз (капли) по 0,3 мл

Объем: 10 мл

При выраженных жалобах на сухость и дискомфорт глаз, беспокоящих в течение всего дня, в помещении и на улице, даже с утра

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

плазматических клеток в очаг воспаления. В конечном итоге происходят повреждение и дисфункция клеток и тканей вследствие апоптоза и воспаления [25, 26].

На сегодняшний день большое количество исследований посвящено развитию ССГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и С, инфицированных вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). С учетом того факта, что вышеперечисленные инфекционные заболевания являются глобальной проблемой современной медицины (в связи с неуклонным ростом заболеваемости и отсутствием эффективных методов терапии), проблема диагностики и лечения патологии глаз (в т. ч. и ССГ) на фоне системной вирусной инфекции представляется достаточно актуальной [27].

Более чем у 50% ВИЧ-положительных пациентов наблюдают заболевания глазной поверхности, и наиболее частым из них является ССГ. Эти цифры значительно превышают таковые в общей популяции [9, 28].

Согласно исследованиям Burtin et al., у 70% пациентов с ВИЧ-инфекцией присутствовали симптомы ССГ, а в 85% случаев выявляли хотя бы один клинический признак дисфункции глазной поверхности, используя в качестве диагностических методов тест Ширмера, исследование времени разрыва слезной пленки, подсчет числа дендритных клеток [29]. Geier et al. показали, что снижение слезопродукции происходит примерно у 20–25% из 144 ВИЧ-инфицированных пациентов при отсутствии корреляции с количеством лимфоцитов CD4+ или с тяжестью ВИЧ-инфекции [30].

Одним из патогенетических механизмов развития ВИЧ-ассоциированного ССГ, по мнению многих авторов, является воспаление, причина формирования которого, возможно, — непосредственное воздействие вируса на клетки и ткани глазной поверхности. Данная теория основывается на результатах исследований, в которых ДНК вируса обнаруживали во всех структурах глаза (конъюнктиве, роговице, стекловидном теле и сетчатке) [31–35].

По-видимому, генерализованная ВИЧ-инфекция запускает каскад воспалительных реакций с генерацией провоспалительных цитокинов клетками различных тканей и органов, в т. ч. слезной железы и конъюнктивы, что подтверждается обнаружением в слезной жидкости ВИЧ-инфицированных пациентов повышенных уровней эпидермального фактора роста (ЭФР) и интерферон- γ индуцируемого белка 10 (IFN γ -inducible protein 10, IP-10) в сравнении с группой неинфицированных обследуемых с ССГ [36]. IP-10 является одним из ключевых цитокинов, направляющих иммунокомпетентные клетки в очаг воспаления, будучи при этом как стимулятором, так и поддерживающим фактором воспалительных реакций.

ЭФР является «положительным героем», участвующим в поддержании гомеостаза и регенерации поврежденных тканей. Однако избыточный уровень данного цитокина может привести к гипертрофии тканей глазной поверхности (включая слезную железу), лимфоцитарной инфильтрации и, как следствие, снижению слезопродукции [37]. Высокие уровни ЭФР и IP-10 в слезной жидкости ВИЧ-инфицированных пациентов с ССГ коррелировали со снижением показателей теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки в исследованиях, проведенных Balne et al. в 2016 г. [36].

Вирусные гепатиты В и С (ВГВ и ВГС) — хронические системные заболевания, характеризующиеся разви-

ем специфического воспалительного процесса в клетках печени с широким спектром внепеченочных проявлений. ССГ является самой частой формой поражения глаз при вирусных гепатитах [38, 39]. Патогенетическими механизмами развития ССГ у пациентов с вирусными гепатитами являются, во-первых, способность вирусов проникать в клетки слезных желез, конъюнктивы и роговицы, оказывая при этом прямой повреждающий эффект. Во-вторых, хроническая персистенция вирусов способствует синтезу криоглобулинов (патологических иммунных комплексов), способных откладываться в ткани слезной железы, вызывая ее повреждение [40]. Кроме того, развитие ССГ (а также более тяжелой его формы — синдрома Сьегрена) у пациентов с ВГВ и ВГС является одним из побочных эффектов противовирусной терапии (ПВТ) рекомбинантным интерфероном (интерфероном- α) и рибавирином в течение длительных сроков [41]. Так, Г.Э. Акберова с соавт. диагностировали ССГ различной степени тяжести у 100% пациентов с ВГС, как получающих ПВТ, так и без таковой. Кроме того, авторы определили наличие РНК вируса гепатита С в слезной жидкости у 2-х пациентов с тяжелым ССГ. Данный факт позволил исследователям предположить, что персистенция вируса гепатита С в клетках конъюнктивы является отягчающим фактором развития ССГ [42]. Siagris et al. (2002) определяли симптомы ССГ у 36,6% обследуемых с ВГС, обратив при этом внимание на более частое выявление заболевания у пациентов старшей возрастной группы (средний возраст пациентов с ССГ составил $61,4 \pm 14,7$ года) [43].

ВЭБ — еще один патоген вирусной природы, зарекомендовавший себя как инициатор развития ССГ. ВЭБ — это вирус герпеса 4 типа, который поражает эпителиальные клетки, расположенные в орофарингеальных тканях, слюнных железах, а также В-лимфоциты. Вирус встречается во всем мире, и большинство людей заражаются ВЭБ в течение первых двух десятилетий жизни. Первичная ВЭБ-инфекция обычно протекает бессимптомно и спонтанно разрешается. В некоторых случаях ВЭБ способен вызывать инфекционный мононуклеоз, характеризующийся лихорадкой, фарингитом и общей лимфаденопатией [44]. После первичного инфицирования развивается бессимптомная латенция вируса с периодической реактивацией инфекции в слюнных железах [45].

В последнее время появляются сообщения о способности ВЭБ инициировать пролиферацию лимфоцитов в слезной железе, что приводит к снижению слезопродукции и развитию тяжелой формы ССГ [46, 47]. Геном ВЭБ был обнаружен в клетках биоптатов слезной железы у пациентов с синдромом Сьегрена, что позволило некоторым авторам считать ВЭБ фактором риска развития данного состояния [48].

Таким образом, развитие ССГ у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями и хроническими генерализованными инфекциями имеет общие звенья патогенеза, а именно: развитие локального хронического воспаления вследствие лимфоидной и плазматической инфильтрации, отложения патологических иммунных комплексов (криоглобулинов) в структурах глазной поверхности (клетках слезной железы и конъюнктивы) с последующим их повреждением. Хроническое воспаление на местном уровне индуцирует окислительный стресс в результате нарушения окислительно-восстановительного баланса в сторону гиперпродукции свободных радикалов. Антиоксидантная система не способна инак-

тивировать продукты перекисного окисления липидов, образующиеся в больших количествах, что приводит к формированию порочного круга: воспаление — оксидативный стресс — воспаление [49]. Роль оксидативного стресса в развитии ССГ подтверждается обнаружением гидропероксидов как в системном кровотоке, так и в эпителии бульбарной конъюнктивы и слезной жидкости, а также повышением уровня миелопероксидазы у пациентов с ССГ [49, 50].

Лечение пациентов с ССГ

Общность патогенетических процессов развития ССГ у пациентов с системными инфекционными и неинфекционными заболеваниями позволяет рассматривать купирование оксидативного стресса и разрыв связей упомянутого порочного круга как основное направление лекарственной терапии. Следует обратить внимание на то, что системная терапия основного заболевания является необходимой и обязательной и остается в компетенции врачей-ревматологов и/или инфекционистов. Однако выявление симптомов снижения слезопродукции на фоне системных аутоиммунных заболеваний и хронических инфекций, установление степени тяжести ССГ и назначение терапии, улучшающей качество жизни пациентов, являются обязанностями врача-офтальмолога. В этой связи представляется интересной линейка препаратов Артелак: Артелак Всплеск и Артелак Баланс компании Bausch&Lomb.

Тактику лечения необходимо определять исходя из степени тяжести ССГ на фоне системной патологии и руководствуясь рекомендациями экспертного совета по «красному глазу», согласно которым препараты низкой вязкости наиболее эффективны при ССГ легкой и крайне тяжелой форм, средней вязкости и гели — при средней и тяжелой степенях [51].

В данном контексте следует рассматривать Артелак Всплеск как препарат выбора у пациентов со слабовыраженными симптомами (наличием жалоб на незначительное чувство «сухости», инородного тела) и результатами объективных исследований, приближающимися к нормальным значениям, и с крайне тяжелыми формами ССГ. Преимуществом данного препарата является высокое содержание гиалуроновой кислоты (ГК) — 0,24%. Кроме того, отсутствие консервантов в представленном препарате снижает риск развития токсических и токсико-аллергических реакций при его применении, что является актуальным в отношении пациентов с ССГ на фоне системных аутоиммунных и инфекционных заболеваний, а также на фоне длительного приема лекарственных препаратов, вызывающих сухость глаз (антиглаукомные, бета-блокаторы, антигистаминные, спазмолитики, антидепрессанты, оральные контрацептивы, диуретики).

С учетом роли оксидативного стресса в развитии ССГ на фоне системных заболеваний назначение местных инстилляций препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, представляется патогенетически обоснованным. Пожалуй, единственным средством с подобными свойствами является препарат Артелак Баланс, содержащий в своем составе помимо 0,15% ГК антиоксидант цианокобаламин (витамин В₁₂). Versura et al. сообщают о результатах использования Артелак Баланс у пациентов со средней степенью выраженности симптомов ССГ в течение 2 мес. Авторы отмечают объективное уменьшение параметров воспаления глаз (руководствуясь результата-

ми теста Ширмера, определения времени разрыва и осмолярности слезной пленки) и субъективное уменьшение выраженности симптомов дискомфорта [52].

В литературе встречаются данные об эффективном применении Артелак Баланс у пациентов с ССГ средней степени тяжести на фоне вирусного гепатита С [42]. Авторы отмечают снижение выраженности симптомов ССГ, объясняя положительный эффект от применения данного препарата защитой эпителия глазной поверхности от повреждения свободными радикалами и улучшением метаболических процессов в тканях глаза [42]. Следует обратить внимание на тот факт, что Артелак Баланс содержит нежный консервант (Oxyd™), который распадается на воду, кислород и соль при контакте с глазной поверхностью, что исключает патологическое воздействие консерванта на структуры глаза [52].

Подводя итог, следует отметить, что пациенты с системной аутоиммунной патологией, хроническими генерализованными инфекциями нуждаются в постоянном наблюдении не только врачами профильных специальностей, но и офтальмологами. С учетом тяжести течения системных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы нередко симптомы поражения глазной поверхности остаются незамеченными, и, как следствие, отсутствует медикаментозное сопровождение ССГ. Таким образом, возникает риск прогрессирования ксерофтальмии с развитием тяжелых и крайне тяжелых форм ССГ, труднее поддающихся терапии. Кроме того, наличие недиагностированного ССГ ухудшает качество жизни пациентов с тяжелой системной патологией.

Принимая во внимание тот факт, что ключевую роль в патогенезе ССГ у пациентов с системными инфекционными и неинфекционными заболеваниями играет оксидативный стресс, развивающийся вследствие воспаления на местном уровне, следует использовать не только слезозаместительные препараты для купирования симптомов ксерофтальмии, но и антиоксидантные препараты. Таким образом, для лечения ССГ у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями и хроническими генерализованными инфекциями патогенетически значимым представляется использование препаратов Артелак Всплеск и Артелак Баланс.

Литература/References

1. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987 [Sarkisov D.S. Structural basis of adaptation and compensation of impaired functions. Moscow: Medicine, 1987 (in Russ)].
2. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. The ocular surface. 2007;5:1–204.
3. Milner M.S., Beckman K.A., Luchs J.I. et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders — new strategies for diagnosis and treatment. Current opinion in ophthalmology. 2017;1:3–47. doi: 10.1097/01.icu.0000512373.81749.b7.
4. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Brzesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. «Dry eye» syndrome and diseases of the eye surface: a clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEHOTAR-Media, 2016 (in Russ)].
5. Rodríguez-Pomar C., Pintor J., Colligris B. et al. Therapeutic inhibitors for the treatment of dry eye syndrome. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017;18(17):1855–1865. doi: 10.1080/14656566.2017.1403584.
6. Oliveira H.F., de Souza T.R., Carvalho C.N. et al. Serologic profile and clinical markers of Sjogren syndrome in patients with rheumatoid arthritis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015; Jun;119(6):628–635. doi: 10.1016/j.oooo.2015.02.479.
7. El-Shereef R.R., Mohamed A.S., Hamdy L. Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. Rheumatology international. 2013;33(6):1637–1642. doi: 10.1007/s00296-011-2296-x.
8. Coll J., Rives A., Grino M.C. et al. A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. Annals of the rheumatic diseases. 1987;46(4): 286–289.
9. Tzioufas A.G., Kapsogeorgou E.K., Moutsopoulos H.M. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. Journal of autoimmunity. 2012;39(1–2): 4–8 doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.002.

10. Nguyen C. Q., Cha S. R., Peck A. B. Sjögren's syndrome (SjS) -like disease of mice: the importance of B lymphocytes and autoantibodies. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2007;12:1767-1789.
11. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;36(4): 246-255.
12. Hajarabasi A., Shenavar Masooleh I., Alizadeh Y. et al. Secondary Sjogren's syndrome in 83 patients with rheumatoid arthritis. *Acta medica Iranica*. 2016;54(7):448-453.
13. Uhlig T., Kvien T. K., Jensen J. L. et al. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(7):415-422.
14. Майчук Д. Ю., Пронкин И. А., Колубелова Ю. В. Анализ этиологии нитчатого кератита, сочетание его с системной патологией и этиопатогенетические подходы к терапии. *Офтальмохирургия*. 2014;4:35-40 [Maychuk D.Y., Pronkin I. A., Kolubelova Y. V. Filamentary keratitis etiology analysis, its combination with systemic diseases and etiopathogenic treatment regimens. *Ophthalmosurgery*. 2014;4:35-40 (in Russ.)].
15. Jensen J. L., Bergem H. O., Gilboe I. M. et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *Journal of oral pathology and medicine*. 1999;28(7):317-322.
16. Read R. W. Clinical mini-review: Systemic lupus erythematosus and the eye. *Ocular immunology and inflammation*. 2004;12(2):87-99.
17. Nguyen Q. D., Foster C. S. Systemic lupus erythematosus and the eye. *International ophthalmology clinics*. 1998;38(1):33-60.
18. Duru N., Altinkaynak H., Uysal B. S. et al. Increased tear film osmolarity in systemic lupus erythematosus. *Seminars in ophthalmology*. 2017;32(5):582-587. doi: 10.3109/08820538.2015.1131838.
19. Paroli M. P., Riso D., Pinca M. et al. Chorioretinopathy and discoid plaque-like lesions of the eyelids as useful indicators of systemic lupus erythematosus (SLE) progression. *Lupus*. 2001;10:571-575.
20. Chan C. C., Gery I., Kohn L. D., Nussenblatt R. B. et al. Periocular inflammation in mice with experimental systemic lupus erythematosus. A new experimental blepharitis and its modulation. *Journal of immunology*. 1995;154(9):4830-4835.
21. Braley-Mullen H., Yu S. NOD.H-2h4 mice: an important and underutilized animal model of autoimmune thyroiditis and Sjogren's syndrome. *Advances in immunology*. 2015;126:1-43. doi: 10.1016/bs.ai.2014.11.001.
22. Chiorini J. A., Cihakova D., Ouellette C. E. et al. Sjogren syndrome: Advances in the pathogenesis from animal models. *Journal of Autoimmunity*. 2009;3(3-4):190-196.
23. Manoussakis M. N., Kapsogeorgou E. K. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2010;35(3):219-224. doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.011.
24. Mitsias D. I., Kapsogeorgou E. K., Moutsopoulos H. M. Sjogren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral diseases*. 2006;12(6):523-532.
25. Moutsopoulos H. M., Papadopoulos G. K. Possible viral implication in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *The European journal of medicine*. 1992;1(4):219-223.
26. Katsifis G. E., Moutsopoulos N. M., Wahl S. M. T lymphocytes in Sjögren's syndrome: contributors to and regulators of pathophysiology. *Clinical reviews in allergy and immunology*. 2007;32(3):252-264.
27. Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M., Brito Zerón M. P. et al. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmunity reviews*. 2002;1(4):238-243.
28. Biswas J., Sudharshan S., Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian journal of ophthalmology*. 2008;56(5):363-375.
29. Burtin T., Guepratte N., Bourges J. L. et al. Abnormalities of the ocular surface in patients with AIDS. *Journal français d'ophtalmologie*. 1998;21(9):637-642.
30. Geier S. A., Libera S., Klaus V. et al. Sicca syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1319-1324.
31. Cantrill H. L., Henry K., Jackson B. et al. Recovery of human immunodeficiency virus from ocular tissues in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1458-1462.
32. Fujikawa L. S., Salahuddin S. Z., Ablashi D. et al. Human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III in the conjunctival epithelium of a patient with AIDS. *American journal of ophthalmology*. 1985;100(4):507-509.
33. Fujikawa L. S., Salahuddin S. Z., Ablashi D. et al. HTLV-III in the tears of AIDS patients. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1479-1481.
34. Kestelyn P., Van de Perre P., Sprecher-Goldberger S. Isolation of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III from aqueous humor in two patients with perivasculitis of the retinal vessels. *International ophthalmology*. 1986;9(4):247-251.
35. Qavi H. B., Green M. T., SeGall G. K. et al. Frequency of dual infections of corneas with HIV-1 and HHV-6. *Current eye research*. 1992;11(4):315-323.
36. Balne P. K., Agrawal R., Au V. B. et al. Dataset of tear film cytokine levels in dry eye disease (DED) patients with and without HIV infection. *Data in brief* 2016;10:14-16.
37. Rao K., Farley W. J., Pflugfelder S. C. Association between high tear epidermal growth factor levels and corneal subepithelial fibrosis in dry eye conditions. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2010;51(2):844-849. doi: 10.1167/iovs.09-3875.
38. Логай И. М., Петруня А. М., Фролов В. М. Патология органа зрения при заболеваниях печени. Одесса, 1998 [Logay I. M., Petrunya A. M., Frolov V. M. Eye pathology in diseases of the liver. Odessa, 1998 (in Russ.)].
39. Jorgensen C., Legouffe M. C., Perney P. et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis and Rheumatism*. 1996;39(7):1166-1171.
40. Rajalakshmy A. R., Malathi J., Madhavan H. N. HCV core and NS3 proteins mediate toll like receptor induced innate immune response in corneal epithelium. *Experimental eye research*. 2014;128:117-128. doi: 10.1016/j.exer.2014.09.011.
41. Jacobi C., Wenkel H., Jacobi A. et al. Hepatitis C and ocular surface disease. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(5):705-711.
42. Акберова Г. Э., Чернакова Г. М., Клещева Е. А. и др. Роговично-конъюнктивальный кератит при вирусном гепатите С: особенности течения и аспекты терапии. *РМЖ. «Клиническая офтальмология»*. 2016;17(3):127-131 [Akberova G. E., Chernakova G. M., Kleshcheva E. A. et al. Dry eye syndrome in chronic hepatitis C: clinical features and therapy. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016;17(3):127-131 (in Russ.)].
43. Siagris D., Pharmakakis N., Christofidou M. et al. Keratoconjunctivitis sicca and chronic HCV infection. *Infection*. 2002;30(4):229-233.
44. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *The New England journal of medicine*. 2000;343(7):481-492.
45. Pflugfelder S. C., Crouse C. A., Atherton S. S. Ophthalmic manifestations of Epstein-Barr virus infection. *International ophthalmology clinics*. 1993;33(1):95-101.
46. Whittingham S., McNeilage J., Mackay I. R. Primary Sjögren's syndrome after infectious mononucleosis. *Annals of internal medicine*. 1985;102(4):490-493.
47. Pflugfelder S. C., Wilhelmus K. R., Osato M. S. et al. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1513-1517.
48. Pflugfelder S. C., Crouse C., Pereira I. et al. Amplification of Epstein-Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands, and tears from primary Sjögren's syndrome patients. *Ophthalmology*. 1990;97(8):976-984.
49. Бржеский В. В., Калинина И. В., Калинина Н. М. и др. Роль оксидативного стресса в патогенезе синдрома сухого глаза и возможности его коррекции. *Глаз*. 2016;6(106):9-15 [Brzesky V. V., Kalinina I. V., Kalinina N. M., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of dry eye syndrome and the possibility of its correction. *Eye*. 2016;6(106):9-15 (in Russ.)].
50. Wakamatsu T. H., Dogru M., Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2008; 71(6):72-79.
51. Ковалевская М. А., Майчук Д. Ю., Бржеский В. В. и др. Синдром «красного глаза». М., 2010 [Kovalevskaya M. A., Maichuk D. Yu., Brzesky V. V. et al. «Red eye» syndrome. М., 2010 (in Russ.)].
52. Versura P., Profazio V., Giannaccare G. et al. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *European journal of ophthalmology*. 2013;23(4):488-495. doi: 10.5301/ejo.5000267.

