



# Клиническая офтальмология

Межрегиональная общественная организация  
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА:

**Глаукома**

## Оригинальные статьи

- Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты)** 195  
Дж.Н. Ловгаче, Д.А. Дорофеев
- Оценка результатов длительного наблюдения за больными первичной глаукомой при комплексном лечении с применением пептидных биорегуляторов** 201  
В.Н. Алексеев, Е.Б. Мартынова, О.А. Малеванная, М.А. Левко, Жендуби Нуреддине
- Изменение структуры клинко-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение** 205  
А.В. Куроедов, Е.А. Криницына, В.М. Сергеева, В.В. Городничий
- Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляций, электрофорез, лечебные контактные линзы)** 213  
Э.В. Бойко, В.Ф. Даниличев, Т.Г. Сажин, А.А. Белогуров, Е.П. Дельвер, О.В. Агафонова, А.С. Суворов
- Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения** 219  
В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.В. Волжанин

## Обзоры

- Морфологические особенности склеры при глаукоме** 227  
Е.А. Корчуганова
- Консервативное лечение катаракты: миф или реальность** 231  
М.А. Захарова
- Патогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации** 235  
Е.А. Егоров
- Использование фибринолитиков в лечении окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей** 239  
А.Ю. Баранов, В.В. Бржеский

## Клиническая практика

- Клинко-анатомические особенности глаза у пациентов с сочетанием миопии высокой степени и ювенильной глаукомы** 244  
А.М. Юлдашев, В.А. Усенко
- Ретинопатия Пурчера (клинический случай)** 248  
Л.Н. Колесникова, Ф.Х. Батырбекова



## 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

KUROYEDOV 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 Vitalyevich, Professor, Yaroslavl, Russia

**ШУКО 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, Azerbaidzhan

**DADA Тануј**, 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

№ 4, 2017

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

Научный редактор: к.м.н. Ж.Г. Оганезова

Координатор проекта: А.М. Шутая

Редактор-корректор: Т.В. Дека

Дизайн:

Распространение:

В.П. Смирнов

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Техническая поддержка и версия в Интернет:

Е.В. Тестова

Е. А. Шинтяпина

К.В. Богомазов

### ООО «Прайм-медиа»

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

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

Заказ № 225893. Тираж 7000 экз.

Дата выхода в свет 28.11.2017

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

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.

# Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты)

Дж.Н. Ловпаче<sup>1</sup>, Д.А. Дорофеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить фармакоэкономическую целесообразность применения Тафлотана 0,0015% (тафлупрост 0,0015%) при лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у пациентов с синдромом «сухого глаза» (ССГ).

**Материал и методы:** под наблюдением находятся 37 пациентов (68 глаз) с начальной стадией ПОУГ. На момент начала исследования среди всех пациентов, получавших гипотензивную терапию аналогами простагландинов (АП), у 30 пациентов (89%, 55 глаз) диагностирован синдром ССГ. Всем пациентам назначена слезозаместительная терапия (Катионорм, Santen), заменен АП, содержащий консервант, на бесконсервантную (БК) форму – тафлупрост 0,0015% (Тафлотан, Santen). Проведен экономический анализ расходов пациентов.

**Результаты:** уровень внутриглазного давления (ВГД) достоверно снизился после назначения тафлупроста 0,0015% (Тафлотан, Santen). Стоимость лечения препаратами с консервантом ниже (оригинальные АП – на 25%; дженерические АП – на 40%), но в сочетании с препаратами, используемыми для лечения ССГ, такое лечение экономически менее выгодно. Стоимость лечения оригинальными АП в сочетании с Катионормом (Santen) выше на 19%, а если говорить о дженерических АП, то лечение по-прежнему дешевле на 5%. Однако в конце периода наблюдения пациенты, ранее получавшие оригинальные АП, после смены терапии на БК форму (тафлупрост 0,0015% (Тафлотан, Santen)), в 64% случаев отказались от применения Катионорма (Santen), а при применении дженерических АП – лишь в 12% случаев. При этом ни одному пациенту с впервые назначенным гипотензивным лечением (тафлупрост 0,0015% (Тафлотан, Santen)) не понадобилось дополнительного назначения препаратов для лечения ССГ.

**Заключение:** применение различных групп АП приводит к снижению ВГД, однако гипотензивная терапия тафлупростом 0,0015% (Тафлотан, Santen) уменьшает проявление ССГ у пациентов, ранее получавших АП, и не приводит к необходимости назначения слезозаместительной терапии в течение 5,91 ± 1,54 мес. (M ± σ); 6,00 (5,00; 7,00) (Me, Q<sub>25%</sub>; Q<sub>75%</sub>).

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, бесконсервантная терапия, тафлупрост, синдром «сухого глаза», открытоугольная глаукома.

**Для цитирования:** Ловпаче Дж.Н., Дорофеев Д.А. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты) // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 195–200.

## ABSTRACT

Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eye syndrome (intermediate results)

Lovpache Dzh.N.<sup>1</sup>, Dorofeev D.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No.3, Chelyabinsk

**Aim:** To assess the pharmacoeconomic expediency of the use of Taflotan 0.0015% (tafluprost 0.0015%) in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the "dry eye" syndrome.

**Patients and Methods:** 37 patients (68 eyes) with initial glaucoma are under observation. At the beginning of the study, dry eye syndrome (DES) was diagnosed in all patients receiving antihypertensive therapy with prostaglandins analogues (PGA) (30 patients (89%), 55 eyes (89%)), all patients were prescribed an artificial tear therapy (Cationorm, Santen), a preserved PGA was replaced with the preservative-free (PF) form of tafluprost 0.0015% (Taflotan, Santen). Economic analysis of patients' expenses was carried out.

**Results:** the level of intraocular pressure significantly decreased after the appointment of tafluprost 0.0015% (Taflotan, Santen). The cost of treatment with preserved preparations is cheaper (original PGA by 25%, generic PGA by 40%), but in combination with drugs used for the treatment of DES such treatment is less economically profitable, so the cost of treatment with original PGA in combination with Cationorm (Santen) is by 19% more expensive, and in case of using generic PGA, the treatment is still cheaper by 5%. However, at the end of the follow-up period, the patients who had previously received original PGA, after changing the therapy to a PF form (tafluprost 0.0015% (Taflotan, Santen)) refused to use Cationorm (Santen) in 64% of cases, and when using generic PGA - only in 12% of cases. At the same time, there was no need to use an additional DES treatment in the patients who had been firstly prescribed an antihypertensive treatment (tafluprost 0.0015% (Taflotan, Santen)).

**Conclusion:** The use of different groups of PGA leads to a reduction in IOP, however, hypotensive tufluprost therapy 0.0015% (Taflotan, Santen), reduces the manifestation of DES in patients previously treated with PGA, and does not lead to the need for artificial tear therapy during the period of 5.91 ± 1.54 months. (M ± σ); 6.00 (5.00, 7.00) (Me, Q<sub>25%</sub>, Q<sub>75%</sub>).

**Key words:** *Pharmacoeconomics, preservative-free therapy, tafluprost, dry eye syndrome, open-angle glaucoma.*

**For citation:** *Lovpache Dzh.N., Dorofeev D.A. Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eye syndrome (intermediate results) // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 195–200.*

## Введение

В течение последних десятилетий XX в. глаукома явно перешагнула медицинские рамки и стала рассматриваться как социально-экономическая проблема [1], а в 1996 г. произошел прорыв в медикаментозном лечении глаукомы — был зарегистрирован аналог простагландинов (АП) — препарат латанопрост 0,005% (США), позволяющий рассчитывать на максимальное по сравнению с имеющимися в этот период на рынке местными гипотензивными монопрепаратами снижение офтальмотонуса — в среднем на 30%. Новый препарат Тафлотан (тафлупрост 0,0015%, Santen, Япония) — первый АП без консервантов был зарегистрирован в странах Евросоюза в 2008 г., а в 2012 г. получил одобрение FDA.

За последние 5 лет на страницах отечественных и зарубежных журналов представлены многочисленные исследования, посвященные терапевтической эффективности и безопасности АП. Однако опубликованные многоцентровые клинико-эпидемиологические исследования, по данным которых в возрасте 58–65 лет впервые диагностируется глаукома на развитой стадии заболевания, показывают, что уровень офтальмотонуса значительно превышает нормативные показатели и находится в диапазоне от 25 до 30 мм рт. ст. [2–29]. Такое положение свидетельствует об объективных трудностях, связанных как с диагностикой [30], так и с лечением данного заболевания [29, 31]. Одним из предрасполагающих факторов риска прогрессирования глаукомы принято считать повышенный уровень ВГД [32, 33]. В большинстве случаев понижение уровня ВГД является единственным неоспоримо подтвержденным способом замедления прогрессирования заболевания [34, 35]. Однако на эффективность гипотензивной терапии большое, порой определяющее, влияние оказывает приверженность пациентов лечению [36]. Известно, что в 37,5% случаев отказ от лечения был связан с переносимостью меди-

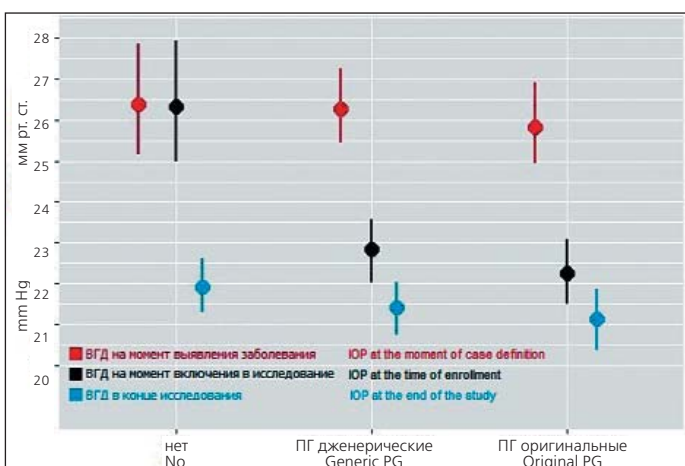
каментозной терапии [37] и возможным местным побочным действием, оказываемым на глазную поверхность препаратами местного гипотензивного действия. Бесконсервантные (БК) формы препаратов оказывают меньшее детергентное действие на глазную поверхность [38–40], что, в свою очередь, не только потенциально может уменьшить частоту и выраженность нежелательных побочных эффектов, но и должно уменьшать необходимость инстилляций слезозаместительных препаратов и, соответственно, общие затраты пациента на лечение.

**Цель исследования:** оценить фармакоэкономическую целесообразность применения Тафлотана 0,0015% (тафлупрост 0,0015%) при лечении ПОУГ в сочетании с ССГ.