Сведения об авторах: Чернакова Галина Мэлсовна — к.м.н., доцент. ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 127486, Российская Федерация, г. Москва, Бескудниковский бульв., д. 59а. Клещева Елена Александровна — к.м.н., врач-офтальмолог. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Контактная информация: Клещева Елена Александровна, e-mail: klelen@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 30.04.2018.

About the authors: Galina M. Chernakova — PhD, assistant professor. S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. 59a, Beskudnikovskaya str., Moscow, 127486, Russian Federation. Elena A. Kleshcheva — PhD, ophthalmologist. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation. **Contact information:** Elena A. Kleshcheva, e-mail: klelen@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 30.04.2018.

Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии

Е.В. Бирюкова¹, М.В. Шинкин²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

² ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типа — хроническое заболевание, связанное с развитием сосудистых осложнений, предотвращение которых — одна из самых важных задач современной медицины. Механизмы развития диабетической ангиопатии сложны и разнообразны.

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из наиболее распространенных и грозных микрососудистых осложнений СД, что влечет за собой ухудшение зрения и, в будущем, слепоту. ДР имеется практически у всех пациентов с СД 1-го типа и у 60% пациентов с СД 2-го типа с длительностью заболевания более 20 лет.

Диабетическая нефропатия (ДН) отвечает за 40–50% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности. У трети пациентов с СД 1-го типа развиваются серьезные почечные осложнения, характеризующиеся увеличением показателей экскреции мочевых альбуминов и снижением функции почек, вплоть до гемодиализа.

Обсуждаются терапевтические подходы к лечению микроангиопатий (ДР и ДН), возможности применения добезилата кальция (фармакологическая группа — ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции).

Ключевые слова: сахарный диабет, микроангиопатии, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, механизмы развития, лечение, добезилат кальция.

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:91–96.

ABSTRACT

Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to the therapy

Birukova E.V.¹, Shinkin M.V.²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Diabetes mellitus of the first and second type is a chronic disease associated with the development of vascular complications, the prevention of which is one of the most important tasks of modern medicine. The mechanisms of development of diabetic angiopathy are complex and diverse.

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and severe microvascular complications of diabetes, which leads to impaired vision and, in the future, blindness. DR is diagnosed in almost all the patients with type 1 diabetes and in 60% of patients with type 2 diabetes with a duration of the disease of more than 20 years.

Diabetic nephropathy is responsible for 40–50% of all cases of end-stage renal disease. Among patients with type 1 diabetes mellitus, one-third have serious kidney complications, characterized by an increase in urinary albumin excretion and a decrease in renal function, up to hemodialysis.

Therapeutic approaches to the treatment of microangiopathies (diabetic retinopathy and diabetic nephropathy), the use of calcium dobesilate are discussed.

Calcium dobesilate refers to the pharmacological group of angioprotectors and microcirculatory correctors.

Key words: diabetes mellitus, microangiopathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, developmental mechanisms, treatment, calcium dobesilate.

For citation: Birukova E.V., Shinkin M.V. Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to the therapy. RMJ “Clinical ophthalmology”. 2018;2:91–96.

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой современности в силу катастрофического роста численности больных во всем мире и тяжелых последствий заболевания для пациента. По данным Международной федерации диабета (IDF), на 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД, а к 2040 г. прогнозируемое число больных составит 642 млн [1]. При недостаточно эффективном лечении СД может значительно

ограничивать жизнь пациентов, приводить к ранней инвалидизации и преждевременной смерти из-за развития сосудистых осложнений. Хроническая гипергликемия сочетается с повреждением различных органов, особенно сердечно-сосудистой, нервной системы, почек и органа зрения [2, 3].

Хронические (сосудистые) осложнения СД разделяют на микроангиопатии и макроангиопатии. К первым отно-

сятся диабетическая нефропатия (ДН) (специфическое поражение сосудов почек) и ретинопатия (поражение сосудов глаз). Макроангиопатии (ИБС, цереброваскулярные нарушения), облитерирующие поражения периферических сосудов) обусловлены атеросклерозом, который у больных СД начинается раньше и протекает тяжелее [4]. По вине СД каждые 90 мин развивается новый случай слепоты, 60 мин — ДН, требующая гемодиализа, 19 мин — ампутация нижней конечности, 12 мин — новый случай инсульта, 19 мин — один сердечный приступ [5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СД

Длительная и стойкая гипергликемия — ведущий фактор развития сосудистых осложнений СД, который приводит к активации многоступенчатого каскада метаболических нарушений (рис. 1), общей конечной точкой которых являются ухудшение кровотока, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, эндотелиальная дисфункция [3, 6, 7]. Молекулярные механизмы развития микроангиопатий разнообразны и находятся в стадии детального изучения. Предложено несколько объяснений патологических механизмов поражения микрососудистого русла при СД. Неферментативное гликозилирование белков обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминокислотными остатками различных белков соединения, участвующие в обмене. Последние являются исходным материалом для образования в химических реакциях веществ, которые получили название конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Их период полураспада более длительный, чем белков (от нескольких месяцев до нескольких лет). По мере нарастания гликемии процесс гликозилирования сдвигается в сторону образования необратимых КПГ, которые накапливаются в различных тканях и сохраняются в них даже при достижении и поддержании нормогликемии. Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции многих клеток, сосудистым повреждениям, повышению проницаемости базальной мембраны сосудов [4, 7]. При воздействии на КПГ-рецепторы моноцитов и макрофагов происходит активация последних, что запускает про-

дукцию различных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) и факторов роста (тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β)).

Хроническая гипергликемия сопровождается внутриклеточным накоплением глюкозы (в т. ч. в нейронах, эндотелии сосудов) и активацией патологических путей метаболизма глюкозы на фоне недостаточной эффективности утилизации глюкозы в пентозофосфатном пути [2, 7]. Избыток глюкозы неизбежно используется по полиоловому пути (путь ее утилизации в инсулиннезависимых тканях) с образованием сорбитола, внутриклеточное накопление которого приводит к увеличению осмолярности межклеточного пространства, отеку ткани. Накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексозаминовый путь; повышение уровня дигидроксиацетонфосфата (DGAP) приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерин-3-фосфата и других метаболитов, активирующих путь протеинкиназы С (PKC) [8]. Эти соединения являются предшественниками метилглиоксала — основного вещества, приводящего к образованию КПГ.

Последствием активации PKC становится активация ядерного фактора κB (NF- κB), что приводит к снижению продукции NO, повышению уровней эндотелина-1 (ET-1), TGF- β и ингибитора активатора плазминогена-1, нарушению кровотока и возникновению окклюзии капилляров [2, 8]. Активация PKC на фоне гипергликемии способствует увеличению сосудистой проницаемости, усилению неоваскуляризации, нарушению целостности гематоретинального барьера и активации процессов перекисного окисления липидов.

Оксидативный стресс (ОС) также является важным механизмом формирования диабетических сосудистых осложнений. Гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением свободных радикалов и развитием ОС. К метаболическому стрессу также приводит повышенное образование реактивных оксидантов, образующихся в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина [3, 8]. При этом хроническая гипергликемия снижает активность факторов антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). ОС и, как следствие, интенсивное

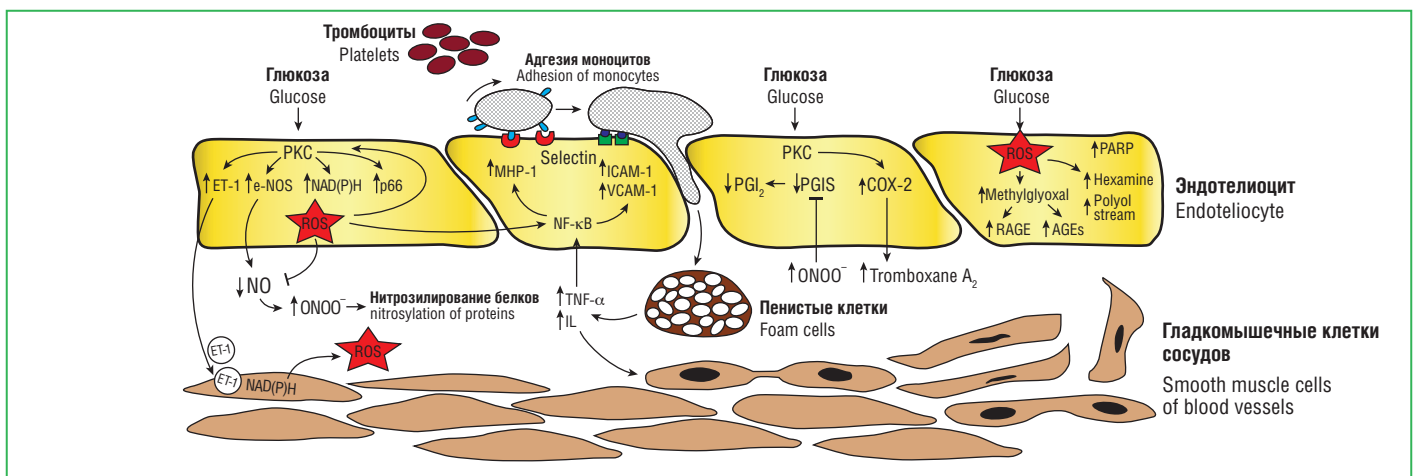


Рис. 1. Последствия гипергликемии: повреждение эндотелиоцитов, активация воспалительных процессов, нарушения в системе гемостаза, дисбаланс системы, контролирующей ангиогенез

Fig. 1. Consequences of hyperglycemia: damage to endotheliocytes, activation of inflammatory processes, disorders in the hemostatic system, imbalance of the system that controls angiogenesis

перекисное окисление липидов, оказывают цитотоксическое действие, что проявляется повреждением мембран эритроцитов, лизосом; нарушается структура мембран клеток, вплоть до их разрыва; ингибируется активность цитохромоксидазы. Повреждающее действие ОС заключается также в нарушении реологических свойств крови с развитием гемостаза и тромбоза [7, 8].

Рассматривая механизмы сосудистых осложнений, нельзя не отметить состояние эндотелия у больных СД. Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной выработкой оксида азота (NO). Биологические эффекты NO включают торможение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов (ГМК), синтез ими коллагена, уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, торможение трансэндотелиальной миграции моноцитов, агрегации и адгезии тромбоцитов, а также антиоксидантное действие [9]. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими нормальное функционирование эндотелия, представляет дисфункцию эндотелия, которая характерна для больных СД. Гипергликемия ингибирует продукцию NO эндотелиальными и ГМК сосудов, блокируя работу NO-синтазы и активируя генерацию активных форм кислорода. Кроме того, гипергликемия сопровождается нарушениями функционирования системы гемостаза и дисбалансом регуляторной системы, контролирующей ангиогенез (рис. 1).

Микрососудистые осложнения сахарного диабета

Диабетические микроангиопатии имеют специфическую клинико-морфологическую картину и развивают-

ся только при СД. Наибольшего внимания среди сосудистых осложнений заслуживают диабетическая нефропатия и ретинопатия (ДР) [4]. При небольшой длительности СД 2-го типа уже 35% больных имеют непролиферативную ДР, 14% — препролиферативную, 28% — ДН на стадии микроальбуминурии, 55% — клинические стадии диабетической нейропатии [10]. При длительности заболевания более 10 лет 60% больных имеют ДР, 48% — ДН [11].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Хорошо известно, что ДН — это одно из наиболее серьезных, инвалидизирующих последствий СД 2, поскольку ведет к прогрессирующей почечной дисфункции, хронической почечной недостаточности и смерти больного [4, 12]. ДН стоит на втором месте среди причин смерти, связанных с СД 2, после сердечно-сосудистых заболеваний. Частота развития ДН колеблется в пределах 40–50% у больных СД 1 и 15–30% у больных СД 2 [13]. Клиническими исследованиями доказана устойчивая взаимосвязь между возрастом дебюта, длительностью СД и риском развития и прогрессирования ДН [14–16].

В настоящее время широко используется наднозологическое понятие хронической болезни почек (ХБП), объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3-х и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции, вне зависимости от первичного диагноза [17]. Для первичной диагностики патологии почек, контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирования патологического процесса



БОЛЕЕ 15 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

МНОГОЕ МЕНЯЕТСЯ – ПРОВЕРЕННОЕ ОСТАЕТСЯ ДОКСИ-ХЕМ®

- ✓ Оказывает наиболее выраженное действие на ранних стадиях диабетической ретинопатии^{1,2}
- ✓ Снижает повышенную проницаемость сосудов
- ✓ Улучшает микроциркуляцию
- ✓ Рекомендован национальным руководством «Офтальмология»³



кальция добезилат
капсулы 500 мг № 30, № 90

При лечении ретинопатии по 1 капсуле (500 мг) 3 раза в день в течение 4–6 месяцев, затем суточную дозу снижают до 7 капсулы (500 мг) 1 раз в день.

STADA

www.stada.ru

¹Leite E.B. et al. Int. Ophthalmol. 1990 Mar; 14(2):81–8.

²Ribeiro M.L. et al. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006 Dec; 244(12):1591–600.

³Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014–736 с.

и определения прогноза важна оценка стадии почечных нарушений по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов и с учетом уровня альбуминурии [18–21]. Особая опасность ХБП состоит в том, что она может длительное время не вызывать никаких жалоб и изменения самочувствия, которые побудили бы больного обратиться к специалисту. Выявление ДН на ранней стадии позволяет существенно — на 10–15 лет увеличить додиализный период, наступающий при хронической почечной недостаточности [22].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Уязвимым при гипергликемии является и орган зрения, наиболее опасным поражением которого является ДР. У лиц трудоспособного возраста среди населения развитых стран мира ДР — одна из основных причин снижения остроты зрения и слепоты, которая у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции [10, 23]. Ретинальные сосудистые осложнения проявляются как у больных с СД 2, так и при СД 1, при котором относительный риск развития ДР вдвое выше, чем при СД 2 [24]. С увеличением продолжительности СД повышается вероятность сосудистых изменений в сетчатке. Показательно, что увеличение уровня HbA1c всего на 1% вдвое увеличивает риск развития ДР [23].

ДР имеет несколько стадий развития. Начальные изменения (непролиферативная ретинопатия) связаны с кровоизлияниями в ткань сетчатки, а также с просачиванием через измененную сосудистую стенку компонентов крови. Если патологическое просачивание появляется в центральных отделах глазного дна (в макулярной зоне), то сетчатка в этой области теряет свою прозрачность, что может приводить к значительному снижению зрения у таких больных — развивается диабетический макулярный отек. Развитию диабетической макулопатии способствуют два процесса: микроокклюзия капилляров (наиболее раннее проявление) и гиперпроницаемость капилляров, связанная с прорывом внутреннего гематоретинального барьера (стенки капилляров сетчатки), иногда в сочетании с нарушением наружного гематоретинального барьера (пигментного эпителия сетчатки) [25]. При этом диабетический макулярный отек не является специфическим проявлением непролиферативной ДР, а может возникать на любой стадии патологического процесса. Дальнейшие изменения связаны с нарушением проходимости сосудов (препролиферативная ДР) и разрастанием новообразованных сосудов и патологической соединительной ткани (пролиферативная ретинопатия). На этих стадиях могут происходить массивные кровоизлияния, отслойка сетчатки и, как следствие, потеря зрения [25].