## Материал и методы

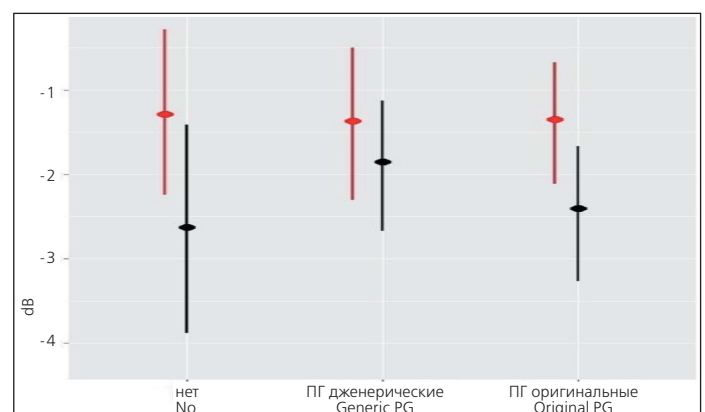
Под наблюдением находятся 37 пациентов (68 глаз) с начальной стадией ПОУГ (MD  $-2,24 \pm 2,16$  dB (здесь и далее —  $M \pm \sigma$ );  $-1,65$  ( $-2,97$ ;  $-0,78$ ) (здесь и далее —  $Me$ ,  $Q25\%$ ;  $Q75\%$ )), в возрасте  $68,01 \pm 8,2$  года;  $68,56$  ( $63,33$ ;  $74,64$ ). Все пациенты в качестве начальной (стартовой) терапии получали АП. Семи пациентам (13 глаз (19%)) была назначена терапия тафлупростом 0,0015% (Тафлотан), 14 пациентов (26 глаз (38%)) на момент включения в исследование получали дженерические формы АП (ДАП)  $1,91 \pm 1,16$  года;  $1,91$  ( $1,05$ ;  $2,81$ ). Оригинальные АП (ОАП) получали 16 пациентов (29 глаз (43%))  $4,67 \pm 4,42$  года;  $4,33$  ( $0,77$ ;  $5,58$ ) ( $V=1540$ ,  $p=1,134 \times 10^{-10}$ ).

Исходный уровень ВГД до назначения лечения у всех пациентов составил  $26,10 \pm 2,62$  мм рт. ст.;  $25,0$  ( $25,0$ ;  $28,0$ ) и не имел статистически значимых отличий в подгруппах: ОАП —  $25,83 \pm 2,98$  мм рт. ст.;  $25,0$  ( $24,0$ ;  $27,0$ ), ДАП —  $26,27 \pm 2,30$  мм рт. ст.;  $25,5$  ( $25,0$ ;  $28,0$ ), у впервые выявленных пациентов —  $26,38 \pm 2,50$  мм рт. ст.;  $25,0$  ( $25,0$ ;  $27,0$ ).



**Рис. 1.** Доверительные интервалы изменения ВГД до и после назначения гипотензивной терапии АП и после назначения Тафлотана 0,0015% (тафлупрост 0,0015%)

Fig. 1. Confidence intervals of the IOP level before and after the treatment by AP and after Taflotan 0,0015% (tafluprost 0,0015%) prescription



**Рис. 2.** Доверительные интервалы изменения среднего отклонения светочувствительности сетчатки на момент назначения АП (или выявления подозрения на глаукому для пациентов, ранее не получавших лечения) и на момент включения в исследование (dB)

Fig. 2. Confidence intervals for changes in the average deviation of the photosensitivity of the retina at the time of AP administration (or detection of suspicion of glaucoma for patients who had not previously received treatment) and at the time of inclusion in the study (dB)



### Критерии включения и невключения в исследование

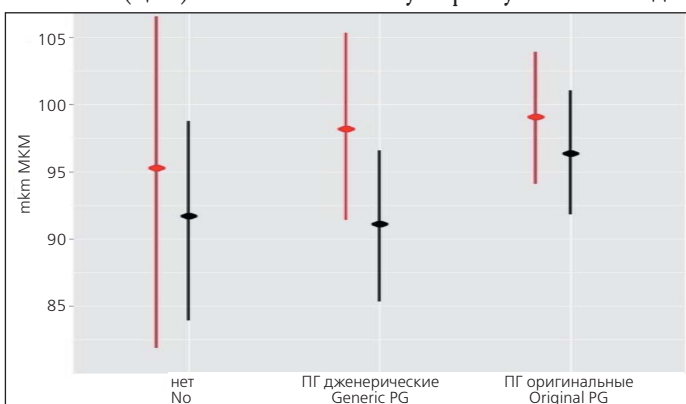
**Критерии включения:** регион проживания – г. Челябинск; пациенты с ПОУГ в сочетании с ССГ, возраст на момент включения в исследование – от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 г., [www.who.int/ru](http://www.who.int/ru)); клиническая рефракция в диапазоне  $\pm 3,0$  дптр и астигматизм  $\pm 1,5$  дптр; показатель ЦТР – любая; режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии – в настоящее время пациенты могли использовать любой АП в инстилляциях, при впервые выявленной ПОУГ – не получали лечения до включения в исследование.

**Критерии невключения:** любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше; помутнения оптических сред, препятствующие выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП); другие заболевания сетчатки (возрастная макулодистрофия – любая форма, состояния после окклюзий, диабетическая ретинопатия и ее осложнения, как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>); оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения и его придаточного аппарата; сахарный диабет, а также другие общие заболевания, требующие гормональной терапии.

### Верификация диагнозов и методы

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования по данным медицинской документации. Исследовалась острота зрения, определялась клиническая рефракция, измерялся тонометрический уровень ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 10 г). Показатели офтальмотонуса были документированы на момент диагностирования глаукомы, верхний предел оптимальных характеристик границ офтальмотонуса у больных с глаукомой был основан на данных клинических рекомендаций Российского глаукомного общества от 2015 г. [41].

Измерение толщины роговицы проводилось в ее оптической зоне (ЦТР) с использованием ультразвукового метода.



**Рис. 3. Доверительные интервалы изменения толщины СНВС на момент назначения АП (или выявления подозрения на глаукому для пациентов, ранее не получавших лечения) и на момент включения в исследование (мкм)**

Fig. 3. Confidence intervals for changing the thickness of the RNFL at the time of appointment of AP (or detecting suspicion of glaucoma for patients who had not previously received treatment) and at the time of inclusion in the study (mkm)

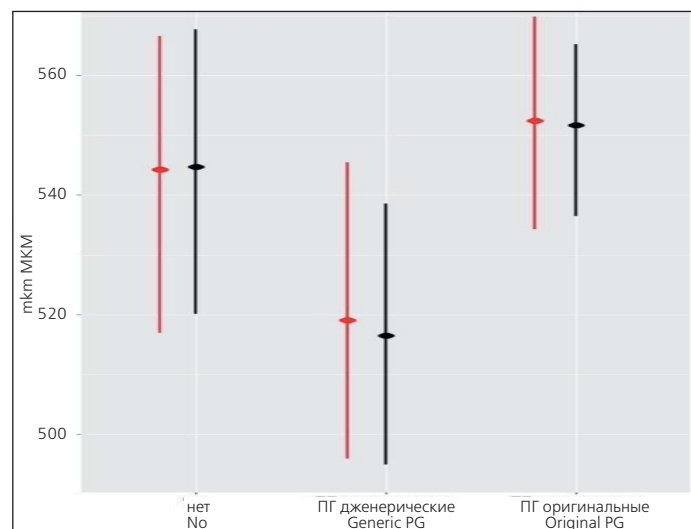
Стандартная автоматическая периметрия (САП) выполнялась на периметре для определения поля зрения Centerfield II, OCULUS Optikgerate GmbH (Germany) с использованием программы пороговой периметрии Threshold 30-2.

Для проведения оптической когерентной томографии (ОКТ) использовался томограф офтальмологический когерентный оптический RTVue-100, версия 6.2 Optovue, Inc. (USA).

Для верификации диагноза ССГ проводились: пробы Норна, Ширмера, витальное окрашивание, все пациенты ответили на вопросы опросника OSDI. Всем пациентам с ПОУГ в сочетании с ССГ назначена слезозаместительная терапия (Катионорм, Santen) и заменен АП, содержащий консервант, на БК форму – тафлупрост 0,0015% (Тафлотан). Срок наблюдения составил  $5,91 \pm 1,54$  мес.; 6,00 (5,00; 7,00).

Проведен экономический анализ расходов пациентов на лечение в трех группах (старт терапии БК препаратами, ДАП, ОАП).

**Методы статистического анализа:** обработка полученных данных проводилась R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение (нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсии – с помощью теста Бартлетта), представлены в формате  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате  $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25\%}$  и  $Q_{75\%}$  – квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения 2 независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких выборок использовался критерий Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $< 0,05$ .



**Рис. 4. Доверительные интервалы изменения ЦТР на момент назначения АП (или выявления подозрения на глаукому для пациентов, ранее не получавших лечения) и на момент включения в исследование (мкм)**

Fig. 4. Confidence intervals for the change in the CCT at the time of AP administration (or detection of suspicion of glaucoma for patients who had not previously received treatment) and at the time of enrollment (mkm)

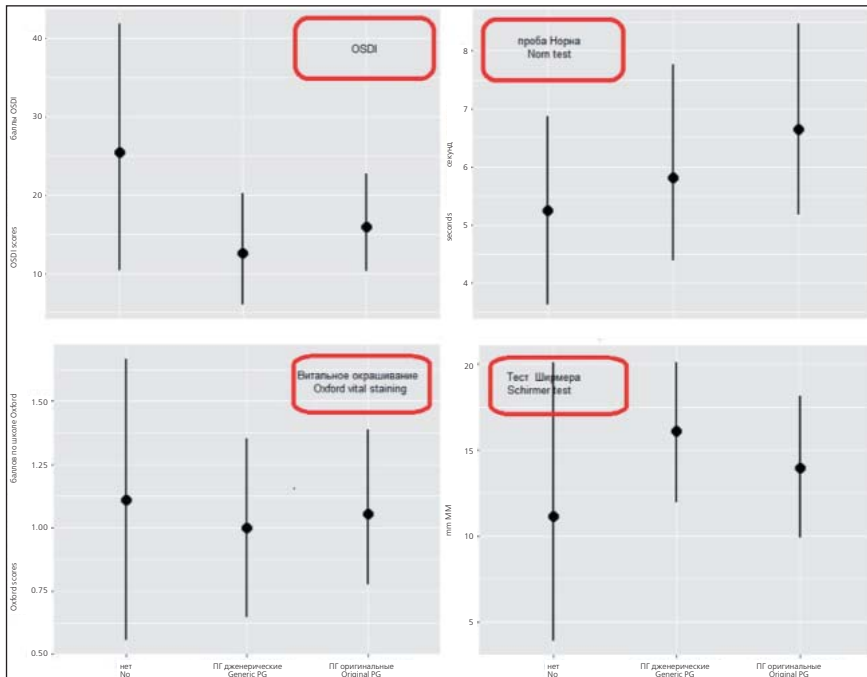


Рис. 5. Доверительные интервалы пробы Норна (с), теста Ширмера (мм), витального окрашивания по шкале Oxford (баллы) и данные по опроснику OSDI (баллы) на момент включения в исследование