Изменениям на клеточном уровне, приводящим к нарушению микроциркуляции и ангиогенеза, предшествует ряд метаболических сдвигов. Известно, что в условиях длительно существующей гипергликемии метаболические нарушения (активация полиолового и гексозаминового пути превращения глюкозы, ОС, образование КПП, хроническое воспаление), гемодинамические факторы (ускорение кровотока, нарушение ауторегуляции тонуса сосудов, внутрикапиллярная гипертензия) играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ДР [2, 24, 26]. Немаловажное значение в патогенезе ДР имеют и гемореологические факторы (нарушения в системе коагуляционного звена гемостаза, активация тромбоцитов), нарушение ангиогенного балан-

са, что приводит к образованию микротромбов, ишемии сетчатки. Сетчатка является структурой с относительно высокой метаболической активностью, уровнем клеточного дыхания и потребностью в кислороде, поэтому ишемия ткани может привести к необратимым последствиям.

В результате активации всех этих путей повреждаются нервные элементы сетчатки и контактирующие с ее слоями капилляры хориоидеи (т. е. развивается микроангиопатия). Хотя нарушение микроциркуляции служит классическим признаком осложнений СД, известно, что нейродегенерация сетчатки происходит раньше. Нейродегенерация сопровождается апоптозом нейронов и дисфункцией глии, а ранние аномалии микроциркуляции характеризуются увеличением проницаемости сосудов, нарушением микрососудистой гемодинамики и вазорегрессией (утратой перicyтов и повреждением эндотелия) [26]. Прогрессирующая дисфункция эндотелиальных клеток играет решающую роль в следующих морфоструктурных и патофизиологических изменениях сетчатки: в утолщении мембраны капиллярного базального сосуда, потере периваскулярных клеток, повреждении барьера сетчатки и неоваскуляризации [9, 27].

РОЛЬ ДОБЕЗИЛАТА КАЛЬЦИЯ В ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ СД

При ДР, как и при других осложнениях СД, первоочередное значение придается достижению целевого гликемического контроля, поскольку существует сильная связь между уровнем HbA1c в крови и риском развития ретинопатии [23, 28]. Вместе с тем одним из терапевтических подходов является применение ангиопротекторов, благоприятно влияющих на микроциркуляцию, функциональное состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки и препятствующих развитию структурных изменений сосудистой стенки. К настоящему времени накоплена определенная доказательная база по применению синтетического ангиопротектора — добезилата кальция (ДК) Докси-Хема (Сербия) при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушением сосудистой проницаемости и микроциркуляции, в т. ч. при диабетических микроангиопатиях. ДК зарекомендовал себя как препарат, улучшающий прогноз при ДР и ДН [25, 26, 29, 30].

Основное действие ДК реализуется на уровне системы микроциркуляции (рис. 2). Ангиопротективное действие ДК обусловлено целым комплексом фармакологических эффектов в отношении патофизиологических процессов при микроангиопатиях, в числе которых антиоксидантные, противовоспалительные свойства, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, реологии крови и др. [31, 32].

У больных СД значительно снижена продукция NO, а дисфункция эндотелия носит генерализованный характер [9], что является одним из ранних маркеров развития сосудистых нарушений. В этом плане важным свойством ДК является его способность повышать активность NO-синтазы, тем самым увеличивая синтез NO и улучшая эндотелий-зависимую вазодилатацию [33, 34]. Применение ДК сопровождается снижением уровня эндотелина-1, что связано с уменьшением тромбоксана A2, снижением уровня свободных радикалов и вязкости крови [33, 34]. Интерес представляет исследование J. Dong, в котором оценивалась эффективность ДК и ингибитора АПФ [35]. Пациенты были случайным образом распределены по трем группам (плацебо, ДК и периндоприл). В обеих группах лечения наблюдалось сравнимое снижение альбуминурии. Однако оценка динамики маркеров эндотелиальной дисфункции, таких

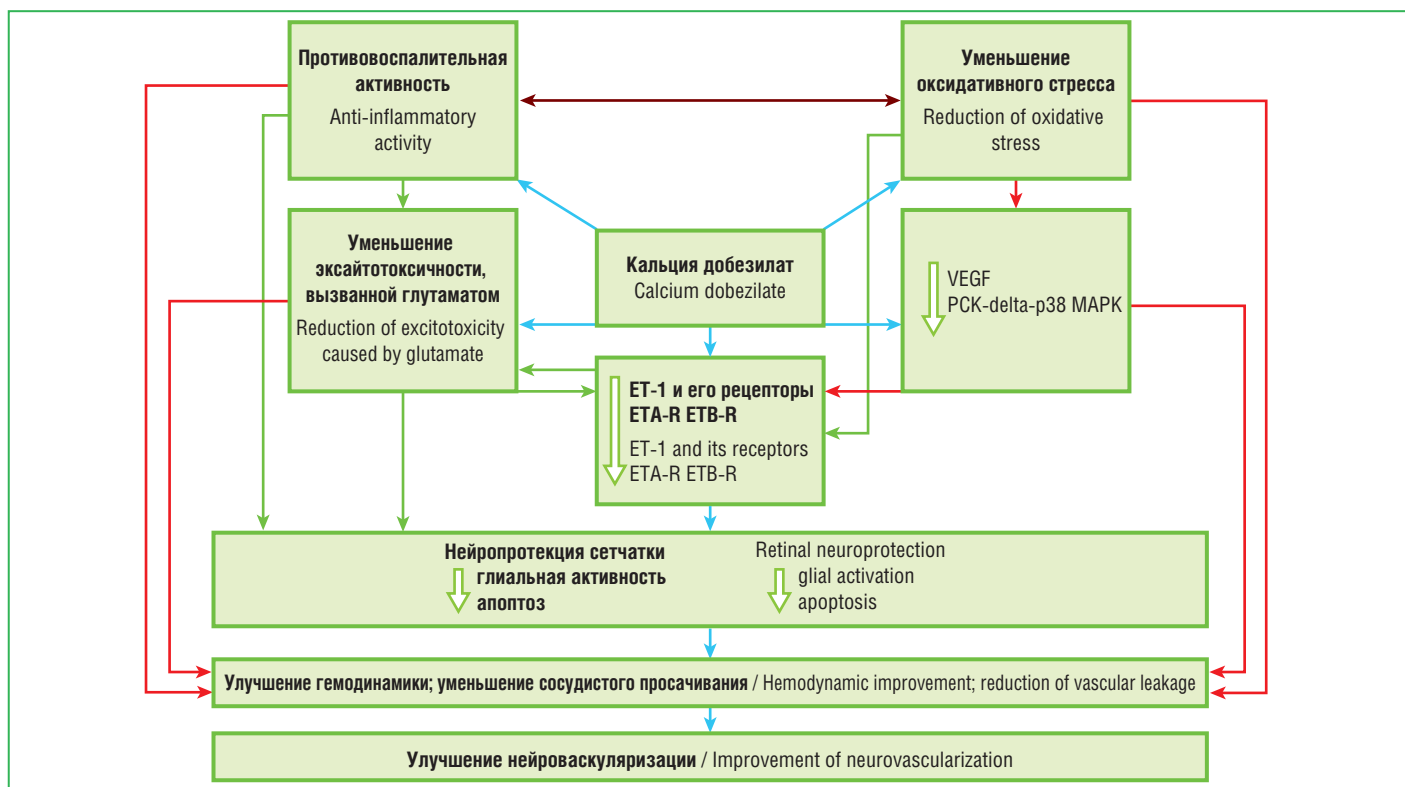


Рис. 2. Фармакологические эффекты ДК при ДР.

Fig. 2. Pharmacological effects of DC in DR.

Примечание: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, PKC – протеинкиназа C, ET-1 – эндотелин 1, ETA-R и ETB-R – эндотелин A и B рецепторы, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

Note: VEGF – vascular endothelial growth factor, PKC – protein kinase C, ET-1 – endothelin 1, ETA-R and ETB-R – endothelin A and B receptors, MAPK – a mitogen-activated protein kinase).

как эндотелин-1 и NO, выявила явное преимущество ДК по сравнению с ингибитором АПФ.

Другими важными эффектами ДК, направленными на патогенетические механизмы сосудистых осложнений, являются ингибирование NF-κB и p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38 MAPK), уменьшение экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), а также уменьшение содержания С-реактивного белка [33–36]. Стоит отметить дозозависимый антиангиогенный эффект ДК. Препарат ингибирует как сосудистый эндотелиальный фактор роста, вызывающий эндотелиальную пролиферацию и повышение сосудистой проницаемости, так и фактор роста фибробластов [32, 37].

Большой интерес представляет применение ДК и с позиции воздействия на систему тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза. Повышенная вязкость крови обуславливает ее стаз (особенно в капиллярах и посткапиллярных венулах), которые поражаются уже на ранних стадиях диабетических микроангиопатий. Препарат способствует уменьшению агрегации тромбоцитов, снижает уровень фибриногена, тем самым улучшая реологию крови [33, 37, 38]. В частности, в исследовании С.А. Коротких и соавт. [39] было показано, что у пациентов с пре-пролиферативной и непролиферативной ДР включение в комплексную терапию ДК способствовало увеличению остроты зрения, уменьшению извитости сосудов и калибра вен, значительному уменьшению количества и величины мягких экссудатов, сокращению количества микроаневризм.

Расширению представлений о механизмах действия ДК способствовали и результаты исследования X. Zhang et al. [40], изучавших эффективность ДК при использовании у пациентов с СД 2 и ДН (n=121). К концу периода наблюдения (12 нед.) было отмечено достоверное снижение скорости экскреции альбумина с мочой. С целью оценки безопасности клинического применения ДК был выполнен анализ данных литературы, опубликованных с 1970 по 2003 г., с фокусом на оценку профиля безопасности препарата. В результате был сделан вывод, что риск побочных явлений, связанных с применением ДК в дозе 500–1500 мг/сут, является низким [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добезилат кальция (Докси-Хем) продемонстрировал эффективность в отношении патогенетических механизмов, ведущих к развитию и прогрессированию диабетических микрососудистых осложнений [42]. Данный представитель группы ангиопротекторов может эффективно применяться как для профилактики, так и для комплексной терапии СД на ранних стадиях ДР и ДН с целью предупреждения дальнейшего развития проявлений заболевания и регресса уже имеющихся изменений, что помогает улучшить качество и прогноз жизни пациентов. Бесспорным преимуществом ДК является хороший профиль его переносимости и безопасности.

Литература/References

1. International Diabetes Federation. (Электронный ресурс). URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (Дата обращения: 12.04.2018).
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615–1625.

3. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiological view. *Biomedical Research*. 2010;21(2):147–155.
4. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab*. 2017;1(2):1–3.
5. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany — results from the CODE2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:10–16.
6. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589.
7. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–188.
8. Forbes J.M., Fotheringham A.K. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia*. 2017;60:2129–2138.
9. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;196:193–222.
10. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227–1239.
11. Gaede P., Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 Diabetes. Implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53(3):39–47.
12. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164–176.
13. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med*. 1996;329:1456–1462.
14. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013;34(3):2436–2443.
15. Gaede P., Tarnow L., Vedel P. et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2784–2788.
16. Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P. et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2004;47:1020–1028.
17. Radbill B., Murphy B., LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(12):1373–1381.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017 [Standarts of specialized diabetes care. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 8th edition. M.: UP PRINT, 2017 (in Russ.)].
19. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004;66(4):1596–1605.
20. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno Hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32:219–226.
21. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305.
22. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008 [Suntsov Y.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Screening complications of diabetes mellitus as a method of assessing the quality of care for patients. M., 2008 (in Russ.)].
23. Keen H., Lee E.T., Russell D. et al. The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;14:22–30.
24. Bhavsar A.R., Emerson G.G., Emerson M.V., Browning D.J. *Diabetic Retinopathy. Epidemiology of Diabetic Retinopathy*. Springer, New York: 2010.
25. Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Применение ангиопротекторов при лечении диабетической ангиопатии: фокус на добезилат кальция. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2015;4:201–204 [Oganезova Zh.G., Egorov E.A. The use of angioprotectors in the treatment of diabetic angiopathy: focus on dobezilate calcium. RMJ «Clinical Ophthalmology». 2015;4:201–204 (in Russ.)].
26. Гусев Ю.А., Капкова С.Г., Варкентина И.В., Третьяк Е.Б. Добезилат кальция в лечении диабетической ретинопатии: главное — не упустить время. РМЖ. 2016; 1:50–54 [Gusev Yu.A., Kapkova S.G., Varkentina I.V., Tretjak E.B. Dobesilat calcium in the treatment of diabetic retinopathy: the main thing is not to miss the time. RMJ. 2016;1:50–54 (in Russ.)].
27. Crawford T.N., Alfaro D.V. 3rd, Kerrison J.B., Jablon E.P. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(1):8–13.
28. Lubowsky N.D., Siegel R., Pittas A.G. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007;10:865–879.
29. Dong J., Zhang X. Q., Liang C.G. Therapeutic effect comparison between CaD and perin-dopril in treatment of early diabetic nephropathy. *Chinese General Practice*. 2008;14:1232–1236.
30. Simó-Servat O., Solà-Adell C., Bogdanov P. et al. Mechanisms of retinal neuroprotection of calcium dobesilate: therapeutic implications. *Neural Regen Res*. 2017;12(10):1620–1622.
31. Воробьева И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2016; 5:60–67 [Vorobyeva I.V. Modern approaches to early diagnosis, pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmol. Bull*. 2016;5:60–67 (in Russ.)].
32. Haller H., Ji L., Stahl K. et al. Molecular Mechanisms and Treatment Strategies in Diabetic Nephropathy: New Avenues for Calcium Dobesilate-Free Radical Scavenger and Growth Factor Inhibition. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1909258.
33. Suschek C., Kolb H., Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide syn-thase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1997;122(7):1502–1508.
34. Leal E.C., Martins J., Voabil P. et al. CaD inhibits the alterations in tight junction proteins and leucocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes. *Diabetes*. 2010;59(10):2637–2645.
35. Dong J. CaD in the treatment of early diabetic nephropathy. *Journal of Shandong University*. 2008;46:80–83.
36. Javadzadeh A., Ghorbanhaghjo A., Adl F.N. et al. Calcium dobesilate reduces endothelin-1 and highsensitivity C-reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2013;19:62–68.
37. Angulo J., Peiró C., Romacho T. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol*. 2011;667(1-3):153–159.
38. Brunet J., Farine J.-C., Garay R.P., Hannaert P. Angioprotective action of CaD against the increased capillary permeability induced by reactive oxygen species in the rat cavity. *Eur J Pharmacol*. 1998;358(3):213–220.
39. Коротких С.А., Князева Е.С. Эффективность ангиопротекторов при диабетической ретинопатии. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2017;1:45–48 [Korotkikh S.A., Knyazeva E.S. The effectiveness of angioprotectors in diabetic retinopathy. RMJ «Clinical Ophthalmology». 2017;1:45–48 (in Russ.)].
40. Zhang X. Therapeutic effects of calcium dobesilate on diabetic nephropathy mediated through reduction of expression of PAI-1. *Exp Ther Med*. 2013;5(1):295–299.
41. Allain H., Ramelet A.A., Polard E., Bentué-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf*. 2004;27(9):649–660.
42. Zhang X., Liu W., Wu S. et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci China Life Sci*. 2015;58(1):101–107.

Сведения об авторах: Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Шинкин Михаил Викторович — эндокринолог ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. **Контактная информация:** Бирюкова Елена Валерьевна, e-mail: lena@obsudim.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 19.04.2018.

About the authors: Elena V. Birukova — MD, PhD, professor in A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 20, build. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation. Mikhail V. Shinkin — endocrinologist in the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. **Contact information:** Elena V. Birukova, e-mail: lena@obsudim.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 19.04.2018.

Местное применение гепарина при коррекции повреждений глазной поверхности

В.Д. Ярцев

ФГБНУ «НИИГБ», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены исторические аспекты местного применения гепарина в офтальмологии, механизм его противовоспалительного действия. Подробно описаны показания к назначению гепарина в виде глазной мази или глазных капель в составе моно- или комбинированной терапии синдрома «сухого глаза», при травматических и ожоговых кератитах, некоторых кератопатиях. Проанализирован опыт иностранных и отечественных авторов со ссылками на 51 источник литературы. Автор приходит к заключению, что местное применение гепарина патогенетически оправданно при терапии различных воспалительных, дистрофических и дегенеративных состояний глазной поверхности. Автор отдельно останавливается на лечении пациентов с ожогами роговицы. Обнаруженные дезинфицирующие свойства гепарина могут быть использованы при этиотропном лечении пациентов с конъюнктивитом и кератитом в составе моно- и комбинированной терапии. Появление новых форм гепарина в виде глазной мази и глазных капель позволяет индивидуально и точно дозировать препарат у пациентов с различной патологией глазной поверхности, таким образом персонализируя проводимое лечение.

Ключевые слова: гепарин, слезозаменители, глазная поверхность, синдром «сухого глаза», кератопатия, ожог роговицы, ПАРИН-ПОС®, ХИЛОПАРИН-КОМОД®.

Для цитирования: Ярцев В.Д. Местное применение гепарина при коррекции повреждений глазной поверхности. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:97–101.

ABSTRACT

Topical application of heparin for the correction of ocular surface lesions
Yartsev V.D.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

The article considers historical aspects of topical application of heparin in ophthalmology, it provides the description of anti-inflammatory action mechanism of heparin. The study describes in detail the indications for application of heparin ointment or heparin eye-drops in mono- or complex-therapy of dry eye syndrome, traumatic and burn keratitis, in some types of keratopathy. The experience of Russian and foreign researchers is analyzed (51 source in total). The author comes to the conclusion that topical use of heparin is pathogenetically justified in the treatment of different inflammatory, dystrophic and degenerative conditions of ocular surface. Special attention is given to the treatment of patients with corneal burn. Disinfectant properties of heparin were found to be useful for etiotropic treatment of the patients with conjunctivitis or keratitis in mono- or combined therapy. The new drug forms of heparin, such as ocular ointment and eye drops, enable to choose the dose of the drug individually and accurately for the patients with different pathology of ocular surface, thus personifying the treatment.

Key words: heparin, artificial tear, ocular surface, dry eye syndrome, keratopathy, corneal burn, PARIN-POS®, HYLOPARIN-COMOD®.

For citation: Yartsev V.D. Topical application of heparin for the correction of ocular surface lesions. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:97–101.

Гепарин впервые был выделен в 1916 г. американским студентом J. McLean [1]. В эксперименте автором были показаны противосвертывающие свойства обнаруженного вещества, позднее другими исследователями эти свойства были подтверждены в клинических работах. По-видимому, впервые гепарин в качестве местнодействующего вещества в офтальмологии был использован в 1949 г. [2]. Предварительно авторы доказали, что гепарин обладает антифибротической активностью, что гипотетически могло бы быть использовано в хирургии глаукомы для препятствования образованию фиброза в области операции. Была изготовлена имплантируемая в переднюю камеру капсула, содержащая гепарин, и в эксперименте подтверждена эффективность такого способа снижения уровня фибротизации. В 1950 г. на

животной модели было показано, что гепарин уменьшает выраженность воспалительной реакции глаза при интракамеральном введении антиген-содержащих растворов [3].

По-видимому, первыми, кто использовал гепарин в инстилляциях при лечении заболеваний глазной поверхности, были E. Vozac et al. [4], которые назначали гепарин пациентам с ожогами роговицы, и S.B. Aronson et al. [5], которые провели клиническое исследование, инстиллируя и вводя в виде субконъюнктивальных инъекций гепарин пациентам с асептическим некрозом и периферическими язвами роговицы. Была показана высокая терапевтическая эффективность гепарина, использованного в сочетании с другими лекарственными средствами, а такое лечение было в дальнейшем охарактеризовано как высокоэффективное и патогенетически оправданное [6].

Свойства гепарина и гепарансульфата

В медицине гепарин наиболее известен как антикоагулянт. Однако факт обнаружения молекулы гепарина у представителей филогенетически далеких друг от друга видов, в т. ч. и не имеющих системы свертывания крови, похожей на таковую у млекопитающих (например, у омара [7], крабов [8], некоторых моллюсков [9, 10], морских ежей [8]), дает основание полагать, что биологическая роль гепарина может быть шире, чем противодействие свертыванию крови.

Известно, что гепарин является веществом, связанным с процессом воспаления. Молекула гепарина электроотрицательна, что позволяет ей служить основой для секреторных гранул тучных клеток. Гепарин, будучи гликозаминогликаном, присоединен к белку-протеогликану, а к этому комплексу присоединяются различные преформированные медиаторы воспаления, образуя гранулу тучной клетки. По данным литературы, биосинтез гепарина осуществляется непосредственно в тучных клетках [11]. При активации тучных клеток целостность гранул нарушается, вследствие чего во внеклеточное пространство попадают медиаторы воспаления. Попадающий таким образом в очаг воспаления гепарин осуществляет свою антикоагулянтную функцию, препятствуя моментальному свертыванию крови и, как следствие, прекращению кровотока в очаге поражения. Кроме того, гепарин связывает протеолитические ферменты, инактивируя их, а затем медленно высвобождая в очаг воспаления, таким образом препятствуя повреждению, возможному при одномоментном выбросе большого числа протеаз [12]. После осуществления указанных функций гепарин в составе комплекса с протеогликаном подвергается элиминации в результате действия ферментов тромбоцитов и гепатоцитов [13]. Существует мнение, что повышение концентрации гепарина способно увеличивать стабильность гранулы тучной клетки, тем самым снижая концентрацию медиаторов воспаления в очаге поражения [14].

Помимо гепарина биоактивным также является гепарансульфат, сходный в своем строении с гепарином, однако имеющий другие функции [15, 16]. Это вещество синтезируется всеми клетками организма. При воздействии патогена или разрушении клеток в кровяное русло попадают липополисахариды, эндотоксины, молекулы ДНК и РНК, белки теплового шока, олигосахариды гиалуроновой кислоты и другие молекулы, которые служат активаторами неспецифического иммунитета [17, 18]. В результате на поверхности эндотелиоцитов экспрессируется значительное число селектинов и интегринов, которые связываются с поверхностными белками лейкоцитов, вызывая вначале их роллинг, а затем, с помощью других белков, — адгезию и миграцию за пределы кровеносного сосуда. Эти процессы происходят при непосредственном участии гепарансульфата. Помимо этого, гепарансульфат связывает хемокины, которые также обеспечивают развитие воспаления. Таким образом, гепарансульфат, сходный по своему строению с гепарином, является одним из активаторов неспецифического иммунитета и обеспечивает развитие воспалительной реакции.

Соответственно, вещества, препятствующие действию гепарансульфата, оказывают противовоспалительное действие, т. к. не дают ему реализовать свои функции, направленные на привлечение лейкоцитов в очаг воспаления и связывание хемокинов. Таким веществом, в част-

ности, является гепарин, который конкурентно связывает протеогликаны и другие лиганды гепарансульфата [19, 20]. Кроме того, подтверждено, что гепарин способен препятствовать селективному опосредованной миграции лейкоцитов [21–24]. Эти экспериментальные данные подтверждены клиническими исследованиями [25].

Высокую эффективность продемонстрировал гепарин при назначении его в виде ингаляций при бронхиальной астме. Исследованиями показано, что он препятствует активации эозинофилов, снижает выраженность метахалин-индуцированного бронхоспазма, поэтому гепарин нашел применение при терапии астмы физического усилия [26–28].

Применение гепарина в офтальмологии

По-видимому, основным препятствием для широкого применения гепарина в качестве противовоспалительного препарата в общей практике является его выраженное антикоагулянтное действие. Это обстоятельство стало причиной разработки аналогов гепарина, сохраняющих способность конкурировать с гепарансульфатом, однако не имеющих антикоагулянтного действия. В то же время при местном применении на глазной поверхности развитие антикоагулянтного действия не имеет клинической значимости, что делает местное применение гепарина в офтальмологии безопасным. Большая масса молекулы гепарина делает его абсорбцию в системный кровоток незначительной, что снижает риск развития системных осложнений от местного назначения гепарина. Кроме того, наличие у гепарина, помимо противовоспалительного, еще и противовирусного эффекта дает основания для проведения не только патогенетически, но и этиологически обоснованного лечения заболеваний глазной поверхности [29].

Первое высокодоказательное исследование, направленное на изучение эффекта гепарина при *аллергическом конъюнктивите*, было проведено в 2013 г. [28]. Оно выявило, что применение гепарина в таких случаях так же эффективно, как и применение дексаметазона. Поскольку гепарин лишен известных побочных эффектов, характерных для дексаметазона, возможно его длительное назначение, что важно при лечении хронических конъюнктивитов. На сегодняшний день гепарин применяют при лечении *фиброзирующих конъюнктивитов*, при которых необходимо назначение препарата на длительный срок [30–33]. Помимо этого, гепарин, являясь гликозаминогликаном, способен связываться с различными белковыми структурами, что делает возможным его применение для выведения с поверхности и стромы роговицы различных депозитов. Так, например, A. Frings et al. применяли гепарин в виде инстилляций у пациента с амиодароновой кератопатией и описали случай полного выведения амиодароновых депозитов [34].

Способность гепарина регулировать процесс ранозаживления позволяет использовать его в качестве регенерирующего агента при *повреждениях слизистых оболочек* [35–37], что объясняет широкие терапевтические возможности этого препарата при кератопатии, ассоциированной с синдромом «сухого глаза» (ССГ) [38–42]. Наглядной демонстрацией регенерирующего потенциала гепарина является исследование, проведенное G. Cham et al. [37]. Авторы в эксперименте моделировали язву роговицы, вызванную попаданием на глазную поверхность

яда кобры. Известно, что такое повреждение может привести к молниеносному расплавлению роговицы. После нанесения повреждения исследователи инстиллировали в конъюнктивальный мешок дексаметазон либо использовали различные мази, в т. ч. на основе гепарина. В последней группе наблюдали наилучшие клинические результаты.

Е.А. Егоров с соавт. [38, 39], Н.В. Ткаченко с соавт. [40] использовали слезозаменитель на основе гепарина ХИЛОПАРИН-КОМОД® у пациентов с ССГ. Авторы сходятся во мнении, что исследованные ими препараты безопасны и эффективны у пациентов изученных клинических групп. В рамках данных клинических исследований побочных реакций в виде развития индивидуальной непереносимости зафиксировано не было, а препараты могут быть рекомендованы к использованию не только в качестве базовой монотерапии, но и в дополнение к другим препаратам. Авторы отдельно отмечали выраженный положительный эффект от назначения гепарин-содержащих препаратов у пациентов с субконъюнктивальными кровоизлияниями, возникшими на фоне сухого кератоконъюнктивита.

Е.А. Егоров с соавт. и Т.Б. Романова с соавт. изучили клиническое действие офтальмологического смазывающего средства на основе гепарина ПАРИН-ПОС® [39, 43]. В рамках указанных работ авторы наблюдали и пациентов с тяжелыми офтальмологическими состояниями, в частности, с язвой роговицы. Авторы отметили, что даже у такого контингента больных применение мази ПАРИН-ПОС® не вызвало токсической или аллергической реакции, а ле-

чение было высокоэффективным: наблюдалась положительная динамика оцениваемых параметров вне зависимости от возраста пациента. Т.Б. Романова с соавт. пришли к заключению, что назначение мази ПАРИН-ПОС® оправданно у пациентов с ССГ, а в некоторых случаях — и у пациентов с другими патологическими состояниями глазной поверхности, в частности, с имеющей торпидное течение язвой роговицы при наличии необходимости очистить ее поверхность от некротических масс [43].

В.В. Бржеский и соавт. в работе о комплексном лечении заболеваний роговицы *ксеротического генеза* указывают на возможность применения глазных капель на основе гепарина в составе комбинированной терапии ввиду возможности этого вещества стимулировать метаболические процессы и усиливать эффект базового полимера препарата «искусственной слезы» [44]. В этой связи ценным представляется тот факт, что в России существуют разрешенные к применению препараты на основе гепарина в качестве монопрепарата, а также в его комбинации с гиалуроновой кислотой. Таким образом, назначение одного комбинированного препарата позволяет не только обеспечить противовоспалительный и стимулирующий метаболизм эффекты гепарина, но и увеличить степень увлажнения глазной поверхности за счет использования гидрофильного полимера. Опыт применения такого комбинированного препарата гиалуроновой кислоты с гепарином описан в работе А.Ф. Бровкиной с соавт. [45]. В рамках указанного исследования авторы изучили патогенез ССГ у пациентов

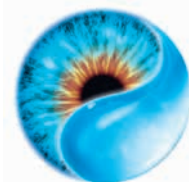


Arzneimittel GmbH

Ваш эксперт в решении проблем «сухого глаза»

Уже более 10 лет инновационные продукты для увлажнения глаз

HYLO®
ЗАБОТА О ГЛАЗАХ



	Постоянное использование		Защита в ночное время	Бережный уход и восстановление		
	ХИЛО-КОМОД®	ХИЛОМАКС-КОМОД®	ВитА-ПОС®	ХИЛОЗАР-КОМОД®	ХИЛОПАРИН-КОМОД®	ПАРИН-ПОС®
	Лидер продаж в Германии*	Длительное интенсивное увлажнение	Защита ваших глаз в ночное время	Увлажнение глаз и заживление повреждений	Увлажнение и восстановление	Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки
Индивидуальное решение для каждого пациента						
	Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**	Высокая концентрация и высокая вязкость	Улучшает свойства слезной пленки	Дневной уход вместо мази в течение дня	Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы	Бережная помощь при раздражении глаз
Состав	0,1% гиалуроновая кислота	0,2% гиалуроновая кислота	Витамин А	0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол	0,1% гиалуроновая кислота + гепарин	Гепарин
Использование	При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»; до и после хирургического лечения	При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»	Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»	При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует заживлению поврежденной глазной поверхности	При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое воспаление роговицы	24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
	До 3-й степени сухости	1-4 степень сухости	1-4 степень сухости	До 3-й степени сухости	До 3-й степени сухости	1-4 степень сухости

с различными формами *эндокринной офтальмопатии* и пришли к выводу, что именно назначение комбинированного препарата гиалуроновой кислоты с гепарином патогенетически оправданно в таких случаях. Авторы считают целесообразным назначение этого препарата у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным отечным экзофтальмом, т. к. корнеопротектор гепарин способствует увлажнению глазной поверхности, уменьшает выраженность признаков раздражения глаза, сокращает время разрушения слезной пленки и стимулирует эпителизацию роговицы.

А.Э. Бабушкин с соавт. продемонстрировали эффективность препарата на основе гепарина в лечении пациентов с *посттравматическим кератитом*, ССГ в исходе длительно протекающего конъюнктивита хламидийной и аденовирусной этиологии, при *термических ожогах роговицы* и *послеожоговой кератопатии*, *незаживающей эрозии роговицы* после ношения контактных линз [46]. Е.К. Очирова с соавт. также указали на целесообразность местного назначения гепарина у пациентов с *ожогом роговицы* [47], а G.G. Teles et al. сообщили об эффективности назначения гепарина в виде мази в составе комплексной терапии у пациентов с ожогом лица [48]. В этой связи интересным видится описание наблюдений случаев ожога глаза паракватом, представленное L. Jian-Wei et al. [49]. Паракват — это гербицидное вещество, используемое при сельскохозяйственных работах, при попадании на глазную поверхность вызывающее развитие хронического конъюнктивита и приводящее к неоваскуляризации роговицы, рубцеванию слезных точек и канальцев, развитию симблефарона [50, 51]. В случаях, когда авторы применяли гепарин после ожога роговицы паракватом, был отмечен значительно более благоприятный исход, чем в случаях, в которых гепарин использован не был. Авторы пришли к заключению о целесообразности использования гепарина при химических ожогах роговицы. К подобным выводам приходят и M. Ustaoglu et al., обнаружившие высокую эффективность мази на основе гепарина у пациентов с тяжелыми химическими ожогами роговицы [52]. Е.А. Егоров с соавт. отмечают, что в случае применения глазной мази на основе гепарина возможно ее нанесение и на кожу век, что выгодно отличает этот препарат от большинства других дерматологических средств, которые, как известно, не рекомендовано наносить на кожу век в связи с опасностью развития нежелательных осложнений со стороны глаза [39]. Это обстоятельство может быть использовано при терапии сочетанного поражения глазной поверхности и век, которое часто встречается в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что гепарин в офтальмологии применяется на протяжении нескольких десятилетий, за это время зарекомендовав себя как безопасное и клинически эффективное средство. Противовоспалительные свойства гепарина, реализуемые различными путями, позволяя рекомендовать назначение этого препарата при различных патологических состояниях, сопровождающихся воспалением глазной поверхности, в частности, при терапии у пациентов с ССГ. Способность гепарина стимулировать регенерацию востребована при необходимости коррекции состояний, связанных с деэпителизацией роговицы, в частности, при травматических и ожоговых кера-

татах, а возможность связываться с белками может быть использована при необходимости выведения различных депозитов с глазной поверхности, в частности, у пациентов с амидароновой кератопатией. Относительно низкая частота развития побочных явлений при местном назначении гепарина позволяет рекомендовать использование его в виде инстилляций или мази в течение продолжительного времени. Обнаруженные у гепарина дезинфицирующие свойства объясняют возможность его применения в составе комплексной этиопатогенетической терапии различных заболеваний глазной поверхности. Имеющиеся на сегодняшний день глазные формы препарата в виде мази (ПАРИН-ПОС®), а также в виде глазных капель в комбинации с гиалуроновой кислотой (ХИЛОПАРИН-КОМОД®), производимые компанией «УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ», позволяют точно дозировать препарат, достигая при этом максимального терапевтического эффекта.