Fig. 5. Confidence intervals for the Norn test (s), the Schirmer test (mm), Oxford vital staining (scores), and the OSDI questionnaire (scores) at the time of enrollment



Рис. 6. Сравнительная стоимость лечения ПОУГ разными АП и в сочетании со слезозаместительной терапией

Fig. 6. Comparative cost of treatment of POAG in different AP, and in combination with tear-replacement therapy

**Результаты**

На рисунках 1–5 представлены показатели состояния органа зрения у пациентов на момент включения в исследование и назначения АП. Несмотря на то, что уровень ВГД достоверно снизился после назначения тафлупроста 0,0015% (Тафлотан) как у пациентов с впервые выявленной глаукомой, что вполне ожидаемо (до лечения – 26,31±2,92 мм рт. ст.; 25,00 (25,00; 26,31), после лечения – 21,92±1,18 мм рт. ст.; 22,00 (22,00; 22,00) V=78; p=0,002), так и у пациентов, получавших ранее АП (в начале исследования – 22,55±2,07 мм рт. ст.; 22,00 (21,00; 24,00), после лечения – 21,02±1,90 мм рт. ст.; 21,00 (20,0; 22,00) V=941,5; p=1,325e-06), экономическая эффективность применения АП, содержащих консерванты, и БК препаратов оказалась разной. Стоимость лечения препаратами с консервантами (ОАП – на 25%; ДАП – на 40%) ниже, но в сочетании с препаратами, используемыми для лечения ССГ, такое лечение экономически более обременительно для

пациента. Так, стоимость лечения ОАП в сочетании с Катионормом выше на 19%, а лечение ДАП – по-прежнему дешевле на 5%. Однако в конце периода наблюдения пациенты, ранее получавшие ОАП, после смены терапии на БК форму (тафлупрост 0,0015% (Тафлотан), в 64% случаев отказались от применения Катионорма, а при применении ДАП – лишь в 12% случаев. При этом ни одному пациенту с впервые назначенным гипотензивным лечением (тафлупрост 0,0015% (Тафлотан)) не понадобилось дополнительное назначения препаратов для лечения ССГ (рис. 6).

**Ограничения исследования:** основным ограничением исследования можно считать небольшое количество наблюдений, что повлекло за собой нецелесообразность оценки подгрупп по половому признаку, однако исследование продолжается, и более полные данные готовятся к публикации.

Верификация диагноза ССГ базировалась прежде всего на жалобах, предъявляемых пациентами, что приводило к назначению слезозаместительной терапии. Это привело к включению в исследование пациентов с клинически выявляемым ССГ в группе с впервые назначенной гипотензивной терапией, и неназначению слезозаместительной терапии, даже несмотря на то, что при детальной оценке состояния глазной поверхности по опроснику OSDI у них выявлялось больше жалоб. Вероятно, это связано с психологическим состоянием пациентов, которым впервые выставлен диагноз ПОУГ. На старте заболевания у них отмечалось более настороженное отношение к состоянию своих глаз, в отличие от пациентов с глаукомой, которые наблюдаются уже несколько лет и воспринимают свои глаза как больной орган, понимая, что он их может беспокоить, либо уже были адаптированы к своему состоянию [42].

Дженерические препараты относительно оригинальных – более «молодые» препараты, и в общей массе их назначение растет не так активно, хотя мы и не получили статистически достоверных отличий в состоянии глазной поверхности при применении ОАП и ДАП. Стоит отметить тот факт, что разная продолжительность их применения потенциально может оказывать свое влияние на полученные результаты.

**Выводы**

Применение различных групп АП приводит к снижению ВГД во всех группах, однако стоимость применения различных групп препаратов отличается:

- использование ОАП в сочетании с Катионормом (Santen) на 15% дороже применения БК формы тафлупроста 0,0015% (Тафлотан, Santen), при этом смена терапии привела к отмене слезозаместительной терапии в 64% случаев;
- применение ДАП в сочетании с Катионормом на 5% дешевле применения БК формы тафлупроста 0,0015% (Тафлотан), однако лишь 12% пациентов отказались от слезозаместительной терапии после смены терапии;
- гипотензивная терапия тафлупростом 0,0015% (Тафлотан) не привела к необходимости назначения слезозаместительной терапии в течение 5,91±1,54 мес.; 6,00 (5,00; 7,00).

## Литература/References

- Голубев С.Ю., Куроедов А.В. К вопросу о выборе экономически эффективного препарата для профилактики и лечения синдрома «сухого глаза». Синдром «сухого глаза»: Спец. издание Московской ассоциации офтальмологов. 2002;3:12–14 [Golubev S.Yu., Kuroyedov A.V. To the question of choosing an economically efficient drug for the prevention and treatment of dry eye syndrome. Dry eye syndrome: Spec. Edition of the Moscow Association of Ophthalmologists. 2002;(3):12–14 (in Russ.)].
- Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. *Klin. Med. (Mosk)*. 2014;92(12):64–72.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;16(3):111–123 [Abyshva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma from the point of view of the evidence-based medicine. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2015;16(3):111–123 (in Russ.)].
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *Новости глаукомы*. 2016;1:61–71 [Abyshva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma from the point of view of the evidence-based medicine. *Glaucoma News*. 2016;1:61–71 (in Russ.)].
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты многоцентрового исследования по изучению стоимости и «стоимости – эффективности» лечения пациентов с глаукомой. X съезд офтальмологов России – 2015. 2015:34 [Abyshva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Results of a multicenter study on cost and cost-effectiveness of treatment of patients with glaucoma. X congress of ophthalmologists of Russia – 2015. 2015:34 (in Russ.)].
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(1):52–69 [Abyshva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015;8(1):52–69 (in Russ.)].
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Новости глаукомы*. 2016;1:72–81 [Abyshva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma during the treatment. *Glaucoma News*. 2016;1:72–81 (in Russ.)].
- Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(2):19–34 [Abyshva L.D., Alexandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National journal of glaucoma*. 2016;15(2):19–34 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2017;17(1):105–117 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Structural and functional diagnostic criteria in assessing the probability of suspected glaucoma and the initial stage of glaucoma. *Medical and biological problems of life*. 2017;17(1):105–117 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(2):60–69 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *National journal of glaucoma*. 2014;13(2):60–69 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Клинико-математическая модель первичной открытоугольной глаукомы: манифестирование и исходы. *Новости глаукомы*. 2015;1:55–63 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Clinical and mathematical model of primary open-angle glaucoma manifesting and outcomes. *Glaucoma News*. 2015;1:55–63 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Моделирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2014;1:94–95 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Modeling the duration of the disease and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Point of view. East – West*. 2014;1:94–95 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология Восточная Европа*. 2013;4:15–26 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer with the presence of both glaucoma and age-related macular degeneration in one eye with the identification of their correlation and the degree of mutual influence. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2013;4:15–26 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(1):19–27 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. A cross-impact degree and morpho-functional correlation characteristics of primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration. *Ophthalmologic vedomosti*. 2014;7(1):19–27 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Оценка клинико-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(2):24–28 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Evaluation of clinical and instrumental data of the examination of eyes in patients with primary open-angle glaucoma and macular degeneration. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2014;9(2):24–28 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулеэктомии. *Национальный журнал глаукома*. 2013;(2):53–60 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Clinical multicenter study of sinus trabeculectomy efficacy. *National journal of glaucoma*. 2013;(2):53–60 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(3):9–16 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. A Clinical and Epidemiological Study of Risk Factors of Glaucoma Development and Progression. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;6(3):9–16 (in Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2012;2(8):57–69 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Risk factors, pathogens development and progression of the results of a multicenter study of Russian glaucoma society. *Medical and biological problems of life*. 2012;2(8):57–69 (in Russ.)].
- Дорофеев Д.А. Роль врача-офтальмолога в реализации профилактического направления национального проекта «Здоровье». *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2007; 9(7):250 [Dorofeev D.A. The role of the ophthalmologist in the implementation of the preventive direction of the national project "Health". *Electronic scientific and educational bulletin "Health and education in the XXI century"*. 2007; 9(7):250 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(3):10–22 [Kuroedov A.V., Abyshva L.D., Avdeev R.V. et al. The results of the study and cost effectiveness ratio in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;8(3):10–22 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Эффективность и затраты на местную гипотензивную терапию у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;43(1):28–38 [Kuroedov A.V., Abyshva L.D., Avdeev R.V. et al. The efficiency and costs of local hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Problems of health and ecology*. 2015;43(1):28–38 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Новости глаукомы*. 2016;1:123–132 [Kuroedov A.V., Abyshva L.D., Avdeev R.V. et al. Cost-effectiveness medical IOP-lowering treatment study in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Glaucoma News*. 2016;1:123–132 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Медико-экономическое многоцентровое исследование эффективности и стоимости местной гипотензивной терапии для пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Офтальмология Восточная Европа*. 2015;3(26):35–51 [Kuroedov A.V., Abyshva L.D., Avdeev R.V. et al. Medico-economic multicenter study of efficacy and cost of the local hypotensive therapy for patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2015;3(26):35–51 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Показатели офтальмотонуса на фоне различных схем местной гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;44(2):23–32 [Kuroedov A.V., Abyshva L.D., Avdeev R.V. et al. The parameters of intraocular pressure related to different schemes of local hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Problems of health and ecology*. 2015;44(2):23–32 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование). *Офтальмология Восточная Европа*. 2016;28(1):27–42 [Kuroedov A.V., Abyshva L.D., Avdeev R.V. et al. Intraocular pressure level in various local antihypertensive therapy in primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Ophthalmology Eastern Europe*. 2016;28(1):27–42 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Александров А.С. и др. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2016;15(1):170–185 [Kuroedov A.V., Abyshva L.D., Alexandrov A.S. et al. Management of primary open-angle glaucoma in practice: variants of medical, laser and surgical treatment. *Medical and biological problems of life*. 2016;15(1):170–185 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа*. 2014;3(22):60–71 [Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. The estimated age of the patients and the period of the disease for intensive treatment in primary glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2014;3(22):60–71 (in Russ.)].
- Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2014;9(2):74–84 [Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life*. 2014;9(2):74–84 (in Russ.)].
- Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэкзофолитивной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):28–37 [Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Effects of prostaglandin analogues initial treatment of a simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advance stages. *National journal of glaucoma*. 2017;16(1):28–37 (in Russ.)].
- Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А., Шаимов Т.Б. и др. О размерах диска зрительного нерва. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(6):850–853 [Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Shaimov T.B. et al. About the optic disc size. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):850–853 (in Russ.)].
- Курьшева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М: МЕДпресс-информ, 2006; 136 [Kuryshva N.I. Glaucoma optic neuropathy. M: MEDpress-Info. 2006; 136 (in Russ.)].
- Зайко Н.Н., Минц С.М. Внутриглазное давление и его регуляция. Киев: Здоровье, 1966; 296 [Zayko N.N., Mints S.M. Intraocular pressure and its regulation. Kiev: Health, 1966; 296 (in Russ.)].
- Нестеров А.П., Егоров Е.А. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Офтальмологический журнал*. 1979;7:419–422 [Nesterov A.P., Egorov E.A. On the pathogenesis of glaucomatous optic atrophy. *Ophthalmological Journal*. 1979;7:419–422 (in Russ.)].
- Nesterov A.P. Glaucomatous optic neuropathy. *Vestn. Oftalmol.* 1999; 115(4):3–6.
- Varma R., Hwang L.-J., Grunden J.W. et al. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials. *Am. J. Ophthalmol.* 2008;145(2):336–342.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *PMЖ. Клиническая офтальмология*.



2017;2:74–82 [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017;2:74–82 (in Russ.).]

37. Алексеев В.Н., Захарова Н.С. Основные медико-социальные факторы, влияющие на статистику отказов пациентов от консервативного, лазерного и хирургического гипотензивного лечения ПОУГ. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2009;3:81–83 [Alekseev V.N., Zaharova N.S. Main medical and social factors influencing the statistics of refusals of patients of undergoing the medical, laser and surgical treatment of POAG. RMJ. Clinical ophthalmology. 2009;3:81–83 (in Russ.).]

38. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Консерванты и вторичный синдром сухого глаза при длительной местной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2011;2:59–66 [Erichiev V.P., Ambartsumyan R.H. The preservatives and secondary dry eye syndrome at topical long-term open-angle glaucoma therapy. National journal of glaucoma. 2011;2:59–66 (in Russ.).]

39. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. и др. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;15(1):1–6 [Egorov E.A., Astahov Yu.S.,

Erichiev V.P. et al. Evaluation of efficacy and safety of preservative-free tafluprost 0.0015% eye drops in patients with OAG and ophthalmohypertension. RMJ. Clinical ophthalmology. 2015;15(1):1–6 (in Russ.).]

40. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2014;13(4):13–22 [Erichiev V.P., Ambartsumyan R.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. National journal of glaucoma. 2014;13(4):13–22 (in Russ.).]

41. Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б. и др. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. 3-е изд. / под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 [Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B. et al. National guidelines on glaucoma: for practicing doctors. 3rd ed. / Ed. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichiev V.P. M.: GEOTAR-Media, 2015; 456 (in Russ.).]

42. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. Исследование качества жизни больных. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003;3:113 [Alekseev V.N., Malevannaya O.A. Estimation of quality of life patients with primary open-angle glaucoma. RMJ. Clinical ophthalmology. 2003;3:113 (in Russ.).]

**Сведения об авторах:** Ловпаче Джамия Нуриядиновна - к.м.н., ст. науч. сотр. ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19. Дорофеев Дмитрий Александрович – врач-офтальмолог ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3». 454021, Российская Федерация, Челябинск, пр. Победы, 287. **Контактная информация:** Дорофеев Дмитрий Александрович, e-mail: dimmm.83@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 27.10.2017.**

**About the authors:** Jameel N. Lovpache – PhD, Research Officer in Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz. 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation. Dmitry A. Dorofeev, ophthalmologist in Regional Clinical Hospital No.3. 287, Pobedy Avenue, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation. **Contact information:** Dmitry A. Dorofeev, e-mail: dimmm.83@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 27.10.2017.**

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

**Ж**урнал «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 редколлегией, 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 на-

учного 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](mailto:oganezova@doctormedia.ru).



# Оценка результатов длительного наблюдения за больными первичной глаукомой при комплексном лечении с применением пептидных биорегуляторов

В.Н. Алексеев, Е.Б. Мартынова, О.А. Малеванная, М.А. Левко, Жендуби Нуреддине

ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – изучить эффективность и безопасность применения пептидного биорегулятора Ретиналамина в комплексном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) при длительном наблюдении.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 50 больных (96 глаз) с начальной и развитой стадиями ПОУГ, не подвергавшихся ранее лазерному и хирургическому лечению. Все пациенты были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Больным назначались стандартные курсы поддерживающей нейропротекторной терапии, включающие использование антиоксидантов, антиагрегантов и антиагрегантов. Больным основной группы наряду с базовой терапией назначался препарат, относящийся к группе пептидных биорегуляторов (Ретиналамин). Больные до лечения, а также через 1 мес. и полгода после курса терапии были обследованы с помощью общепринятых в офтальмологии методов исследования: визорефрактометрии, биомикроскопии, гониоскопии, компьютерной статической периметрии («Периком»), тонометрии, офтальмоскопии. Для объективной оценки эффективности терапии был использован электрофизиологический метод исследования – электроретинография (ЭРГ).

**Результаты и заключение:** у всех пациентов были отмечены достоверное повышение остроты зрения и улучшение результатов статической компьютерной периметрии через 1 мес. после окончания курса терапии. У больных основной группы острота зрения и показатели статической компьютерной периметрии оставались неизменными в течение всего периода наблюдения. В основной группе были отмечены положительная динамика показателей амплитуды и латентности паттерн-ЭРГ у 62,5% пациентов при исследовании через 1 мес. и их стабилизация в течение всего периода наблюдения. Анализ результатов комплексного лечения с применением пептидного биорегулятора Ретиналамина у больных ПОУГ показал значительное преимущество данной терапии перед общепринятыми методами лечения.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, консервативное лечение, пептидные биорегуляторы, Ретиналамин, длительное наблюдение. Для цитирования: Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Малеванная О.А. и др. Оценка результатов длительного наблюдения за больными первичной глаукомой при комплексном лечении с применением пептидных биорегуляторов // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 201–204.

## ABSTRACT

Evaluation of results of long-term observation of patients with primary glaucoma during combined treatment with the use of peptide bioregulators

Alexeev V.N., Martynova E.B., Malevannaya O.A., Levko M.A., Zhendubi Nureddine

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

**The aim of the research** was to study the efficacy and safety of the use of the Retinalamin peptide bioregulator in the combined treatment of patients with primary open-angle glaucoma during a long-term observation.

**Patients and Methods:** 50 patients (96 eyes) participated in the study with the initial and advanced stages of POAG not previously subjected to laser and surgical treatment. All patients were divided into two groups: main and control. Patients of both groups were treated by standard courses of supporting neuroprotective therapy, including the use of antioxidants, antihypoxants and antiaggregants. Patients of the main group, in addition to the basic therapy, received a drug belonging to the group of peptide bioregulators (Retinalamine). Before the treatment, after 1 month, and six months after the course of the therapy the patients of both groups were examined by conventional research methods commonly used in ophthalmology: visual refractometry, biomicroscopy, gonioscopy, computer static perimetry (Pericom), tonometry, ophthalmoscopy. For an objective evaluation of the effectiveness of the therapy, an electrophysiological method of investigation - electroretinography (ERG) - was used.

**Results and conclusion:** All patients had a significant increase in visual acuity and improved results of static computer perimetry 1 month after the end of the course of therapy. In patients of the main group, visual acuity and static computer perimetry values remained unchanged throughout the observation period. In the 62.5% of patients of main group, a positive dynamics and stabilization of the amplitude and latency of the Pattern-ERG were observed in 1 month after the course of therapy and during the entire observation period. Analysis of the results of complex treatment with the use of Retinalamin peptide bioregulator in patients with POAG showed a significant advantage of this therapy over conventional methods of treatment.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, conservative treatment, peptide bioregulators, Retinalamine, long term observation.

**For citation:** Alexeev V.N., Martynova E.B., Malevannaya O.A. et al. Evaluation of results of long-term observation of patients with primary glaucoma during combined treatment with the use of peptide bioregulators // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 201–204.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – большая группа заболеваний глаза, характеризующаяся повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного для зрительного нерва уровня, глаукомной оптической нейропатией и снижением зрительных функций с возникновением типичных дефектов поля зрения [1].

Установлено, что у большинства больных, длительно страдающих глаукомой (86,0%), имеется прогрессивное

ухудшение зрительных функций с переходом заболевания в более тяжелую стадию [2–4].

На наш взгляд, такое положение дел объясняется тем, что объем новой, полезной информации о развитии глаукомного процесса никоим образом не трансформируется в реальные рекомендации для практических врачей о конкретных мероприятиях по контролю за течением заболевания. Со стороны врачей-офтальмологов по-прежнему отсутствует рациональный подход к проведению гипотен-

зивного лечения, включая лазерные и хирургические вмешательства. Не уделяется должного внимания проведению дедистрофической патогенетической терапии глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [4, 5].

Очевидно, что стратегия лечения, направленная исключительно на нормализацию ВГД, не в состоянии полностью обеспечить желаемый эффект, что привело к поиску новых направлений лекарственной терапии глаукомы. Наиболее эффективным и признанным из них является нейропротекторное направление, которое обеспечивает защиту нейронов сетчатки и нервные волокна зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов.

В настоящее время в отечественной офтальмологии с целью нейропротекции, в т. ч. и при ПОУГ, широко используются препараты, относящиеся к группе пептидных биорегуляторов, в частности Ретиналамин.

**Цель исследования** – изучить эффективность и безопасность применения пептидного биорегулятора Ретиналамина в комплексном лечении больных ПОУГ при длительном наблюдении.

**Материал и методы**

Исследование пациентов проводилось на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница г. Санкт-Петербурга» ОАО «РЖД» в течение 2013 г. Было отобрано 50 больных (96 глаз) с начальной и развитой стадиями ПОУГ, не подвергавшихся ранее лазерному и хирургическому лечению. Стаж глаукомного процесса в среднем составил 3,16±0,30 года, при этом у женщин он был более продолжительным, чем у мужчин (p=0,036).

В дальнейшем все обследованные пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. Разделение на группы проводилось методом случайной выборки. В основную группу было отобрано 30 пациентов (57 глаз), в контрольную – 20 больных (39 глаз). Как следует из таблиц 1 и 2, возрастно-половой состав больных анализируемых групп был сопоставимым, при этом преобладали лица женского пола. Наибольшее количество среди обследованных составили больные в возрасте 60–69 лет: в основной группе их было 56,7%, в контрольной – 50,0%.

На рисунке 1 представлено распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от стадии глаукомного процесса.