Литература/References

1. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1916;41(2):250–257.
2. Bick M.W., Haines R.W. Local use of heparin in the eye; pellet implantation at an experimental filtering site. *Am J Ophthalmol*. 1949;32(6):774–780.
3. Bick M.W., Wood R.M. Heparin and ocular hypersensitivity. *J Immunol*. 1950; 64(5):357–364.
4. Bozac E., Brief G., Margesco F., Munteanu H. Heparin in the treatment of ocular burns caused by bases. *Ann Ocul (Paris)*. 1967;200(6):693–700.
5. Aronson S.B., Elliott J.H., Moore T.E., Jr., O'Day D.M. Pathogenetic approach to therapy of peripheral corneal inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1970;70(1): 65–90.
6. Lemp M.A. Cornea and sclera. *Arch Ophthalmol*. 1973;90(5):408–421.
7. Hovingh P., Linker A. An unusual heparan sulfate isolated from lobsters (*Homarus americanus*). *J Biol Chem*. 1982;257(16):9840–9844.
8. Medeiros G.F., Mendes A., Castro R.A. et al. Distribution of sulfated glycosaminoglycans in the animal kingdom: widespread occurrence of heparin-like compounds in invertebrates. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1475(3):287–294.
9. Hovingh P., Linker A. Glycosaminoglycans in *Anodonta californiensis*, a Freshwater Mussel. *Biol Bull*. 1993;185(2):263–276.
10. Pejler G., Danielsson A., Bjork I. et al. Structure and antithrombin-binding properties of heparin isolated from the clams *Anomalocardia brasiliana* and *Tivela mactroides*. *J Biol Chem*. 1987;262(24):11413–11421.
11. Lidholt K., Lindahl U. Biosynthesis of heparin. The D-glucuronosyl- and N-acetyl-D-glucosaminyltransferase reactions and their relation to polymer modification. *Biochem J*. 1992;287:21–29.
12. Pomin V.H. Sulfated glycans in inflammation. *Eur J Med Chem*. 2015;92:353–369.
13. Bhushan I., Alabbas A., Sistla J.C. et al. Heparin depolymerization by immobilized heparinase: A review. *Int J Biol Macromol*. 2017;99:721–730.
14. Ahmed T., Syrjste T., Mendelsohn R. et al. Heparin prevents antigen-induced airway hyperresponsiveness: interference with IP3-mediated mast cell degranulation? *J Appl Physiol*. 1994;76(2):893–901.
15. Farrugia B.L., Lord M.S., Melrose J., Whitelock J.M. The Role of Heparan Sulfate in Inflammation, and the Development of Biomimetics as Anti-Inflammatory Strategies. *J Histochem Cytochem*. 2018;66(4):321–336.
16. Parish C.R. The role of heparan sulphate in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(9):633–643.
17. Sato S., St-Pierre C., Bhaumik P., Nieminen J. Galectins in innate immunity: dual functions of host soluble beta-galactoside-binding lectins as damage-associated molecular patterns (DAMPs) and as receptors for pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). *Immunol Rev*. 2009;230(1):172–187.
18. Kono H., Rock K.L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(4):279–289.
19. Lever R., Page C.P. Novel drug development opportunities for heparin. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(2):140–148.
20. Tyrrell D.J., Horne A.P., Holme K.R. et al. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol*. 1999;46: 151–208.
21. Johnson Z., Proudfoot A.E., Handel T.M. Interaction of chemokines and glycosaminoglycans: a new twist in the regulation of chemokine function with opportunities for therapeutic intervention. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16(6):625–636.
22. Wang L., Brown J.R., Varki A., Esko J.D. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *J Clin Invest*. 2002;110(1):127–136.
23. Wang L., Fuster M., Sriramarao P., Esko J.D. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2005;6(9):902–910.

24. Wan M.X., Zhang X.W., Torkvist L., Thorlacius H. Low molecular weight heparin inhibits tumor necrosis factor alpha-induced leukocyte rolling. *Inflamm Res.* 2001; 50(12):581–584.
25. Hoppensteadt D., Fareed J., Klein A.L. et al. Comparison of anticoagulant and anti-inflammatory responses using enoxaparin versus unfractionated heparin for transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102(7):842–846.
26. Ceyhan B.B., Celikel T. Effect of inhaled low molecular weight heparin on methacholine-induced bronchoconstriction. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38(9):446–451.
27. Garrigo J., Danta I., Ahmed T. Time course of the protective effect of inhaled heparin on exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1702–1707.
28. Kocaturk T., Kocaturk O., Kaplan A. et al. Heparin treatment for allergic conjunctivitis in the experimental BALB/c model. *Ophthalmic Res.* 2013;50(1):65–71.
29. Mulloy B., Hogwood J., Gray E. et al. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):76–141.
30. Azad N., Zafar S., Khan A. Successful treatment of liginous conjunctivitis with topical cyclosporine and heparin. *J AAPOS.* 2009;13(5):519–520.
31. Bauer M., Koinzer S., Oschlies I. et al. Liginous conjunctivitis. *Ophthalmologie.* 2016;113(5):416–419.
32. Hiremath M., Elder J., Newall F. et al. Heparin in the long-term management of liginous conjunctivitis: a case report and review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(7):606–609.
33. Ku J.Y., Lichtinger A., Yeung S.N. et al. Topical fresh frozen plasma and heparin treatment of liginous conjunctivitis in a Canadian hospital setting. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(5):e27–28.
34. Frings A., Schargus M. Recovery From Amiodarone-Induced Cornea Verticillata by Application of Topical Heparin. *Cornea.* 2017;36(11):1419–1422.
35. Li Y., Wang W.P., Wang H.Y., Cho C.H. Intragastric administration of heparin enhances gastric ulcer healing through a nitric oxide-dependent mechanism in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;399(2–3):205–214.
36. Meddahi A., Alexakis C., Papy D. et al. Heparin-like polymer improved healing of gastric and colic ulceration. *J Biomed Mater Res.* 2002;60(3):497–501.
37. Cham G., Pan J.C., Lim F. et al. Effects of topical heparin, antivenom, tetracycline and dexamethasone treatment in corneal injury resulting from the venom of the black spitting cobra (*Naja sumatrana*), in a rabbit model. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(3): 287–292.
38. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В. и др. Применение раствора ХИЛОПАРИН-КОМОД® в офтальмологической практике (пилотное исследование). РМЖ «Клиническая офтальмология». 2014;4:207 [Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V. et al. Application of the solution HYLOPARIN-COMOD® in ophthalmological practice (pilot study). *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2014;4:207–212 (in Russ.)].
39. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Оганезова Ж.Г., Тибиева З.У., Дзукаева Д.С. Результаты применения гепарин-содержащего смазывающего средства в лечении синдрома «сухого глаза». РМЖ «Клиническая офтальмология». 2017(3):135–140 [Egorov E.A., Romanova T.B., Oganezova J.G., Tibieva Z.U., Dzuakaeva D.S. Results of application of heparin-containing lubricant in the treatment of dry eye syndrome. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2017;3:207–212 (in Russ.)].
40. Ткаченко Н.В., Астахов Ю.С. Опыт применения Хилопарина в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014;VII(4):53–62 [Tkachenko N.V., Astakhov S. Yu. Experience of using Hyloparin in clinical practice. *Ophthalmological sheets.* 2014;VII(4):53–62 (in Russ.)].
41. Joo K., Chun Y., Kim J. Clinical Effects of Combination Therapy Using Heparin and Phospholipid in Severe Dry Eye Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2010;51(8): 1047–1053.
42. Zhou L. Importance of recognition of ocular surface manifestation of rheumatic diseases. *Ophthalmology in China.* 2006;15(3):159–160.
43. Романова Т.Б., Рабаданова М.Г., Рыбакова Е.Г. и др. Применение гепариносодержащего смазывающего средства в клинической практике. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;1:60–64 [Romanova T.B., Rabadanova M.G., Rybakova E.G. et al. The use of heparin-containing lubricant in clinical practice. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2018;1:60–64 (in Russ.)].
44. Бржеский В.В., Калинина И.В. Комплексное лечение заболеваний роговицы ксеротического генеза. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2015;3:159–165 [Brzheskii V.V., Kalinina I.V. Complex treatment of xerotic corneal diseases. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2015;3:159–165 (in Russ.)].
45. Бровкина А.Ф., Штещенко О.Н., Жукова О.Д. Формирование синдрома «сухого глаза» у больных эндокринной офтальмопатией. Офтальмология. 2014;11(4):26–30 [Brovkina A.F., Steshenko O.N., Zhukova O.D. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2014;11(4):26–30 (in Russ.)].
46. Бабушкин А.Э., Исангулова Л.Х., Файзуллина Х.Г. и др. Результаты использования Хилопарин-КОМОД в поликлинической практике офтальмолога. Точка зрения Восток — Запад. 2016;4:41–43 [Babushkin A.E., Isangulova L.Kh., Fayzullina Kh.G. et al. The results of the use of Hyloparin-COMOD in ophthalmologist outpatient practice. *Point of view East — West.* 2016;4:41–43 (in Russ.)].
47. Очирова Е.К., Плеханов А.Н. Медикаментозное лечение ожогов глаз (обзор литературы). Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2010;73(3):364–369 [Ochirova E.K., Plekhanov A.N. Medicamentous treatment of eye burns (Literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2010;73(3):364–369 (in Russ.)].
48. Teles G.G., Bastos J.A.V., Amary A. et al. Tratamento de queimadura de segundo grau superficial em face e pescoço com heparina tópica: estudo comparativo, prospectivo e randomizado. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica.* 2012;27:383–386 (in Portug.).
49. Jian-Wei L., Xiu-Yun L., Ai-Jun D. Effectiveness of heparin eye drops in paraquat-induced ocular injury. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(4):377–380.
50. McKeag D., Maini R., Taylor H.R. The ocular surface toxicity of paraquat. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(3):350–351.
51. Yoon K.C., Im S.K., Kim J.C. et al. Prognosis of paraquat-induced ocular surface injury: therapeutic effect of amniotic membrane transplantation. *Cornea.* 2009;28(5):520–523.
52. Ustaoglu M., Solmaz N., Onder F. Ocular surface chemical injury treated by regenerating agent (RGTA, Cacicol20). *GMS Ophthalmol Cases.* 2017;7:Doc28.

Сведения об авторах: Ярцев Василий Дмитриевич — к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата. ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Российская Федерация, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а. **Контактная информация:** Ярцев Василий Дмитриевич, e-mail: v.yartsev@niigb.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 24.04.2018.**

About the authors: Vasily D. Yartsev — PhD, research associate in lacrimal pathology department. Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11a, Rossolimo st., Moscow, 119021, Russian Federation. **Contact information:** Vasily D. Yartsev, e-mail: v.yartsev@niigb.ru. **Financial Disclosure:** author hasn't any financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 24.04.2018.**

Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами

А.В. Куроедов^{1,2}, М.А. Захарова³, О.В. Гапонько¹, В.В. Городничий¹

¹ ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности изменения уровня внутриглазного давления (ВГД) в ранние сроки после интравитреальных введений anti-VEGF препаратов у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами (ХНВ).

Материал и методы: 34 пациента (40 глаз) с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили пациенты с классической ХНВ (19 глаз), 2-ю — пациенты со скрытой ХНВ (21 глаз). В обеих группах уровень ВГД измеряли за 1 ч до инъекции, через 1 ч после нее, а также на 7-й день и через 1 мес. после интравитреального введения ранибизумаба 0,05 мл (0,5 мг).

Результаты исследования: уровень ВГД в 1-й группе через 1 ч после инъекции повысился ($p < 0,05$), однако на 7-й день находился уже на исходном уровне, который сохранялся и через 1 мес. ($p > 0,05$). Во 2-й группе уровень ВГД оставался стабильным в течение всего срока наблюдения ($p < 0,05$). Различий в показателях офтальмотонуса через 1 ч, на 7-й день и через 1 мес. после интравитреальной инъекции у пациентов при межгрупповом сравнении обнаружено не было ($p > 0,05$). Не было отмечено статистически значимой разницы в толщине сетчатки до и после интравитреального введения в обеих группах ($p > 0,05$). Вместе с тем была установлена достоверная разница значений корригированной остроты зрения до и после лечения при межгрупповом сравнении ($p < 0,05$).

Выводы: у больных с классической ХНВ отмечено повышение уровня ВГД через 1 ч после интравитреального введения anti-VEGF препаратов. Различий в уровне офтальмотонуса у пациентов с возрастной макулодистрофией в группе с классической ХНВ и в группе со скрытой ХНВ через 1 ч, на 7-й день и через 1 мес. после введения препарата anti-VEGF не было установлено.

Ключевые слова: anti-VEGF препараты, уровень ВГД, хориоидальная неоваскуляризация, возрастная макулярная дегенерация.

Для цитирования: Куроедов А.В., Захарова М.А., Гапонько О.В., Городничий В.В. Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:102–106.

ABSTRACT

The effect of intravitreal injection of anti-VEGF drugs on the ophthalmotonus values in patients with classic and occult choroidal neovascularization

Kuroyedov A.V.^{1,2}, Zakharova M.A.³, Gaponko O.V.¹, Gorodnichy V.V.¹

¹ Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

Aim: to study the changes in the level of intraocular pressure (IOP) in the early period after the intravitreal administration of anti-VEGF drugs in patients with classical and occult choroidal neovascularization (CNV).

Patients and Methods: 34 patients (40 eyes) with age-related macular degeneration were divided into 2 groups. Group 1 — the patients (19 eyes) with classic CNV, group 2 — the patients (21 eyes) with occult CNV. In all patients the IOP were measured an hour before the treatment, on the 7-th day after the injection of ranibizumab and at the 1-month follow-up visit.

Results: in group 1 the level of IOP increased an hour after the injection, but on the 7th day it was already at the initial level, which persisted after 1 month ($p > 0,05$). In the second group, the IOP level remained stable throughout the follow-up period ($p < 0,05$). Differences in the level of IOP in an hour, on the 7th day and 1 month after intravitreal injection in patients of both groups and between groups were not detected ($p > 0,05$). There was no significant difference in retinal thickness before and after intravitreal injection in both groups ($p > 0,05$). However, significant difference was noted in patients of both groups in corrected visual acuity before and after treatment ($p < 0,05$).

Conclusions: *in patients with a classical choroidal neovascularization, an increase in the IOP level was observed one hour after the intravitreal administration of anti-VEGF drugs. The difference in the IOP-level in patients with age-related macular degeneration in the group with classical CNV and in the group with occult CNV after intravitreal injection of the anti-VEGF was not detected in an hour, on the 7th day and 1 month after the administration of the anti-VEGF preparation.*

Key words: *anti-VEGF drugs, IOP-level, choroidal neovascularization, age-related macular degeneration.*

For citation: *Kuroyedov A.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Gorodnichy V.V. The effect of intravitreal injection of anti-VEGF drugs on the ophthalmotonus values in patients with classic and occult choroidal neovascularization. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:102–106.*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — одна из ведущих причин потери зрения среди людей старше 50 лет в развитых странах и третья причина слепоты в мире [1, 2]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов расширило возможности лечения данной патологии, а доказанная эффективность anti-VEGF препаратов позволила им стать терапией первой линии для неоваскулярной ВМД. Однако по мере накопления клинического опыта, вместе с установленной так называемой «резистентной» формой заболевания, был выявлен и ряд побочных эффектов, характерных для интравитреальных инъекций данной группы препаратов. К одному из них относится повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) [3, 4]. Было установлено, что непосредственно после введения anti-VEGF препаратов уровень ВГД резко повышается, а значения его могут варьировать в зависимости от размера глазного яблока, вводимого объема препарата, толщины и ригидности склеры [5, 6]. В дальнейшем уровень ВГД постепенно снижается до исходных значений в течение 30–60 мин после инъекции [6–8]. Однако в некоторых исследованиях отмечается появление устойчивой офтальмогипертензии, которая встречается в 3,1–11,6% случаев [9–13]. Патологические механизмы развития стойкой послеоперационной гипертензии в настоящее время изучены недостаточно [14]. В ряде публикаций имеется указание на факторы риска повышения уровня ВГД в отдаленные сроки после интравитреальных инъекций. К ним относятся количество инъекций, интервал между инъекциями, применяемый anti-VEGF препарат, сопутствующая глаукома, нарушение целостности задней капсулы хрусталика после дисцизии вторичной катаракты и др. [13, 15–18]. Однако другие исследователи не выявили достоверной зависимости между факторами риска и развитием стойкой офтальмогипертензии после интравитреального введения препаратов anti-VEGF [19–22]. Была выдвинута гипотеза о том, что развитие офтальмогипертензии после интравитреальных инъекций может быть связано с CD36 генным полиморфизмом [23]. Таким образом, имеющиеся данные о возможных причинах и факторах риска, которые приводят к стойкому повышению уровня ВГД после инъекций препаратов anti-VEGF, противоречивы. В этой связи **целью исследования** стало изучение особенностей уровня ВГД в ранние сроки после интравитреального введения препаратов anti-VEGF у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами (ХНВ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе офтальмологического отделения ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка» Минобороны России в период с мая 2016 по январь 2017 г. Финальный прото-

кол обследования включал данные 34 пациентов (40 глаз) с «влажной» формой ВМД. Верификация диагноза, включая наличие хориоидальной неоваскуляризации, была подтверждена с помощью флюоресцентной ангиографии (ФАГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе спектрального типа (Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия).

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с классической ХНВ (19 глаз), 2-ю группу — пациенты со скрытой ХНВ (21 глаз). В обеих группах проводились интравитреальные инъекции 0,05 мл (0,5 мг) препарата ранибизумаб двумя сертифицированными хирургами. Критерием включения пациентов в данное исследование, помимо основного диагноза, было отсутствие сопутствующей глаукомы. Уровень ВГД измеряли за 1 ч до инъекции, через 1 ч после нее, а также на 7-й день и через 1 мес. после интравитреального введения anti-VEGF препарата с использованием метода тонометрии по Маклакову (груз 10 г). Исследования офтальмотонуса проводились в клинике в интервале от 10:00 до 12:00. Определение остроты зрения у всех пациентов проводилось в стандартных условиях освещения по таблицам Снеллена. Наилучшая скорректированная острота зрения проверялась в условиях оптимальной коррекции. Срок наблюдения пациентов в данном исследовании ограничивался интервалом наблюдения 35–45 дней, что было определено предварительно дизайном исследования вследствие планирования повторной инъекции anti-VEGF препарата.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

Полученные результаты вносились в общую таблицу данных на сертифицированном оборудовании с использованием лицензированной программной операционной оболочки. Статистическая обработка анализируемых данных выполнялась одним исследователем с помощью программы Statistica, версия 10.0 (StatSoft, Inc., США). Приводимые параметры проверялись на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро — Уилка, $p > 0,05$). Числовые данные, имеющие нормальное распределение, представлены в формате: $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение среднего значения. При распределении, отличном от нормального (критерий Шапиро — Уилка, $p < 0,05$), данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (25%; 75%)). Показатели в двух зависимых выборках в разные сроки введения anti-VEGF препаратов сравнивали с помощью парного критерия Уилкоксона. Показатели в двух независимых выборках при нормальном распределении сравнивали с помощью t -критерия для независимых выборок, для сравнения показателей в двух независимых выборках при ненормальном распределении использовали критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных было 61,8% мужчин (21 человек) и 38,2% женщин (13 человек). Средний возраст пациентов составил 76,79±7,13 года. Средний возраст мужчин составил 76,00±7,27 года, женщин — 78,08±6,98 года. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 78,06±6,92 года, во 2-й группе — 76,15±6,94 года. Достоверных отличий по возрасту у пациентов в обеих группах установлено не было ($p>0,05$).