Сопутствующие соматические заболевания, такие как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) и сахарный диабет, у лиц пожило-

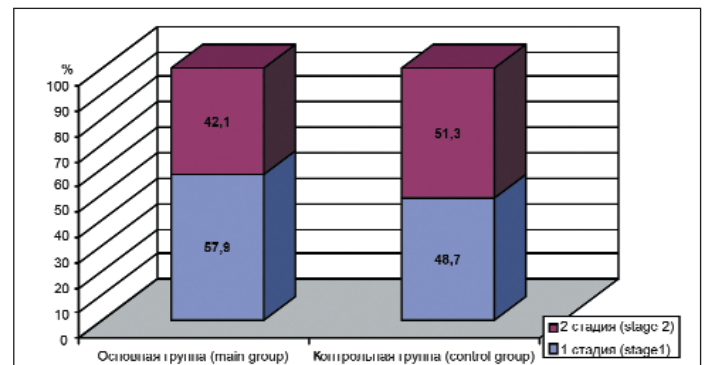
го и старческого возраста усугубляют течение первичной глаукомы. В связи с этим в ходе исследования оценивалось наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов обеих групп врачами профильных специальностей (терапевтом, кардиологом и эндокринологом) в условиях стационара или поликлиники. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов анализируемых групп отмечалось наличие патологии сердечно-сосудистой системы (атеросклероза, ИБС, ГБ). Полученные данные были учтены при назначении больным курсов поддерживающей консервативной терапии.

Больным основной и контрольной групп в ходе исследования назначались стандартные курсы поддерживающей нейропротекторной терапии, включающие использование антиоксидантов, антигипоксантов и антиагрегантов. Больным основной группы, помимо перечисленных препаратов, назначался пептидный биорегулятор – парабульбарные инъекции Ретиналамина по 0,5 мл N 10.

Все больные основной и контрольной групп до лечения, а также через 1 мес. и полгода после курса терапии были обследованы с помощью общепринятых в офтальмологии методов исследования: визорефрактометрии, биомикроскопии, гониоскопии, компьютерной статической периметрии («Периком»), тонометрии по Маклакову (грузом 10,0 г), офтальмоскопии.

Для объективного определения тяжести патологического процесса, характера патогенетических изменений и



**Рис. 1. Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от стадии ПОУГ (%)**

**Fig. 1. Distribution of patients in the main and control groups, depending on the stage of POAG (%)**

**Таблица 1. Распределение больных основной группы по возрасту и полу**

**Table 1. Distribution of patients in the main group by age and sex**

Возрастные группы Age groups	Пол/Sex				Всего/Total	
	Женщины Female		Мужчины Male			
	абс. num.	%	абс. num.	%	абс. num.	%
До 59 лет Up to 59 years	3	14,3	1	11,1	4	13,3
От 60 до 69 лет From 60 to 69 years	11	52,4	6	66,7	17	56,7
Старше 70 лет Over 70 years	7	33,3	2	22,2	9	30,0
Итого Total	21	100	9	100	30	100

**Таблица 2. Распределение больных контрольной группы по возрасту и полу**

**Table 2. Distribution of patients in the control group by age and sex**

Возрастные группы Age groups	Пол/Sex				Всего/Total	
	Женщины Female		Мужчины Male			
	абс. num.	%	абс. num.	%	абс. num.	%
До 59 лет Up to 59 years	2	15,4	1	14,3	3	15,0
От 60 до 69 лет From 60 to 69 years	6	46,1	4	57,1	10	50,0
Старше 70 лет Over 70 years	5	38,5	2	28,6	7	35,0
Итого Total	13	100	7	100	20	100

оценки эффективности проводимой терапии был использован электрофизиологический метод исследования – электроретинография (ЭРГ). Паттерн-электроретинограмма (ПЭРГ) является наиболее чувствительным тестом для определения функции ганглиозных клеток [6]. Для обследования применялся компьютерный комплекс «Ретинограф» с программным обеспечением (версия 1.76), разработанный научно-медицинской фирмой «МБН» (Россия). Отведение потенциалов проводилось с помощью записи ганцфельд и локальной электроретинограммы.

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

### Результаты исследования

Различия в средних показателях остроты зрения у пациентов исследуемых групп до начала лечения были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Через 1 мес. после проведения курса консервативной терапии отмечалось повышение **остроты зрения** у пациентов как основной, так и контрольной групп. Однако при проведении визорефрактометрии через полгода у больных основной группы острота зрения по сравнению с исходными показателями оставалась на высоком уровне при всех стадиях глаукомного процесса. У пациентов контрольной группы отмечалось незначительное снижение остроты зрения

**Таблица 3. Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от наличия сопутствующей соматической патологии**

Table 3. Distribution of patients in the main and control groups, depending on the presence of concomitant somatic pathology

Общая сосудистая и эндокринная патология General vascular and endocrine pathology	Группы больных Groups of patients				Всего Total	
	Основная Main		Контрольная Control			
	абс. num.	%	абс. num.	%	абс. num.	%
Атеросклероз Atherosclerosis	28	93,3	16	80,0	44	88,0
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	18	60,0	11	55,0	29	58,0
Гипертоническая болезнь Arterial hypertension	22	73,3	13	65,0	35	70,0
Сахарный диабет Diabetes mellitus	2	6,7	3	15,0	5	10,0

**Таблица 4. Динамика остроты зрения у пациентов исследуемых групп**

Table 4. Dynamics of visual acuity in patients of investigated groups

Срок наблюдения Observation period	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	Стадии глаукомы Stages of glaucoma		Стадии глаукомы Stages of glaucoma	
	I	II	I	II
До лечения Before treatment	0,81±0,05	0,56±0,05	0,79±0,05	0,50±0,05
Через 1 мес. In 1 month	0,85±0,03	0,59±0,02	0,90±0,05*	0,58±0,03*
Через 6 мес. In 6 months	0,80±0,03	0,50±0,03*	0,88±0,05*	0,52±0,03*

\*  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными данными.  
\*  $p < 0,05$  – compared with the baseline data.

по сравнению с исходными показателями при всех стадиях глаукомного процесса (табл. 4).

Таким образом, применение Ретиналамина у больных основной группы привело к повышению остроты зрения через 1 мес. после лечения и в течение полугода наблюдения, что выгодно отличается использованием исследуемых препаратов от средств традиционной терапии.

У всех пациентов основной группы было зарегистрировано улучшение результатов **статической компьютерной периметрии** через 1 мес. после лечения. Под действием Ретиналамина произошли уменьшение количества относительных скотом и, как следствие, расширение границ поля зрения. Количество абсолютных скотом оставалось на прежнем уровне при всех стадиях глаукомного процесса (табл. 5). Через 6 мес. после курса консервативной терапии не установлено существенного изменения количества скотом по сравнению с исходными показателями при всех стадиях глаукомного процесса.

В контрольной группе не произошло существенного изменения результатов статической компьютерной периметрии (табл. 6). А при контрольном обследовании через 6 мес. возросло количество абсолютных скотом, периферические границы поля зрения несколько сузились.

При оценке **состояния диска зрительного нерва** у пациентов исследуемых групп были получены следующие результаты: в основной группе среднее значение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва (э/д) составило  $0,63 \pm 0,02$ , в контрольной –  $0,65 \pm 0,02$ . Результаты сравнительного анализа изменения соотношения э/д у больных основной и контрольной групп представлены в таблице 7.

Как видно из представленных данных, значение э/д у больных основной группы с течением времени практически не изменилось. У пациентов контрольной группы соотношение э/д с течением времени увеличилось до  $0,71 \pm 0,02$ .

При ПОУГ первично поражаются ганглиозные клетки сетчатки [7], для оценки состояния которых проводилось **электрофизиологическое исследование**.

При анализе ПЭРГ оценивали параметры амплитуды и латентности компонентов P50 и N95. Данные ПЭРГ больных основной и контрольной групп на всех этапах наблюдения представлены в таблице 8.

Результаты исследования выявили положительную динамику показателей амплитуды и латентности ПЭРГ у 62,5% пациентов основной группы через 1 мес. При проведении ПЭРГ

**Таблица 5. Динамика результатов статической компьютерной периметрии у пациентов основной группы**

Table 5. Dynamics of the results of static computer perimetry in patients of the main group

Характеристика поля зрения Field of view characteristics	Количество тест-объектов в поле зрения (%) Number of test objects in the field of vision (%)					
	До лечения Before treatment		Через 1 мес. In 1 month		Через 6 мес. In 6 months	
	Стадии глаукомы Stages of glaucoma		Стадии глаукомы Stages of glaucoma		Стадии глаукомы Stages of glaucoma	
	I	II	I	II	I	II
Норма Normal	88,6	66,4	92,4	70,3	90,6	69,4
Отн. скотомы Rel. scotoma	7,7	21,9	3,9	18,1	5,6	18,9
Абс. скотомы Abs. scotoma	3,7	11,7	3,7	11,6	3,8	11,7



**Таблица 6. Динамика результатов статической компьютерной периметрии у пациентов контрольной группы**

Table 6. Dynamics of the results of static computer perimetry in patients of the control group

Характеристика поля зрения Field of view characteristics	Количество тест-объектов в поле зрения (%) Number of test objects in the field of vision (%)					
	До лечения Before treatment		Через 1 мес. In 1 month		Через 6 мес. In 6 months	
	Стадии глаукомы Stages of glaucoma	Стадии глаукомы Stages of glaucoma	Стадии глаукомы Stages of glaucoma	Стадии глаукомы Stages of glaucoma	Стадии глаукомы Stages of glaucoma	Стадии глаукомы Stages of glaucoma
	I	II	I	II	I	II
Норма Normal	87,4	65,6	87,8	64,9	86,6	63,9
Отн. скотомы Rel. scotoma	8,3	22,4	7,9	21,8	7,7	23,4
Абс. скотомы Abs. scotoma	4,3	12,0	4,3	13,3	5,7	12,7

**Таблица 7. Динамика изменений отношения э/д в исследуемых группах больных**

Table 7. Dynamics of changes in the c/d ratio in the study groups of patients

Исследуемая группа Study group	Периоды наблюдения Observation Periods	
	До лечения Before treatment	Через 6 мес. In 6 months
Основная группа Main group	0,63±0,02	0,65±0,02 (p≥0,05)
Контрольная группа Control group	0,65±0,02	0,71±0,02 (p< 0,05)

через полгода параметры амплитуды и латентности у больных основной группы оставались стабильными. В контрольной группе больных при почти одинаковых исходных данных амплитуды и латентности отмечена тенденция к увеличению показателей амплитуды и уменьшению времени латентности через 1 мес. после лечения с возвратом данных показателей к исходному уровню через полгода.

### Выводы

1. У пациентов исследуемых групп с начальной и развитой стадиями ПОУГ было отмечено достоверное повышение остроты зрения через 1 мес. после окончания курса поддерживающей консервативной терапии. При этом у больных основной группы острота зрения оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

2. У больных основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы были зарегистрированы улучшение результатов статической компьютерной периметрии через 1 мес. после лечения и стабилизация данных показателей в течение всего периода наблюдения.

**Сведения об авторах:** Алексеев Владимир Николаевич – д.м.н., профессор; Мартынова Елена Борисовна – к.м.н.; Малеванная Ольга Александровна – к.м.н.; Левко Михаил Александрович – к.м.н.; Жендуби Нуреддине – аспирант. ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. **Контактная информация:** Левко Михаил Александрович, e-mail: levko11@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 17.11.2017.**

**About the authors:** Vladimir N. Alekseyev – professor; Elena B. Martynova – PhD; Olga A. Malevannaya – PhD; Mikhail A. Levko – PhD; Zhendubi Nuredine – postgraduate student. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation. **Contact information:** Mikhail A. Levko, e-mail: levko11@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 17.11.2017.**

**Таблица 8. Динамика ПЭРГ у больных обеих групп до и после лечения**

Table 8. Dynamics of Pattern-ERG in patients of both groups before and after the course of therapy

Параметры ПЭРГ Parameters of Pattern-ERG	До лечения Before treatment		Через 1 мес. In 1 month		Через 6 мес. In 6 months	
	Осн. гр. Main gr.	Контр. гр. Contr. gr.	Осн. гр. Main gr.	Контр. гр. Contr. gr.	Осн. гр. Main gr.	Контр. гр. Contr. gr.
Амплитуда P50 (мкВ) Amplitude P50 (V)	2,9±0,03	2,8±0,03	3,4±0,02	2,9±0,02	3,4±0,02	2,7±0,02
Латентность P50 (мс) Latency P50 (ms)	74,5±3,3	74,2±3,3	73,5±4,2	74,1±4,2	72,7±3,2	74,2±3,2
Амплитуда N95 (мкВ) Amplitude N95 (V)	5,4±0,04	5,1±0,03	5,6±0,03	5,3±0,03	5,7±0,01	5,2±0,01
Латентность N95 (мс) Latency N95 (ms)	119,2±4,2	118,2±4,2	117,3±3,8	117,3±3,8	116,8±3,2	117,2±3,2

3. У больных основной группы были продемонстрированы положительная динамика показателей амплитуды и латентности ПЭРГ у 62,5% пациентов при исследовании через 1 мес. и стабилизация данных показателей в течение всего периода наблюдения.

4. Анализ результатов комплексного лечения с применением пептидных биорегуляторов (Ретиналамина) у больных ПОУГ показал значительное преимущество данной терапии перед общепринятыми методами лечения.

### Литература / References

- Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Шуко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015:1-61 [National glaucoma Guideline for clinicians. Ed. E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, A.G. Schuko. M.: GEOTAR-Media, 2015:1-61 (in Russ.)].
- Либман Е.С. Медико-социальные проблемы в офтальмологии: Тез. докл. IX съезда офтальмологов России. М., 2012:70-71 [Libman E.S. Medico-social problems in ophthalmology: Tez. Rep. IX Russian ophthalmologists Congress. M., 2012:70-71 (in Russ.)].
- Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Газизова И.Р., Чурина Н.А. Ультраструктура митохондрий клеток проводящих путей зрительного анализатора при экспериментальной глаукоме. Медицинский вестник Башкортостана. 2014;2:39-42 [Alekseev V.N., Martynova E.B., Gazizova I.R., Churina N.A. Tractus opticus mitochondrion ultrastructure in experimental glaucoma. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2014;2:39-42 (in Russ.)].
- Малеванная О.А. Оценка эффективности диспансерного наблюдения и качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой: Автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 2005:1-24 [Malevannaya O.A. Score effectiveness of dispensary observation and quality of life of patients with primary open-angle glaucoma: CM dis. Abs.-Spb., 2005:1-24 (in Russ.)].
- Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Малеванная О.А. и др. Анализ основных причин прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Клини. офтальмология. 2014;4:218 [Alekseev V.N., Egorov E.A., Malevannaya O.A. et al. Analysis of the main causes of progression of primary open angle glaucoma. Clin. Ophthalmology. 2014;4:218 (in Russ.)].
- Шамшинова А.М. Электроретинография в офтальмологии. М.: Научно-медицинская фирма «МБН», 2009:1-304 [Shamshinova A.M. Electroretinography in ophthalmology. M.: Scientific medical firm MBN, 2009:1-304 (in Russ.)].
- Osborne N.N. A hypothesis ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2001;85(10):1252-1259.

# Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение

А.В. Куроедов<sup>1,2</sup>, Е.А. Криницына<sup>2</sup>, В.М. Сергеева<sup>3</sup>, В.В. Городничий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия произошли значительные изменения в области диагностики и лечения глаукомы, что напрямую связано с быстро растущими рынками оборудования и фармацевтики, а также с развитием научной мысли в целом. Вместе с тем специфика динамического наблюдения больных с глаукомой, подразумевающая пожизненное активное наблюдение, в силу ряда причин нуждается в изменениях.

**Цель:** установить структурные различия отдельных клинико-эпидемиологических показателей у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), поступавших на оперативное лечение в офтальмологический стационар ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ в 2005–2006 гг. и 2015–2016 гг.

**Материал и методы:** всего 204 пациента (204 глаза) с различными стадиями ПОУГ, находившиеся на стационарном лечении в 2005–2006 гг. и 2015–2016 гг., были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 108 больных, во 2-ю – 96. В обеих группах провели изучение отдельных клинико-эпидемиологических характеристик, связанных с течением глаукомного процесса, был выполнен экспертный анализ диагнозов для исключения ошибок заполнения документации.

**Результаты:** на момент проведения оперативного лечения возраст пациентов составил  $71,63 \pm 8,35$  69,5 (64,5; 76,0) года и  $75,06 \pm 7,61$  74 (68,0; 79,6) года соответственно, и установленные различия были статистически значимыми ( $p < 0,004$ ). В более ранний период времени большинство пациентов поступали на операцию, получая 1 или 2 препарата (в целом 90%), в то время как в последние годы число таких пациентов снизилось почти в 2 раза – до 50%, но значительно выросла доля больных, получавших 3 и более препаратов (с 10% до 50%, или в 5 раз в абсолютном исчислении). Средний срок, в течение которого пациенты получают медикаментозную терапию, прежде чем направляются на операцию, в 2005–2006 гг. составлял 2 (1,00; 7,00) года, а в последнее время он достоверно увеличился до 5,5 (2,00; 11,00) года,  $p < 0,0009$ .

**Заключение:** независимо от стадии болезни глаукома диагностируется в сопоставимом возрасте, но в последнее время на операцию стали поступать пациенты старших возрастных групп с далеко зашедшей стадией заболевания, операции выполняются чаще повторно и на искусственных глазах. Пациенты, поступавшие на лечение в 2015–2016 гг., более продолжительно лечились при помощи антиглаукомной медикаментозной терапии с использованием 3 и 4 гипотензивных препаратов и имели более низкий уровень офтальмотонуса до момента выполнения операции, таким образом, изменились не только структура назначений, но и подходы к терапии в целом.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, уровень ВГД, режимы лечения, непроникающая глубокая склерэктомия, клиническая эпидемиология.

**Для цитирования:** Куроедов А.В., Криницына Е.А., Сергеева В.М., Городничий В.В. Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 205–212.

## ABSTRACT

Changes in the structure of clinical and epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma over 10 years in patients coming to surgical treatment

Kuroyedov A.V.<sup>1,2</sup>, Krinitsyna E.A.<sup>2</sup>, Sergeeva V.M.<sup>3</sup>, Gorodnichiy V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Moscow

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow

<sup>3</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Over the past decades, there have been significant changes in the diagnosis and treatment of glaucoma, which is directly related to the rapidly growing markets of equipment and pharmaceuticals, as well as the development of scientific thought in general. At the same time, the specificity of the dynamic observation of patients with glaucoma, implying lifelong active surveillance, needs to be changed for a number of reasons.

**Aim:** to establish the structural differences of individual clinical and epidemiological values in patients with primary open-angle glaucoma who received surgical treatment in the ophthalmologic in-patient department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk in 2005-2006 and 2015-2016.

**Patients and Methods:** a total of 204 patients (204 eyes) with different stages of primary open-angle glaucoma (POAG), who were in the inpatient treatment in 2005-2006 and 2015-2016, were divided into 2 groups. The first group consisted of 108 patients, the second group included 96 patients. The study of the particular clinical and epidemiological characteristics of the course of glaucoma process has been conducted in both groups along with an expert analysis of the diagnoses in order to avoid errors in filling in the medical documents.

**Results:** at the time of surgical treatment the age of patients averaged  $71,63 \pm 8,35$  69,5 (64,5; 76,0) years and  $75,06 \pm 7,61$  74 (68,0; 79,6) years, respectively, and the observed differences were statistically significant ( $p < 0,004$ ). During the earlier period of time the majority of patients received surgery with their treatment including one or two drugs (90%), while in recent years the number of such patients has reduced by nearly a half (50%) and the number of patients

receiving 3 or more drugs has significantly increased (from 10% to 50% in absolute terms). The average period of time during which patients received drug therapy before undergoing an operation in 2005-2006 was 2 (1,00;7,00) years, while recently it has increased to 5,5 (2,00;11,00) years,  $p < 0,0009$ .

**Conclusions:** irrespective of the stage of the disease, glaucoma is diagnosed at a comparable age, but recently significantly older patients with an advanced stage of glaucoma have received surgical treatment, with an increasing number of operations being conducted for the second time and on the eyes with IOL implants. Patients receiving treatment in 2015-2016 were treated longer with antiglaucoma drug-induced antihypertensive therapy; their therapy included 3 and 4 hypotensive drugs and their IOP level was considered lower before the surgery. Thus, not only the structure of prescriptions has changed, but also the approaches to treatment in general.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, IOP level, treatment regimen, non-penetrating deep sclerectomy, clinical epidemiology.

**For citation:** Kuroyedov A.V., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M., Gorodnichiy V.V. Changes in the structure of clinical and epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma over 10 years in patients coming to surgical treatment // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 205–212.

## Введение

Сумма многочисленных факторов, включающих сложный патогенез заболевания, хронический прогрессивно текущий характер болезни с постепенным, но постоянным снижением эффективности любых методик лечения, старение населения в целом, необходимость пожизненного наблюдения при соблюдении значительного числа ограничений и условностей, должна приниматься во внимание при выборе стратегии лечебно-диагностического процесса для ее рационального использования [1–5]. С учетом вышесказанного, а также в силу изменения структуры патологии и традиционных медикаментозных назначений, произошедшего за последние 10–15 лет по причине появления новых местных антиглаукомных гипотензивных препаратов, включая отдельные формы без консервантов либо с присутствием альтернативных консервирующих составов, их комбинаций и развития рынка дженериков, практикующие врачи столкнулись с необходимостью переосмысления тактики ведения пациентов с ПОУГ [6–14]. В настоящее время обсуждаются необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с разными стадиями заболевания на старте лечения, а также целесообразность применения агрессивных хирургических подходов у пациентов с разными уровнями внутриглазного давления (ВГД) и скоростью прогрессирования [15]. Не менее важными видятся горизонты персонализированных подходов к лечению, включающих динамическое наблюдение с использованием более совершенных приборов, а также применение дополнительных методик терапии [16–18]. Очевидно, что наряду с медицинскими проблемами при лечении ПОУГ большинство специалистов сталкиваются с социальными и личностными проблемами своих пациентов, которые накладывают отпечаток на специфику лечебно-диагностического процесса [19].