Длительность установленного ранее диагноза на момент включения в исследование в 1-й группе составила 11 (3; 24) мес., во 2-й группе — 12 (7; 34) мес. Количество интравитреальных инъекций anti-VEGF препарата до момента включения в 1-й группе составило 2 (1; 3) инъекции, во 2-й группе — также 2 (0; 3) инъекции. Достоверных отличий по длительности верифицированного диагноза и количеству предыдущих интравитреальных инъекций у пациентов в обеих группах выявлено не было ($p>0,05$).

По данным ОКТ, толщина сетчатки в 1-й группе до интравитреального введения anti-VEGF препарата составила 353 (307; 460) мкм, во 2-й группе — 375 (312; 416) мкм (рис. 1, 2). Корригированная острота зрения у пациентов 1-й группы до начала лечения составила 0,2 (0,05; 0,3), во 2-й группе этот же показатель был равен 0,4 (0,2; 0,6), $p=0,008$. После интравитреального введения anti-VEGF препарата в 1-й группе толщина сетчатки в макуле снизилась до 316 (263; 428) мкм, во 2-й группе — до 291 (268; 394) мкм. Вместе с тем статистически значимой разницы между показателем «толщина сетчатки в макуле» до интравитреального введения и этим же показателем после введения в обеих группах выявлено не было ($p>0,05$). Корригированная острота зрения после инъекции повысилась в обеих группах: в 1-й группе составила 0,3 (0,05; 0,3), во 2-й группе — 0,4 (0,4; 0,6), и эти различия были статистически достоверны у пациентов обеих групп ($p<0,001$).

Уровень ВГД в 1-й группе через 1 ч после инъекции повысился до 20 (17; 22) мм рт. ст., однако на 7-й день находился уже на исходном уровне, который сохранялся и через 1 мес. Медикаментозное местное гипотензивное лечение не назначалось. Во 2-й группе уровень ВГД оставался стабильным в течение всего срока наблюдения. Результаты исследования уровня ВГД до и после интравитреального введения anti-VEGF препарата в обеих группах представлены в таблице 1.

В 1-й группе была обнаружена статистически достоверная разница между уровнем ВГД через 1 ч после инъекции и уровнями офтальмотонуса до введения препарата, а также через 7 дней и 1 мес. после инъекции ($p<0,05$). В то же время разницы между исходными значениями офтальмотонуса и их значениями в течение 1 мес. наблюдения не обнаружено ($p>0,05$). Во 2-й группе статистически достоверных отличий в уровне ВГД через 1 ч, на 7-й день и через 1 мес. после интравитреальной инъекции у пациентов 2-й группы не выявлено ($p>0,05$). При сравнении уровня офтальмотонуса в обеих группах на разных сроках наблюдения не было отмечено статистически достоверной разницы этих параметров ($p>0,05$).

Согласно представленным в таблице данным, мы не обнаружили повышения уровня ВГД через 7 дней и 1 мес. по сравнению с исходными показателями на фоне применения anti-VEGF препаратов. Следует отметить, что количество ранее выполненных интравитреальных введений в обеих группах составило от 0 до 6 инъекций. В течение всего периода наблюдения (1 мес., 4 измерения уровня ВГД) показатели офтальмотонуса находились в «коридоре» (min/max) от 14 до 21 мм рт. ст. в группе пациентов с классической ХНВ и в интервале от 13 до 24 мм рт. ст. у лиц со скрытой ХНВ. Таким образом, с учетом различий «тонометрических коридоров» вероятность колебаний офтальмотонуса у лиц со скрытой ХНВ существует, но в нашем наблюдении, даже у пациентов с шестикратным

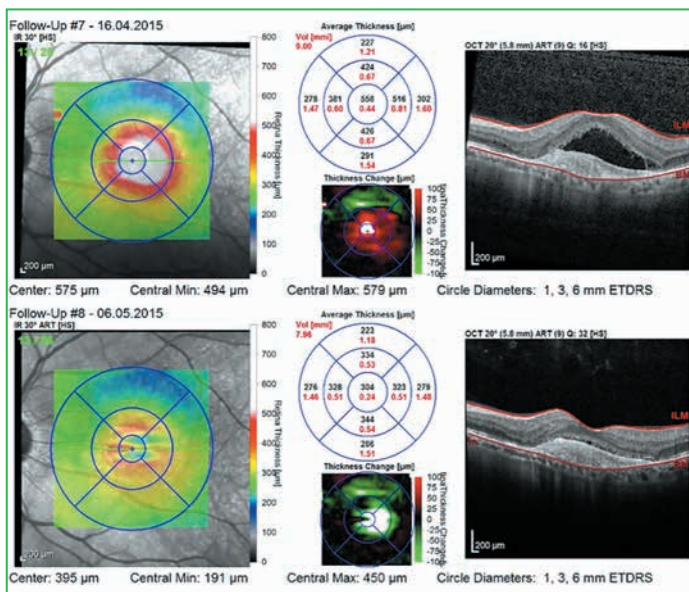


Рис. 1. Данные ОКТ пациента с классической ХНВ до и через 1 месяц после интравитреального введения 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба

Fig. 1. OCT data of a patient with classic CNV before and 1 month after intravitreal injection of 0.05 ml (0.5 mg) ranibizumab

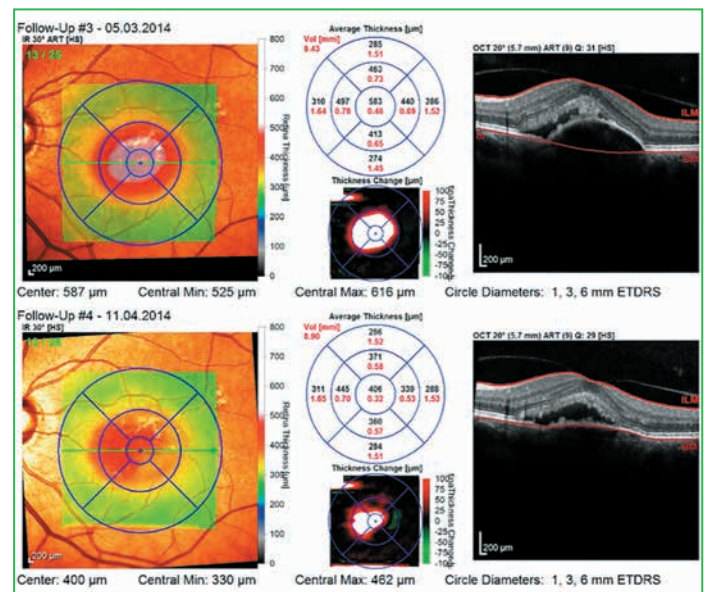


Рис. 2. Данные ОКТ пациента со скрытой ХНВ до и через 1 месяц после интравитреального введения 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба

Fig. 2. OCT data of a patient with occult CNV before and 1 month after intravitreal injection of 0.05 ml (0.5 mg) ranibizumab

Таблица 1. Значения офтальмотонуса у пациентов обеих групп при интравитреальном введении anti-VEGF препарата, Me (25%; 75%)**Table 1.** Ophthalmotonus values in patients of both groups in intravitreal injections of anti-VEGF drug, Me (25%; 75%)

Группа пациентов Group	Уровень ВГД, мм рт. ст. IOP level, mm Hg				Достоверность, p Confidence, p
	за 1 час до инъекции 1 hour before injection	через 1 час после инъекции 1 hour after injection	7-й день после инъекции 7th day after injection	через 1 месяц после инъекции 1 month after injection	
1-я группа 1-st group	18 (17; 20)	20 (17; 22)	18 (16; 20)	18 (17; 19)	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{1,4} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$ $p_{3,4} > 0,05$
2-я группа 2-st group	18 (16; 20)	18 (17; 19)	18 (16; 20)	17 (17; 19)	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{1,4} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} > 0,05$ $p_{3,4} > 0,05$
Достоверность, p Confidence, p	$p_{1-я/2-я} = 0,57$	$p_{1-я/2-я} = 0,26$	$p_{1-я/2-я} = 0,77$	$p_{1-я/2-я} = 0,73$	

введением ранибизумаба из этой группы не было отмечено повышения уровня ВГД.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Следует учитывать, что срок наблюдения составлял всего 1 мес. Кроме того, в нашем исследовании не было разделения пациентов в зависимости от площади распространения ХНВ, а также разделения в зависимости от количества ранее выполненных инъекций на дополнительные подгруппы, в т. ч. отдельно не выделяли тех пациентов, кому она была сделана впервые.

Выводы

У больных с «влажной» формой ВМД и классической ХНВ отмечено статистически достоверное повышение уровня ВГД через 1 ч после выполнения интравитреальной инъекции ($p < 0,05$). На фоне введения препарата anti-VEGF у пациентов с «влажной» формой ВМД с классической и со скрытой ХНВ уровень ВГД не изменился на 7-й день и через 1 мес. по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$). Наличие классической ХНВ может являться фактором риска для кратковременного повышения уровня ВГД при использовании повторной anti-VEGF терапии в дозе 0,05 мл (0,5 мг).

Существует необходимость продолжения исследования показателей офтальмотонуса у лиц с классической и скрытой ХНВ и разными исходными уровнями ВГД на фоне повторных введений anti-VEGF препаратов.

Литература/References

- Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):106–116.
- Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614–618.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. MARINA study group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431.
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. ANCHOR study group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432–1444.

- Kotliar K., Maier M., Bauer S. et al. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: Clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(7):777–781.
- Gismondi M., Salati C., Salvat M.L. et al. Short-term effect of intravitreal injection of ranibizumab (lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2009;18(9):658–661.
- Sharei V., Hohn F., Kohler T. et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injections of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(1):174–179.
- Lee J.W., Park H., Choi J.H. et al. Short-term changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab. *BMC Ophthalmol*. 2016;31(16):69–76.
- Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1111–1114.
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В. и др. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. *Вест. офтальмол.* 2012;6:3–6 [Avetisov S.E., Eriчев V.P., Budzinskaja M.V. et al. Age-related Macular Degeneration and Glaucoma: Intraocular Pressure Monitoring after Intravitreal Injections. *Ophthalmol. Bull.* 2012;6:3–6 (in Russ.)].
- Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-vegf agents what is the evidence? *Retina*. 2015;35(5):841–858.
- Mathalone N., Arodi-Golan A., Sar S. et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(10):1435–1440.
- Reis G.M., Grigg J., Chua B. et al. Incidence of Intraocular Pressure Elevation following Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Age-related Macular Degeneration. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;11(1):3–7.
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А. Возрастная макулярная дегенерация и внутриглазная гипертензия. *Глаукома*. 2013;1:62–67 [Avetisov S.E., Eriчев V.P., Budzinskaya M.V., Karpilova M.A. Age-related macular degeneration and ocular hypertension. *Glaucoma*. 2013;1:62–67 (in Russ.)].
- Hoang Q.V., Tsuang A.J., Gelman R. et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2013;33(1):179–187.
- Pershing S., Bakri S.J., Moshfeghi D.M. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(5):460–464.
- Adelman R.A., Zheng Q., Mayer H.R. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(1):105–110.
- Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмолог. ведомости*. 2014;1:19–27 [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. A cross-impact degree and morpho-functional correlation characteristics between primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration // *Ophthalmology Journal*. 2014;1:19–27 (in Russ.)].
- Wehrli S.J., Tawse K., Levin M.H. et al. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2012;32(7):1295–1301.
- Choi D.Y., Ortube M.C., McCannel C.A. et al. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib. *Retina*. 2011;31(6):1028–1035.

21. Kim Y.J., Sung K.R., Lee K.S. et al. Long-term effects of multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(6):1266–1271.

22. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Будзинская М.В. и др. Особенности внутриглазного давления и глазного кровотока при интравитреальном введении препаратов, ингибирующих фактор роста сосудистого эндотелия. *Вестн. офтальмол.* 2014;5:16–21 [Mamikonyan V.R., Galoyan N.S., Budzinskaya M.V. et al.

Intraocular pressure and ocular blood flow features intravitreal infection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmol. Bull.* 2014;5:16–21 (in Russ.).

23. Matuskova V., Balcar V.J., Khan N.A. et al. CD36 gene is associated with intraocular pressure elevation after intravitreal application of anti-VEGF agents in patients with age-related macular degeneration: Implications for the safety of the therapy. *Ophthalmic Genet.* 2017;30:1–7.

Сведения об авторах: ^{1,2}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор, начальник офтальмологического отделения; ³Захарова Мария Андреевна — к.м.н., врач-офтальмолог; Гапонько Олеся Владимировна — к.м.н., врач-офтальмолог; ¹Городничий Виталий Владимирович — врач-офтальмолог. ¹ФКУ «ЦВКГ им. П. В. Мандрыка» Минобороны России. 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8а. ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ³ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. 127486, Российская Федерация, г. Москва, Бескудниковский бульв., д. 59а.

Контактная информация: Куроедов Александр Владимирович, e-mail: akuroyedov@hotmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.11.2017.

About the authors: ^{1,2}Aleksander V. Kuroyedov — professor, Chief of ophthalmology Department; ³Maria A. Zakharova — PhD, ophthalmologist; ¹Olesya V. Gaponko — PhD, ophthalmologist; ¹Vitaly V. Gorodnichy — ophthalmologist. ¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka. 8A, B. Oleniya str., Moscow, 107014, Russian Federation. ²Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. ³S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. 59a, Beskudnikovskaya str., Moscow, 127486, Russian Federation. **Contact information:** Aleksander V. Kuroyedov, e-mail: akuroyedov@hotmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.11.2017.

Обновленные правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Клиническая офтальмология»

Журнал «Клиническая офтальмология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам офтальмологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;155(5):619–625 [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: oganezova@doctormedia.ru.

Практическое применение нутрицевтика при возрастной макулярной дегенерации

Т.Г. Каменских, И.О. Колбнев, Е.В. Веселова, Ю.С. Батищева

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) занимает одно из лидирующих мест среди заболеваний, приводящих к нарушению зрения и слепоте.

Цель исследования: оценить результаты применения Ретинорма у пациентов с «сухой» формой ВМД на основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) и мультифокальной электроретинографии (мф-ЭРГ).

Материал и методы: в исследовании участвовали 40 пациентов (66 глаз) с «сухой» формой ВМД (друзы). В группу 1 вошли 20 больных (34 глаза), получавших Ретинорм по 1 капсуле 3 р./сут во время еды, в группу 2 — 20 пациентов (32 глаза), получавших стандартную консервативную терапию в течение 16 нед. Стандартное обследование включало статическую периметрию, ОКТ, ОКТ-ангиографию, МФ-ЭРГ.

Результаты и обсуждение: статистически значимое изменение показателя общей плотности перфузии в фовеальной области наблюдалось у пациентов с мелкими твердыми друзами в группе, получавшей лечение комплексом Ретинорм. Толщина сетчатки у пациентов группы 1 составила 258 ± 31 мкм до лечения и не изменилась за время терапии. В группе 2 толщина сетчатки в фовеальной области составила 245 ± 46 мкм до начала исследования и 312 ± 28 мкм — через 6 мес. Нормализация конфигурации трехмерного изображения данных МФ-ЭРГ наблюдалась у 75% пациентов группы 1, в то время как в группе 2 у 60% пациентов отмечалось ухудшение электрофизиологических показателей. В течение 6 мес. в обеих группах не выявлено достоверного изменения остроты зрения, однако в группе 2 наблюдалась тенденция к его снижению. Улучшение самочувствия и уменьшение жалоб отмечались в группе 1, в группе 2 изменений не было.

Выводы: Ретинорм как сбалансированный источник необходимых для сетчатки веществ может применяться в комплексной терапии больных с «сухой» формой ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, друзы, оптическая когерентная томография, ангиография, Ретинорм.

Для цитирования: Каменских Т.Г., Колбнев И.О., Веселова Е.В., Батищева Ю.С. Практическое применение нутрицевтика при возрастной макулярной дегенерации. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:107–112.

ABSTRACT

Practical application of a nutraceutical in age-related macular degeneration

Kamenskykh T.G., Kolbenev I.O., Veselova E.V., Batischeva Yu.S.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Age-related macular degeneration (AMD) occupies one of the leading places among diseases leading to visual impairment and blindness.

Aim: to evaluate the results of the use of Retinorm in patients with a «dry» form of AMD based on optical coherence tomography (OCT) and multifocal electroretinography (MF-ERG) data.

Patients and Methods: 40 patients (66 eyes) with a «dry» form of AMD (drusen) participated in the study. Group 1 — 20 patients (34 eyes) who received Retinorm 1 capsule 3 per day during meals, group 2 — 20 patients (32 eyes) who received standard conservative therapy for 16 weeks. The standard examination included static perimetry, OCT, OCT-angiography, MF-ERG.

Results and Discussion: A statistically significant change in the total perfusion density in the foveal area was observed in patients with small hard drusen in the Retinorm group. The thickness of the retina in patients of group 1 was 258 ± 31 μ m before treatment and did not change significantly during the treatment. In group 2, the thickness of the retina in the foveal region was 245 ± 46 μ m before the study and 312 ± 28 μ m in 6 months. Normalization of the configuration of a three-dimensional image of MF-ERG was observed in 75% of patients in group 1, while in group 2, the electrophysiological parameters worsened in 60% of patients. Within 6 months, no significant change in visual acuity was detected in both groups, but in group 2 there was a tendency to its decrease. The improvement of well-being and a decrease of complaints was noted in group 1, and in group 2 there were no changes.

Conclusions: Retinorm, as a balanced source of substances necessary for the retina, can be recommended for the use in the complex therapy of patients with a «dry» form of AMD.

Key words: age-related macular degeneration, drusen, optical coherence tomography, angiography, Retinorm.