По-прежнему ощущается недостаток клинико-эпидемиологических исследований, востребованность которых связана с возможностью использования для дальнейшего анализа большого массива материала, значительных выборок предикторов заболевания за продолжительный период наблюдения.

В этой связи **целью** настоящей работы стало установление структурных различий отдельных клинико-эпидемиологических показателей у пациентов с ПОУГ, поступавших на оперативное лечение в офтальмологический стационар ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ в 2005–2006 гг. и 2015–2016 гг.

## Материал и методы

В итоговый протокол выборочного научно-клинического ретроспективного исследования были включены данные 204 человек (204 глаза; женщин – 51 (25%), мужчин – 153

(75%)). Для работы были использованы данные пациентов с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ, поступавших в 2005–2006 гг. и 2015–2016 гг. для проведения оперативного лечения вследствие отсутствия стабилизации процесса. За период 2005–2006 гг. были отобраны данные 108 пациентов (108 глаз (52,9%)), составивших 1-ю группу, за период 2015–2016 гг. – данные 96 больных (96 глаз (47,1%)), составивших 2-ю группу. Все оперативные вмешательства были выполнены 4 хирургами с разным уровнем профессиональной подготовки, опытом работы и индивидуальными предпочтениями, используемыми при оперативном лечении. Пациенты, включенные в исследование, находились на диспансерном наблюдении в диспансерном отделении госпиталя и других поликлиниках МО РФ. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности таблицы Excel (Microsoft, США) с предварительной кодировкой результатов для исключения нарушения норм действующего законодательства.

Были проанализированы следующие клинико-эпидемиологические показатели: пол; возраст на момент постановки диагноза, на момент выполнения первой антиглаукомной операции (если при настоящей госпитализации планировалось выполнение повторной хирургии глаукомы, а также количество таких операций в анамнезе) и возраст на момент поступления в стационар; количество сопутствующих соматических заболеваний; отдельные биохимические показатели крови (общий холестерин и глюкоза); наличие хрусталика или артефакта; уровень ВГД на момент поступления в стационар и при выписке; количество антиглаукомных препаратов (группы) и продолжительность медикаментозной гипотензивной терапии на момент поступления в стационар; морфофункциональные характеристики: толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), площадь и объем нейроретинального пояса (НРП), показатели статической автоматической периметрии; тип проведенного оперативного вмешательства; день недели проведения операции; продолжительность нахождения в стационаре; наличие и количество ранних послеоперационных осложнений.

Отдельно были проанализированы диагнозы направления и стационара, а также проведен дополнительный экспертный анализ диагнозов для исключения ошибок заполнения документации. Стадия глаукомы на момент заполнения истории болезни устанавливалась по данным медицинской документации поликлинического учреждения (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). При этом в стационаре в указанные периоды наблюдения также выполнялась однократно статическая автоматическая периметрия (САП). Оценка уровня ВГД производилась согласно данным тонометрии, проведенной тонометром Маклакова (груз 10 г). Структурные



параметры диска зрительного нерва (ДЗН) и СНВС исследовались при помощи гейдельбергской ретинальной томографии (HRT 3, Heidelberg Engineering, Германия). При анализе результатов САП устанавливали среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и ее стандартное отклонение (PSD). Исследование вышеуказанных параметров проводилось на компьютерных периметрах Humphrey 740i и 750i (Carl Zeiss-Meditec Inc., США).

Экспертное заключение по отношению к диагнозу заболевания во всех случаях выполнялось в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и было подтверждено специальными методами исследования, проводилось двумя квалифицированными специалистами. Результаты этого заключения фиксировались в протоколе и во всех случаях принимались в качестве последней инстанции при определении стадии заболевания.

### Критерии включения и исключения, используемые при оценке медицинской документации

**Критерии включения:** наличие в документации результатов необходимых исследований; данные пациентов европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадией ПОУГ (с псевдоэкзофолиативным синдромом (ПЭС) или без него, с разной степенью открытия угла передней камеры и документально подтвержденной не менее полугода от момента установления диагноза; на момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине успешно выполненной ранее антиглаукомной операции; возраст пациентов – от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 г., [www.who.int/ru](http://www.who.int/ru)); клиническая рефракция  $\pm 6,0$  диоптрии и астигматизм  $\pm 3,0$  диоптрии; наличие хрусталика или артификация.

**Критерии исключения:** отсутствие документации, необходимой для ретроспективного анализа; пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, «сухая» форма (начиная со II стадии по классификации AREDS (2001)), состояния после окклюзий и осложненной диабетической ретинопатии, макулодистрофия, «влажная» форма, в т. ч. на фоне интравитреальных инъекций препаратами – ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, проведение тонометрии у которых могло исказить результаты; пациенты после интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факоемульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела или наличие послеоперационного астигматизма более  $\pm 3$  диоптрий); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная); пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии, как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>).

### Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США). Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная

ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с  $W$ -критерием Шапиро – Уилка. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате  $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$ , где  $Me$  – медиана, а  $Q_{25\%}$  и  $Q_{75\%}$  – квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался  $t$ -критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределении параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок –  $Z$ -аппроксимация  $U$ -критерия Манна – Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась  $Z$ -аппроксимация  $T$ -критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли  $H$ -критерий Краскела – Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $< 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов обеих групп на момент установления диагноза составил  $65,35 \pm 8,87$ ;  $66 (59,5; 71,5)$  лет и  $65,66 \pm 8,37$ ;  $66 (59,0; 72,0)$  лет соответственно, и этот показатель не имел статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ). Следует подчеркнуть, что возраст пациентов на момент установления диагноза «глаукома» отличался от среднестатистических показателей, опубликованных, в том числе и с нашим участием, ранее [6–13, 17]. В этом исследовании наши пациенты были старше в среднем на 5–7 лет. Продолжительность жизни пациентов, находящихся на учете в ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, превышает среднюю по стране вследствие использования рациональной системы диспансерного наблюдения [21].

На момент проведения оперативного лечения возраст пациентов составил  $71,63 \pm 8,35$ ;  $69,5 (64,5; 76,0)$  года и  $75,06 \pm 7,61$ ;  $74 (68,0; 79,6)$  года соответственно, и установленные межгрупповые различия были статистически значимыми ( $p < 0,004$ ). В таблице 1 приведены возрастные характеристики пациентов обеих групп с разными стадиями заболевания.

Согласно полученным результатам, глаукома по-прежнему диагностируется в сопоставимом возрасте, независимо от установленной стадии заболевания, но оперативное лечение в последние годы проводилось более возрастным пациентам. Вместе с тем, несмотря на более пожилой возраст таких пациентов на момент проведения оперативного лечения, количество сопутствующих заболеваний у лиц 2-й группы было сопоставимо с результатами лиц 1-й группы ( $3,38 \pm 1,78$ ;  $3 (2,00; 4,00)$  и  $3,63 \pm 1,61$ ;  $4 (3,00; 4,00)$  соответственно,  $p > 0,05$ ), что свидетельствует в пользу применяемой системы динамического наблюдения в учреждении. Установленные различия биохимических показателей крови носили разнонаправленный характер: у больных 1-й группы были более высокие показатели общего холестерина ( $6,1 \pm 0,15$ ;  $6,00 (5,5; 7,0)$  ммоль/л и  $5,3 \pm 0,13$ ;  $5,15 (4,5; 6,2)$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,0001$ ) и более низкие значения глюкозы крови ( $5,55 \pm 0,11$ ;  $5,4 (5,0; 5,8)$  ммоль/л и  $5,9 \pm 0,11$ ;  $5,79 (5,3; 6,4)$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,0001$ )).

Остановимся более подробно на анализе сравнения стадий заболевания, диагностированных у пациентов по данным направления поликлиники, по данным стационарной истории болезни и согласно экспертному заключению. Эти данные приведены в таблице 2.

Ретроспективный экспертный анализ свидетельствует о преобладании начальной стадии заболевания у лиц, поступавших на оперативное лечение в 2005–2006 гг. Установленные различия между диагнозами направления/стационара и экспертным заключением, на наш взгляд, связаны в первую очередь с только внедряющейся на тот момент (и по большей части экспериментальной) классификацией глаукомы, основанной на результатах САП [22, 23]. Ретроспективный экспертный анализ показал, что в основном различия в диагнозах отмечались именно между начальной и развитой стадиями глаукомы. По данным поликлиники и стационарной истории болезни имела место более продвинутая стадия заболевания. В поздний период наблюдения (2015–2016 гг.) различия в диагнозах при определении стадии болезни врачами поликлиники/стационара и экспертами находились в диапазоне от 3,1% до 5,2%, что подтверждает поэтапное внедрение новых знаний.

Развитие микрохирургических технологий привело к значительному увеличению числа пациентов, оперированных по поводу катаракты, из числа больных, поступавших для оперативного лечения глаукомы. Так, в 2005–2006 гг. таких пациентов было всего 11 (10,2%), тогда как в 2015–2016 гг. их стало 60, или 62,5% от общего числа больных. В основном артефакция была определена у лиц 2-й группы с далеко зашедшей стадией глаукомы (37,5%), что согласуется с возрастными характеристиками пациентов и прогрессированием катаракты в случае уже ранее выполненной антиглаукомной операции. В таблице 3 приведены данные, касающиеся наличия искусственного хру-

сталика глаза у больных, поступающих на оперативное лечение глаукомы согласно стадии заболевания.

Глаукома – хроническое заболевание с прогрессирующим течением, и в подавляющем большинстве случаев терапевтические подходы лечения сменяются один на другой (в силу нарушения толерантности к основному режиму применения гипотензивных антиглаукомных препаратов) и чередуются с проведением оперативного лечения. Анализ показал, что в 1-й группе среднее число оперированных ранее лиц составило  $0,23 \pm 0,47$ ; 0 (0,00; 2,00), а во 2-й группе –  $0,46 \pm 0,78$ ; 0 (0,00; 4,00),  $p < 0,035$ . Это указывает на изменение характеристик рефрактерности заболевания и подчеркивает востребованность оперативного лечения как одного из основных направлений терапии глаукомы. В то же время межгрупповое изменение структуры этой характеристики предполагает невысокую эффективность даже хирургического метода лечения глаукомы. В свою очередь анализ медикаментозных режимов инстилляций установил различия, существующие при выборе количества групп антиглаукомных препаратов, произошедшие за 10 лет (рис. 1). Так, среднее число препаратов, которые получали больные с глаукомой на момент поступления в стационар для оперативного лечения в 2005–2006 гг., составило  $1,57 \pm 0,67$ ; 2 (1,00; 2,00) единицы, и с течением времени это значение достоверно увеличилось до  $2,31 \pm 0,92$ ; 2 (2,00; 3,00) единиц,  $p < 0,00001$ .

В рамках этого исследования не подразумевалось проведение детального анализа отдельных групп антиглаукомных препаратов. Установлено, что в более ранний период времени большинство пациентов поступали на операцию, получая 1 или 2 препарата (90%), в то время как в

**Таблица 1. Возрастные характеристики пациентов обеих групп согласно стадии заболевания, годы,  $M \pm m$  и  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ ,  $n=204$**

Table 1. The age characteristics of the patients in both groups according to stage of disease, years,  $M \pm m$  and  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ ,  $n=204$

Стадия заболевания / Stages	Период наблюдения / Observation period			
	2005–2006		2015–2016	
	Возраст на момент установления диагноза / Age at the time of diagnosis	Возраст на момент проведения операции / Age at the time of surgery	Возраст на момент установления диагноза / Age at the time of diagnosis	Возраст на момент проведения операции / Age at the time of surgery
Начальная / Early	$65,56 \pm 8,75$ 66 (60,0; 71,0)	$69,43 \pm 7,7$ 69 (64,0; 76,0)	$64,75 \pm 7,61$ 64 (59,0; 70,5)	$72,45 \pm 7,52$ 72 (69,0; 77,5)
Развитая / Moderate	$65,25 \pm 9,02$ 65,5 (58,5; 74,0)	$70,41 \pm 8,46$ 72,5 (66,5; 74,5)	$66,06 \pm 7,15$ 64 (60,0; 73,5)	$73,18 \pm 9,22$ 76 (64,0; 80,0)
Далеко зашедшая / Advanced	$65,07 \pm 9,19$ 65,0 (59,0; 71,0)	$70,82 \pm 8,69$ 71,0 (67,0; 77,0)	$65,87 \pm 8,99$ 67 (59,5; 72,0)	$73,36 \pm 7,35$ 74,0 (68,0; 79,5)
Средние значения / Mean	$65,35 \pm 8,87$ 66 (59,5; 71,5)	$70,07 \pm 8,13$ 69,5 (64,5; 76,0)	$65,66 \pm 8,37$ 66 (59,0; 72,0)	$73,14 \pm 7,641$ 74 (68,0; 79,5)

<sup>1</sup> $p < 0,004$ , между группами 1 и 2 на момент проведения операции

**Таблица 2. Характеристики стадий болезни по данным медицинской документации, %,  $n=204$**

Table 2. The characteristics of the glaucoma stages according to medical records, %,  $n=204$

Годы / years Стадии глаукомы / Glaucoma stages	Стадия заболевания на момент поступления			
	Данные поликлиники / Polyclinic results	Данные стационара / Hospital results	Экспертный анализ / Stage at the time of admission	
2005–2006	Начальная / Early	13,9	12	50,9
	Развитая / Moderate	57,4	50,9	11,1
	Далеко зашедшая / Advanced	27,8	37	38
2015–2016	Начальная / Early	10,4	17,7	20,8
	Развитая / Moderate	42,7	21,9	16,7
	Далеко зашедшая / Advanced	45,8	59,4	62,5

последние годы число таких пациентов снизилось почти в 2 раза (до 50%), но значительно выросла доля больных, получавших 3 и более препаратов (с 10% до 50%, или в 5 раз в абсолютном исчислении). В таблице 4 приведены данные о количестве препаратов в зависимости от стадии заболевания в разные периоды наблюдения.

Продолжением оценки эффективности местной медикаментозной гипотензивной терапии стало определение сроков до момента выполнения первой операции. Установлено, что такие сроки за последние годы кардинально изменились. Было подсчитано, что средний срок, в течение которого пациенты получают медикаментозную терапию, прежде чем направляются на операцию, в 2005–2006 гг. составил 2 (1,00; 7,00) года, а в последнее время он достоверно увеличился – до 5,5 (2,00; 11,00) года,  $p < 0,0009$ . Такие различия были получены в основном за счет результатов пациентов с начальной стадией глаукомы: сроки для них составили 2 (1,00; 7,00) года и 5 (4,00; 10,00) лет соответственно,  $p < 0,02$ . У больных с продвинутыми стадиями заболевания полученные результаты сравнения вышеуказанных сроков наблюдения были достоверно незначимыми ( $p > 0,05$ ). Последнее косвенно указывает на две очевидные вещи: во-первых, терапевтические подходы в силу развития фармакологического рынка все же могут являться вполне эффективным инстру-

ментом лечения больных с глаукомой; во-вторых, специалисты и пациенты стали крайне осторожны при выборе хирургической тактики у лиц с начальной стадией глаукомы.

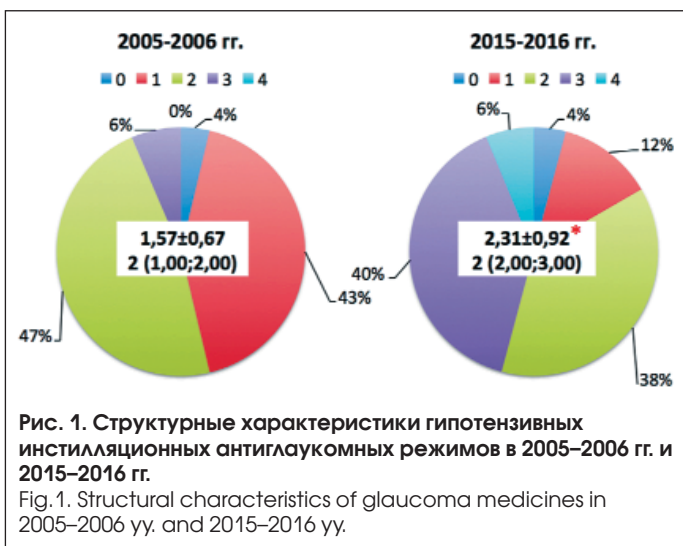
При анализе морфофункциональных составляющих в первую очередь следует отметить различия в показателях ВГД, которые у больных 2-й группы в целом стали ниже. В таблице 5 приведены данные офтальмотонуса больных обеих групп.

Из приведенных в таблице 5 данных следует, что пациенты, которые поступали на лечение в 2015–2016 гг., имели более низкий уровень офтальмотонуса (за счет больных с 3-й стадией глаукомы и в целом) благодаря приему большего количества гипотензивных препаратов ( $p < 0,004$ ). Но вместе с тем послеоперационный уровень ВГД в раннем послеоперационном периоде был выше, что, вероятнее всего, определяется естественным течением заболевания у лиц, которые более длительное время получают медикаментозную терапию ( $p < 0,05$ ). В таблицах 6 и 7 приведены результаты морфофункциональных исследований пациентов обеих групп, включающие состояние структуры зрительного нерва (площадь и объем НПП), СНВС и основные показатели САП.

Было установлено, что пациенты 2-й группы имели более выраженные изменения морфометрической структуры, что было характерно для площади НПП ( $p < 0,01$ ) и его объема ( $p < 0,005$ ). В то же время состояние СНВС у пациентов обеих групп было сопоставимым ( $p > 0,5$ ).

Изменения периметрических индексов были статистически достоверны вследствие различий у пациентов с начальной стадией глаукомы ( $p < 0,03$   $p < 0,0005$ ) и в целом ( $p < 0,0002$  и  $p < 0,000002$ ). Установленные межгрупповые изменения морфофункциональных характеристик могут быть следствием как указанных выше возрастных различий, так и утяжеления стадии заболевания в более поздний период наблюдения. В целом морфофункциональные характеристики соответствовали стадийности глаукомного процесса.

Различные типы антиглаукоматозных операций имеют свои показания в зависимости от формы и, конечно, от стадии глаукомы. При открытоугольной форме глаукомы применяются многочисленные модификации проникающих и непроникающих оперативных вмешательств. При анализе типов проведенных оперативных вмешательств было установлено, что в 2005–2006 гг. в 52,8% случаев использовались фистулизирующие оперативные пособия, а в 47,2% – операции непроникающего типа. В второй период



**Таблица 3. Наличие естественного или искусственного хрусталика у пациентов, поступавших на оперативное лечение глаукомы, абс., n=204**  
Table 3. The presence of natural or artificial lens (IOL) in patients admitted for surgical treatment of glaucoma, abs., n=204

Годы/years	Стадии глаукомы / Glaucoma stages	Факичные глаза / Natural lens	Артифакичные глаза / IOL
2005–2006	Начальная / Early	52	3
	Развитая / Moderate	10	2
	Далеко зашедшая / Advanced	35	6
	Всего / All	97	11
2015–2016	Начальная / Early	6	14
	Развитая / Moderate	6	10
	Далеко зашедшая / Advanced	24	36
	всего / All	36	60

**Таблица 4. Среднее количество препаратов, получаемых пациентами в зависимости от стадии заболевания, абс., M±m и Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), n=204**  
Table 4. The average number of medicines received by patients depending on the glaucoma stages, abs., M±m and Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), n=204

Стадия глаукомы / Glaucoma stages	Количество препаратов / Number of medicines	
	2005–2006 гг.	2015–2016 гг.
Начальная / Early	1,5±0,6 2 (1,0; 2,0)	2,31±0,94 2 (2,0; 3,0)
Развитая / Moderate	2,0±0,63 2 (2,0; 2,0)	2,29±0,68 2 (2,0; 3,0)
Далеко зашедшая / Advanced	1,56±0,74 2 (1,0; 2,0)	2,31±0,98 2 (2,0; 3,0)
Среднее значение / Mean	1,57±0,67 2 (1,0; 2,0)	2,31±0,92 2 (2,0; 3,0)



наблюдения операции фистулизирующего типа составили лишь 14,6% случаев, в то время как хирургическое лечение с выполнением непроникающих операций проводилось в 85,4% случаев. Во всех случаях применялись различные модификации указанных выше оперативных вмешательств. По нашему мнению, предпочтительный выбор операций непроникающего типа был связан с большим количеством дополнительных дренажей и аддитивным при-

менением лазерных технологий, используемых при выполнении этого типа операции, а также с осторожностью хирургов, пытавшихся обезопасить пациента от ранних послеоперационных осложнений. Вместе с тем предпочтения в выборе типа оперативного вмешательства, наряду с изменением тяжести глаукомного процесса в сторону увеличения количества больных с далеко зашедшей стадией глаукомы, повлияли негативно на изменение числа ранних

**Таблица 5. Показатели офтальмотонуса на момент проведения операции и в раннем послеоперационном периоде,  $M \pm m$  и  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , мм рт. ст.,  $n=204$**

Table 5. Indicators of