For citation: Kamenskykh T.G., Kolbenev I.O., Veselova E.V., Batischeva Yu.S. Practical application of a nutraceutical in age-related macular degeneration. RMJ «Clinical ophthalmology». 2018;2:107–112.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее мультифакториальное заболевание, характеризующееся поражением центральной зоны глазного дна (макулы), при котором страдают сетчатка, пигментный эпителий и хориокапилляры, являющиеся основной причиной потери центрального зрения у пациентов старше 50 лет. ВМД является вторым по значимости заболеванием в мире, приводящим к нарушению зрения и слепоте [1–4]. Частота встречаемости ранних форм ВМД у лиц в возрасте 65–74 года составляет 15%, старше 85 лет — 30%; частота встречаемости поздних форм возрастает от 1% у пациентов в возрасте 65–74 года до 13% у лиц 85 лет и старше [5].

Причины развития ВМД остаются невыясненными, несмотря на постоянно ведущиеся исследования в этой области [7–10]. Наиболее значимыми факторами риска считаются возраст, окислительный стресс в результате воздействия света, гиперхолестеринемия, удаление катаракты в анамнезе, наследственность, курение, атеросклероз и особенности диеты [12, 13].

Клинически выделяют «сухую» и «влажную» формы ВМД. Ранняя форма («сухая») представлена друзами; в том случае, когда имеется распад пигментного эпителия, развивается поздняя «сухая» форма ВМД. Если преобладают экссудативные процессы, развивается поздняя «влажная» форма, которая характеризуется более разнообразной клинической картиной.

Результаты мультицентрового международного исследования AREDS (Age Related Eye Disease Study) показали, что прием пациентами формулы AREDS в течение 10 лет (витамин С 500 мг, витамин Е 400 МЕ, β -каротин 15 мг, оксид цинка 80 мг, оксид меди 2 мг) сопровождался 25% снижением частоты развития поздней стадии ВМД [11]. Результаты последующего исследования (AREDS 2) продемонстрировали отсутствие профилактического эффекта при ВМД назначения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Прием лютеина/зеаксантина приводил к снижению риска развития поздних стадий ВМД на 10%, неоваскуляризации — на 11%, вероятности прогрессирования ВМД — на 20%. Замена β -каротина в формуле AREDS на лютеин + зеаксантин дополнительно уменьшала риск развития поздних стадий ВМД с 34 до 30% [16]. На основании результатов исследования комбинированная формула AREDS 2 с лютеином и зеаксантином была рекомендована к широкому клиническому применению при промежуточной стадии ВМД или любой стадии заболевания на лучшем глазу при наличии далеко зашедшей ВМД на парном глазу. Усовершенствованная формула AREDS 2 включала в себя витамин С 500 мг, витамин Е 400 МЕ (268 мг), лютеин 10 мг, зеаксантин 2 мг, оксид цинка 25 мг, оксид меди 2 мг.

В ряде исследований доказана эффективность применения селена для улучшения состояния сосудов сетчатки, показана его роль в предупреждении токсического повреждения клеточных мембран [14, 15]. Селен предохраняет от повреждений нуклеиновые кислоты и обладает синергизмом с витаминами Е и С, предупреждая процессы клеточного окисления.

На основании усовершенствованной формулы AREDS 2 был разработан комплекс Ретинорм, включающий витамин С 500 мг, витамин Е 150 мг, лютеин 10 мг, зеаксантин 2 мг, цинк 25 мг, медь 2 мг и дополнительно 0,100 мг селена.

Ранняя диагностика начальных изменений в сетчатке дает возможность как можно раньше начать применение препаратов в соответствии с формулой AREDS 2.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет получать высококачественные изображения внутренней микроструктуры сетчатки. ОКТ-ангиография обеспечивает анализ не только структуры, но и микроциркуляторного русла сетчатки, диска зрительного нерва, оценку состояния хориоидеи и выявление их изменений на ранней стадии быстро, неинвазивно и без контрастирования.

При проведении ОКТ-ангиографии на аппарате Cirrus HD-OCT 5000 AngioPlex (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) определяются несколько основных показателей оценки состояния сетчатки: плотность сосудов (общая длина кровеносного сосуда на единицу площади), плотность перфузии (измерение общей площади, покрытой кровеносными сосудами, на единицу площади), периметр и площадь аваскулярной зоны. Программное обеспечение автоматически рассчитывает значение показателей плотности сосудов (ПС, мм^{-1}) и плотности перфузии (ПП, без ед. измерения) для центральной зоны, зон внутреннего и внешнего кольца, а также общее значение показателей (без ограничения). Сравнение изменений ангиографических данных с помощью AngioPlex Metrix™ позволяет мониторировать течение болезни и эффективность лечения.

Мультифокальная электроретинография (мф-ЭРГ) — метод регистрации локальных биоэлектрических ответов с каждого небольшого участка центральной области сетчатки. Мф-ЭРГ отражает функцию всех нейронов сетчатки и топографию биоэлектрической активности макулярной области, т. к. ее изменения наблюдаются при локализации процесса от хориоидеи до ганглиозных клеток. Получаемая кривая электроретинографии в каждом гексагоне состоит из негативного отклонения N1, следующего за ним позитивного отклонения P1 и второго негативного отклонения N2. На основании полученных результатов строится трехмерное изображение электроретинограммы, в котором выделяют пять топографических колец. R1 топографически соответствовала области фовеа, R2 — парафовеальной области и R3 — перифовеальной области. При появлении экстрацеллюлярного отека или ишемии возникает гиперответ (реакция фоторецепторов на гибель мюллеровских клеток).

Цель исследования: оценить результаты применения Ретинорма у пациентов с «сухой» формой ВМД на основании данных ОКТ и мф-ЭРГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 40 пациентов (66 глаз) в возрасте от 45 до 65 лет с «сухой» формой ВМД (друзы), из них 26 (65%) — женщины, 14 (35%) — мужчины. В исследование не включали пациентов, имеющих сопутствующие дегенеративные заболевания сетчатки и зрительного нерва (миопия высокой степени, глаукома, другие формы ВМД и др.). В зависимости от получаемого лечения все пациенты были объединены в две группы. Группу 1 составили 20 больных (34 глаза), получавшие Ретинорм по 1 капсуле 3 р./сут во время еды в течение 16 нед. В группу 2 были объединены 20 пациентов (32 глаза), получавшие стандартную консервативную терапию (мельдоний по 0,25 г 3 р./сут в течение 2-х мес.) без приема каротиноидов, витаминов С, Е, веществ с антиоксидантной активностью в течение 16 нед. приема (4 мес.).

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее статическую периметрию (при помощи Oculus twinfield-2, Германия). ОКТ сетчатки проводили на аппарате Cirrus HD-OCT 5000 AngioPlex (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) с оценкой следующих показателей: периметр (Р ав.), площадь (S ав.) и округлость (Окр ав.) фовеальной аваскулярной зоны, плотность сосудов (ПС) и плотность перфузии (ПП). Определялись ПС для центральной зоны (ПС центр), зон внутреннего (ПС внутр) и внешнего кольца (ПС внеш), а также общее значение показателя (ПС б/о). ПП определялась для этих же секторов. Всем пациентам проводилась мф-ЭРГ на аппарате Retiscan (Roland Consult, Германия) в соответствии с рекомендациями ISCEV по стандартному протоколу с 61 гексагональным сегментом.

Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Применяли методы статистического анализа: определение среднего значения, ошибки среднего, доверительного интервала, стандартного отклонения. Определение характера распределения данных проводилось с помощью графического метода и метода Шапиро — Уилка. Было выявлено нормальное распределение данных. Значимость различия средних величин оценивалась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты

У пациентов обеих групп в области фовеа были выявлены друзы различного характера: мелкие твердые, крупные твердые или сливные.

Проведено изучение динамики общей плотности перфузии в фовеальной области у пациентов 1 и 2 групп с различными друзами в течение 6 мес. В группе 1 при наличии мелких твердых друз общее значение показателя ПП составило $0,308 \pm 0,03$, на фоне лечения достоверно повысилось до $0,386 \pm 0,04$. При наличии крупных твердых друз ПП составляла в среднем $0,295 \pm 0,07$ до лечения и $0,278 \pm 0,06$ после лечения, достоверно не изменяясь. У пациентов со сливными друзами ПП составляла $0,161 \pm 0,04$ и также практически не менялась на фоне лечения.

В группе 2 общее значение показателя ПП у пациентов с мелкими твердыми друзами составляло $0,319 \pm 0,05$, с крупными твердыми друзами — $0,287 \pm 0,08$, со сливными друзами — $0,154 \pm 0,07$. Данный показатель также практически не менялся в течение 6 мес.

Анализ электрофизиологических показателей продемонстрировал, что у пациентов обеих групп изначально наблюдалось снижение амплитуды пика P1 (в единичных случаях — гиперэргический ответ) в большей части или во всех гексагонах, что графически выражалось в виде изменения конфигурации трехмерного изображения данных мф-ЭРГ. Положительная динамика мф-ЭРГ заключалась в улучшении ее конфигурации, увеличении амплитуды пика P1 (или уменьшении в случае изначально гиперэргического ответа) и приближении ее к нормальным значениям. Динамика показателей мф-ЭРГ на фоне лечения представлена на рисунке 1.

Анализ данных ОКТ выявил, что толщина сетчатки у пациентов группы 1 составила 258 ± 31 мкм до лечения и значимо не изменилась за время лечения. В группе 2 толщина сетчатки в фовеальной области составила 245 ± 46 мкм

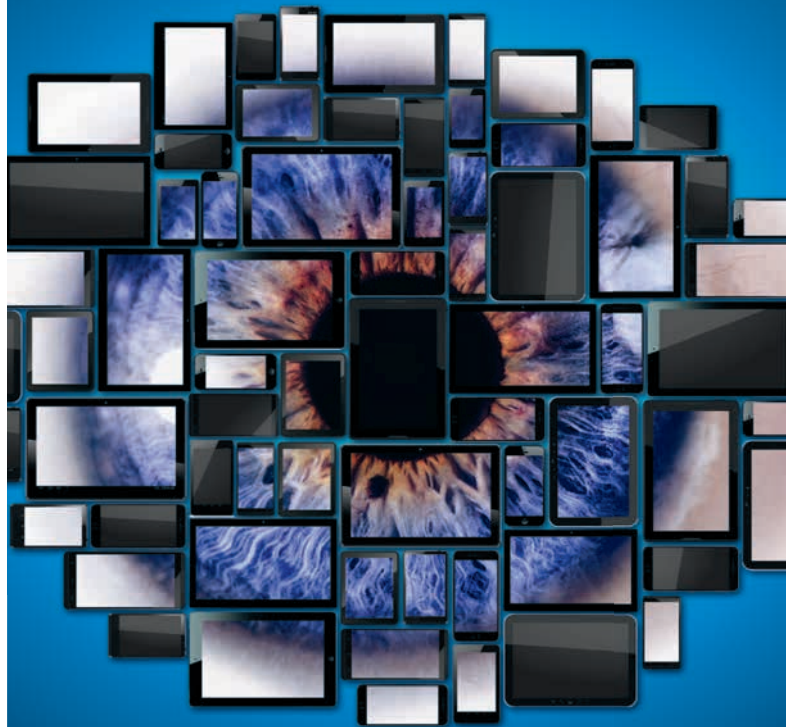
STADA

СОДЕРЖИТ:

Лютеин
Зеаксантин
Витамины С, Е
Медь
Цинк
Селен

РЕТИНОРМ

Полезные элементы для здоровья глаз



Компоненты, входящие в состав РЕТИНОРМа, способствуют улучшению функционального состояния сетчатки при:

- ✦ **возрастных изменениях**
- ✦ **зрительном утомлении - работа за компьютером, чтение, вождение автомобиля**
- ✦ **ношении контактных линз и очков**
- ✦ **в период восстановления после нарушений функций органа зрения, связанных с повреждением целостности тканей глаза**

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

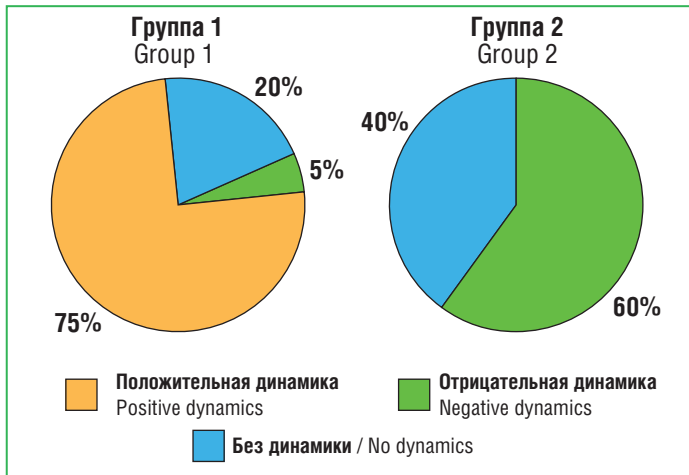


Рис. 1. Динамика показателей мф-ЭРГ
Fig. 1. Dynamics of electroretinography parameters

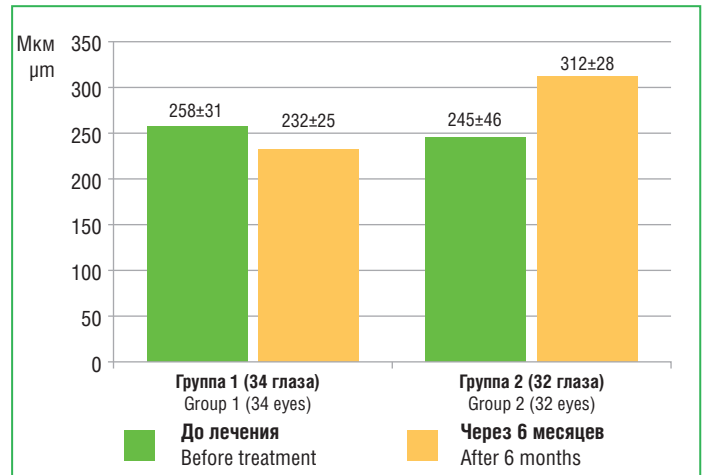


Рис. 2. Динамика толщины сетчатки в фовеальной области у пациентов 1 и 2 группы в течение 6 месяцев (M±m)
Fig. 2. Dynamics of retinal thickness in the foveal area in group 1 and group 2 patients for 6 months (M±m)

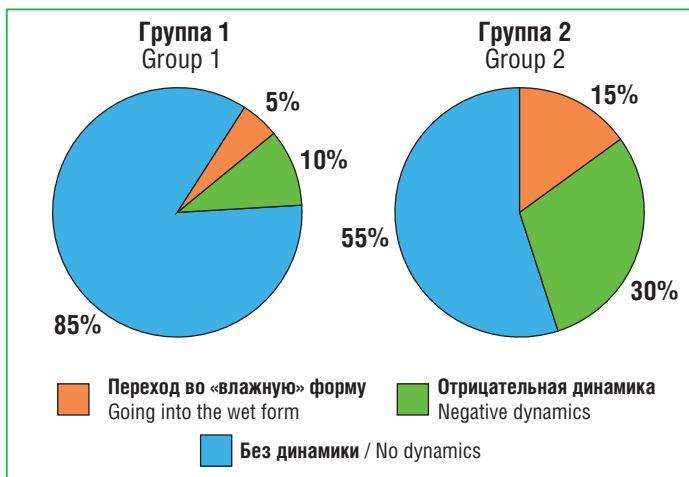


Рис. 3. Динамика показателей ОКТ
Fig. 3. Dynamics of OCT parameters

до начала исследования и 312±28 мкм — через 6 мес. В группе 2 отмечалась тенденция к утолщению сетчатки, но эти значения не достигли уровня статистической достоверности (рис. 2).

У 5% пациентов в группе 1 и у 15% пациентов в группе 2 наблюдался переход ВМД во «влажную» форму. У 10% пациентов группы 1 и 30% группы 2 наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения количества твердых друз, появления или увеличения количества сливных друз либо увеличения их размера (рис. 3).

Острота зрения у пациентов группы 1 не изменилась за время лечения: 0,7±0,15 до начала лечения и 0,7±0,2 через 6 мес. В группе 2 острота зрения составила 0,9±0,15 и 0,8±0,1 соответственно, и наблюдалась тенденция к снижению остроты зрения, не достигающая уровня статистической значимости.

Субъективные ощущения пациентов оценивали по жалобам на снижение зрения, дискомфорт при работе на близком расстоянии, утомляемость глаз и необходимость более

Таблица 1. Гемодинамические показатели фовеальной области у пациентов различных групп (M±m)
Table 1. Hemodynamic parameters of the foveal area in patients of different groups (M±m)

Показатель / Parameter	Контрольная группа / Control group	Мелкие твердые друзы / Small solid drusen	Крупные твердые друзы / Large solid drusen	Сливные друзы / Extensive drusen
Р ав, мм / P avascular, mm	0,19±0,02	0,23±0,06	0,31±0,04	0,1±0,08
S ав, мм ² / S avascular, mm ²	1,78±0,30	1,91±0,4	2,6±0,3	1,52±0,2
Окр. ав. / Circularity avascular	0,76±0,12	0,78±0,14	0,65±0,2	0,55±0,12
ПС центр., мм ⁻¹ / Vascular density centr., mm ⁻¹	10,7±0,40*	9,2±0,6*	7,31±0,35*	4,2±0,5*
ПС внутр., мм ⁻¹ / Vascular density intern., mm ⁻¹	18,2±0,40*	16,3±0,3*	15,3±0,5*	11,6±0,4*
ПС внеш., мм ⁻¹ / Vascular density extern., mm ⁻¹	19,0±1,30*	18,2±1,2*	16,6±1,1	15,4±1,3*
ПС б/о, мм ⁻¹ / Vascular density total, mm ⁻¹	18,6±1,10*	17,8±1,3	16,2±1,1*	14,2±1,2*
ПП центр. / Density of perfusion centr.	0,245±0,05*	0,241±0,04*	0,155±0,04	0,152±0,03*
ПП внутр. / Density of perfusion intern.	0,418±0,04	0,422±0,03	0,389±0,03	0,357±0,04
ПП внеш. / Density of perfusion extern.	0,464±0,03*	0,452±0,04*	0,403±0,05	0,376±0,03*
ПП б/о / Density of perfusion total	0,447±0,06*	0,316±0,05*	0,293±0,06*	0,152±0,05*

Примечание: * различия показателей между группами статистически достоверны, p<0,05.
Note: * the differences between the groups are statistically significant, p<0.05.

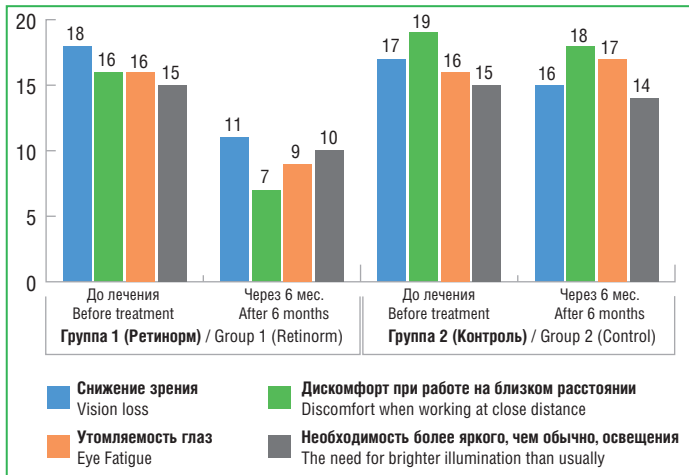


Рис. 4. Динамика субъективных ощущений у пациентов обеих групп до и после лечения

Fig. 4. Dynamics of subjective sensations of patients of both groups before and after treatment

яркого, чем обычно, освещения. Оценка субъективных ощущений представлена на рисунке 4.

Как видно из рисунка 4, улучшение самочувствия и уменьшение жалоб наблюдались в группе 1, в то время как в группе 2 количество больных, предъявлявших жалобы, практически не изменилось.

У пациентов (вне зависимости от группы, в которую они были объединены) в области фовеа имелись характерные для ВМД изменения в виде друз различного характера. Были выявлены пациенты с мелкими твердыми, крупными твердыми или сливными друзами в фовеальной области. Контрольную группу составили парные глаза без признаков ВМД (22 глаза). В зависимости от характера имеющихся друз определялись различные значения гемодинамических показателей фовеальной области (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, наблюдается достоверное уменьшение плотности сосудов в центральной зоне и зоне внутреннего кольца у пациентов с крупными твердыми и сливными друзами по сравнению с таковой у пациентов с мелкими твердыми друзами и в контрольной группе.

Также наблюдается уменьшение плотности сосудов в зоне внешнего кольца у пациентов со сливными друзами по сравнению с таковой у пациентов с мелкими твердыми друзами и в контрольной группе. У пациентов с крупными твердыми и сливными друзами общее значение показателя плотности сосудов достоверно снижено по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы.

У пациентов со сливными друзами наблюдается уменьшение плотности перфузии в центральной зоне и в зоне внешнего кольца по сравнению с таковым у пациентов с мелкими твердыми друзами и в контрольной группе. Было выявлено статистически значимое отличие показателя общей плотности перфузии у пациентов с различными видами друз.

Клинический пример

Больная А., 60 лет, поступила в клинику глазных болезней с диагнозом ВМД OD («сухая» форма), начальная возрастная катаракта обоих глаз.

Таблица 2. Динамика показателей правого глаза в течение 6 месяцев
Table 2. Dynamics of parameters of the right eye within 6 months

Показатель Parameter	До начала исследования Prior to study	Через 6 мес. At 6 months
ПП б/о в фовеальной области Density of perfusion in the foveal region	0,268	0,318
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм Retinal thickness in macular area, μm	248	232
Острота зрения Visual acuity	0,6	0,9

Из анамнеза известно, что пациентка страдает ВМД около 2 лет, какое-либо лечение регулярно не получает.

При обследовании обоих глаз выявлялись помутнения в корковых слоях хрусталика, склеротические изменения сосудов сетчатки. В правом глазу было выявлено большое количество (больше 20) мелких твердых друз в области фовеа, в левом глазу — единственная мелкая твердая друза парафовеолярно. Острота зрения правого глаза составляла 0,6, левого — 0,8.

Пациентка была включена в группу 1, получавшую Ретинорм по 1 капсуле 3 р./сут в течение 16 нед. Динамика в течение 6 мес. представлена в таблице 2.

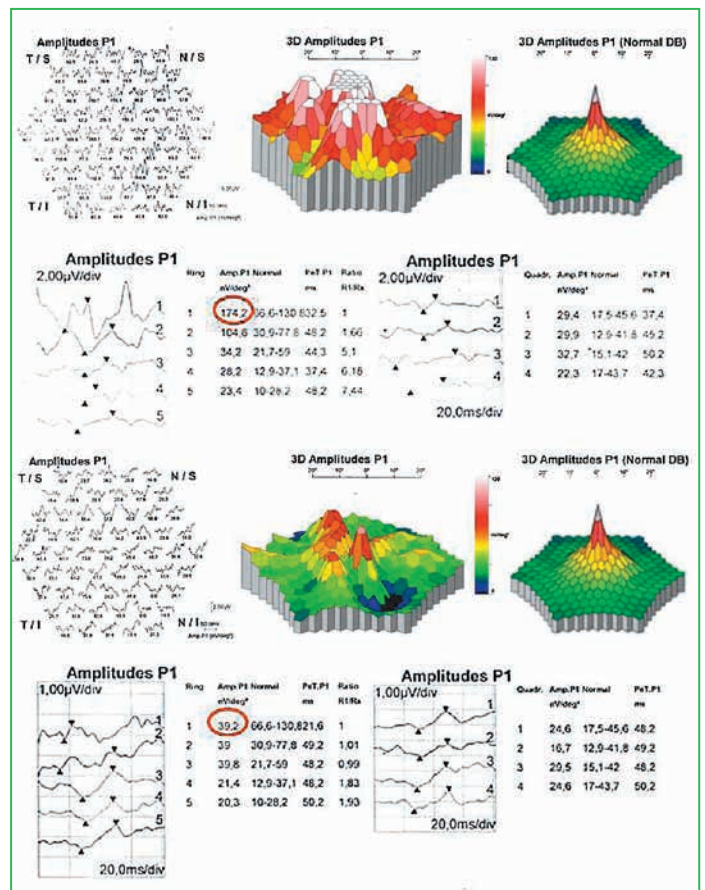


Рис. 5. Динамика мф-ЭРГ у пациентки А.

Fig. 5. Dynamics of electroretinography in patient A.

В течение 6 мес. наблюдалось увеличение плотности перфузии с 0,268 до 0,318. У данной пациентки наблюдался гиперэргический ответ во всех гексагонах, что графически выражалось в виде изменения всей конфигурации трехмерного изображения данных мф-ЭРГ. Через 6 мес. были выявлены улучшение конфигурации мф-ЭРГ, снижение амплитуды Р1 и приближение ее к нормальным значениям (рис. 5).

Субъективно пациентка отметила улучшение общего состояния, улучшение зрения вблизи, снижение утомляемости глаз при работе вблизи.

Выводы

На фоне приема комплекса Ретинорм при ранних проявлениях ВМД (друзы) повышается функциональная активность фоторецепторов при стабильной толщине сетчатки у большинства пациентов.

Ретинорм как сбалансированный источник необходимых для сетчатки веществ может применяться в комплексной терапии больных с «сухой» формой ВМД.

Литература/References

1. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России: Материалы VII съезда офтальмологов России. М., 2000:209–214 [Libman E.S., Shahova E.V. Condition and dynamics of blindness caused by ophthalmic pathology in Russia: Materials of VII meeting of ophthalmologists of Russia. M., 2000:209–214 (in Russ.)].
2. Мухина М.А., Сотникова Е.В., Кутенова О.М. Социальная значимость и актуальность проблемы лечения макулодистрофии: Материалы VII съезда офтальмологов России. М., 2000: 220 [Muhina M.A., Sotnikova E.V., Kutenova O.M. Social significance and relevance of the treatment of macular dystrophy: Materials of VII meeting of ophthalmologists of Russia. M., 2000: 220 (in Russ.)].

3. Global data on visual impairments 2010. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>. (Дата обращения: 10.04.2018)
4. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 [Ophthalmology: National guideline / under the editorship of Avetisov S.Ae., Egorov E.A., Moshetova L.K. et al. M.: GEOTAR-Media, 2008 (in Russ.)].
5. Gorin M.B., Sarneso O.C., Paul T.O. et al. The genetics of age-related maculopathy. Retina Degeneration: Clinical and Laboratory Application. Eds. Hollifield J.G., Anderson R.E., Laval M.M. New York: Premium Press, 1993.
6. Haddad S., Chen C.A., Santangelo S.L. et al. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(4):316–363.
7. Maller J., George S., Purcell S. et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006;38(9):1055–1059.
8. Gold B., Merriam J.E., Zernant J. et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006;38(4):458–462.
9. Maller J.B., Fagerness J.A., Reynolds R.C. et al. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2007;39(10):1200–1201.
10. Seddon J.M., Ajani U.A., Mitchell B.D. Familial aggregation of age-related maculopathy *Am J Ophthalmol.* 1997;123(2):199–206.
11. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report № 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436.
12. Seddon J.M., George S., Rosner B., Klein M.L. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration *Hum Hered.* 2006;61(3):157–165.
13. Francis P.J., George S., Schultz D.W. et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered.* 2007;63(3-4):212–218.
14. Tsang N.C.K., Penfold P.L., Snitch P.J., Billson F. Serum levels of antioxidants and age-related macular degeneration. *Documenta Ophthalmologica.* 1992;81(4):387–400.
15. Eckhart C.D., Lockwood M.K., Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina. *Microvasc Res.* 1993;45(1):74–82.
16. Chew E.Y., Clemons T.E., SanGiovanni J.P. et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005–2015.

Сведения об авторах: Каменских Татьяна Григорьевна — д.м.н., зав. кафедрой глазных болезней; Колбенева Игорь Олегович — к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней; Веселова Екатерина Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней; Батищева Юлия Сергеевна — ассистент кафедры глазных болезней. ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. **Контактная информация:** Каменских Татьяна Григорьевна, e-mail kamtanvan@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 24.04.2018.

About the authors: Tatiana G. Kamenskikh — MD, Head of the Department of Eye Diseases; Igor O. Kolbenev — PhD, assistant of the Department of Eye Diseases; Ekaterina V. Veselova — PhD, assistant of the Department of Eye Diseases; Yulia S. Batischeva — assistant of the Department of Eye Diseases. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. 112, B. Kazachia Str., Saratov, 410012, Russian Federation. **Contact information:** Tatyana G. Kamenskikh, e-mail: kamtanvan@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 24.04.2018.

Состав редакционной коллегии научно-клинического рецензируемого журнала РМЖ «Клиническая офтальмология»

ЕГОРОВ Евгений Алексеевич (главный редактор), профессор, президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия
EGOROV Evgeniy Alekseevich (Editor-in-Chief), Professor, Russian Glaucoma Society President, Moscow, Russia

КУРОЕДОВ Александр Владимирович (зам. главного редактора), профессор кафедры, Москва, Россия
KUROVEDOV Aleksandr Vladimirovich, (Deputy Editor-in-Chief), Professor of Ophthalmology Department, Moscow, Russia

АЛЕКСЕЕВ Владимир Николаевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
ALEKSEEV Vladimir Nikolaevich, Professor, St.-Petersburg, Russia

АСТАХОВ Юрий Сергеевич, профессор, вице-президент Российского глаукомного общества, Санкт-Петербург, Россия
ASTAKHOV Yuriy Sergeevich, Professor, Russian Glaucoma Society Vice-President, St.-Petersburg, Russia

БИКБОВ Мухаррам Мухаррамович, профессор, директор УфНИИ ГБ, Уфа, Россия
BIKBOV Mukharram Mukharramovich, Professor, Director of Eye Diseases Institute, Ufa, Russia

БРЖЕСКИЙ Владимир Всеволодович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
BRZHESKIY Vladimir Vsevolodovich, Professor, St.-Petersburg, Russia

БРОВКИНА Алевтина Федоровна, академик РАН, профессор, Москва, Россия
BROVKINA Alevtina Fedorovna, Academician of the Russian Academy Science, Professor, Moscow, Russia

ЗОЛОТАРЕВ Андрей Владимирович, профессор, директор НИИ ГБ СамГМУ, Самара, Россия

ZOLOTAREV Andrey Vladimirovich, Professor, Director of Eye Diseases Institute, Samara, Russia

ЕГОРОВ Алексей Евгеньевич, профессор, Москва, Россия
EGOROV Aleksey Evgenyevich, Professor, Moscow, Russia

ЕРИЧЕВ Валерий Петрович, профессор, вице-президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия
ERICHEV Valeriy Petrovich, Professor, Russian Glaucoma Society Vice-President, Moscow, Russia

ИВАНОВА Нанули Викторовна, профессор, Симферополь, Республика Крым

IVANOVA Nanuli Viktorovna, Professor, Simferopol, Republic of Crimea

ЛИБМАН Елена Соломоновна, профессор, Москва, Россия
LIBMAN Elena Solomonovna, Professor, Moscow, Russia

МОШЕТОВА Лариса Константиновна, академик РАН, профессор, ректор РМАПО, Москва, Россия
MOSHETOVA Larisa Konstantinovna, Professor, Academician of the Russian Academy Science, Rector of RMPA, Moscow, Russia

СИДОРЕНКО Евгений Иванович, чл.-корр. РАН, профессор, Москва, Россия
SIDORENKO Evgeniy Ivanovich, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Professor, Moscow, Russia

СТРАХОВ Владимир Витальевич, профессор, Ярославль, Россия
STRAKHOV Vladimir Vitallyevich, Professor, Yaroslavl, Russia

ЩУКО Андрей Геннадиевич, профессор, директор ИФ МНТК «МГ», Иркутск, Россия
SHCHUKO Andrey Gennadiyevich, Professor, Director of Irkutsk Branch of Eye Microsurgery Institute, Irkutsk, Russia

Состав редакционного совета научно-клинического рецензируемого журнала РМЖ «Клиническая офтальмология»

БОТАБЕКОВА Турсунгуль Кобжасаровна, чл.-корр. АМНК, профессор, Алматы, Казахстан
BOTABEKOVA Tursungul Kobzhasarovna, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Kazakhstan, Professor, Almaty, Kazakhstan

ВЕСЕЛОВСКАЯ Зоя Федоровна, чл.-корр. НАМН Украины, профессор, Киев, Украина
VESELOVSKAYA Zoya Fedorovna, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Kiev, Ukraine

КАСИМОВ Эльмар Мустафа Оглы, профессор, Баку, Азербайджан
KASIMOV Elmar Mustafa Oglyu, Professor, Baku, Azerbaizhan

DADA Tanuj, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India

GARWAY-HEATH David, Professor of Ophthalmology, London, Great Britain

HARRIS Alon, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA

HOLLO Gabor, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary
KONSTAS Anastasios, Professor of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece

PFEIFFER Norbert, Professor of Ophthalmology, Mainz, Germany
SHAARAWY Tarek, Ass. Professor of Ophthalmology, Geneva, Switzerland

THYGESEN John, Professor of Ophthalmology, Copenhagen, Denmark

TRAVERSO Carlo, Professor of Ophthalmology, Genova, Italy

TUULONEN Anja, Professor of Ophthalmology, Tampere, Finland

WEINREB Robert, Professor of Ophthalmology, San Diego, USA

YUCEL Yeni, Professor of Ophthalmology, Toronto, Canada

РМЖ «КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

научно-клиническое рецензируемое издание

№ 2, 2018

Москва, п/о 105064, а/я 399

телефон: (495) 545-09-80

факс: (495) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

Редакционная коллегия:

Главный редактор: профессор Е.А. Егоров
Зам. главного редактора: профессор А.В. Куроедов
Научные редакторы: к.м.н. Ж.Г. Оганезова
Координатор проекта: А.М. Шутая
Редактор-корректор: Т.В. Дека

Дизайн:

Д.Б. Баранов

В.Е. Рочев

Распространение:

М.В. Казаков

Е.А. Шинтияпина

Е.В. Федорова

Техническая поддержка и версия в Интернет:

К.В. Богомазов

ООО «Прайм-медиа»

Адрес редакции: 105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1
Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва, ул. Электровзаводская, д. 20, стр. 3

Заказ № 238676. Тираж 7000 экз.

Распространяется по подписке (индекс 57971)

Цена свободная

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС 77-56951 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Дата выхода в свет 30.05.2018

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет. Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции. Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов. Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается. Бесплатно для медицинских учреждений с условием обязательного ознакомления с размещенной рекламой. ▲ — на правах рекламы.

Статьи опубликованы на безвозмездной основе.

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ и НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ПОСТОЯННО, В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ДНЯ, ДАЖЕ С УТРА¹

Катионорм



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

- Единственная⁴ в РФ катионная эмульсия для увлажнения глаз⁵
- Способствует восстановлению всех 3 слоев слезы^{1,2}
- Без консервантов⁵



УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

Окутиарз®



Медицинское изделие.
РУ № РЗН2015/2737 от 19.06.2015

- Содержит гиалуроновую кислоту 0,15% сверхвысокой молекулярной массы²
- Без консервантов²



УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

ОФТАГЕЛЬ®



РУ П-Н012493/01 от 28.09.2011

- Для пролонгированного увлажнения, в т.ч. в ночное время^{1,3}
- Содержит максимальную среди глазных форм концентрацию карбомера 0,25% в РФ⁴

*Ясное зрение для жизни

1. Бржецкий В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. Клиническая офтальмология. 2018, № 1
2. Инструкция по применению раствора офтальмологического увлажняющего Окутиарз®
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Офтагель®
4. По данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также открытых источников (официальных сайтов компаний, публикаций), март 2018
5. Инструкция по применению глазных капель Катионорм

ООО «САНТЭН»: Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980 8079. www.santen.com

Реклама. PP-CATION-RU-0015

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников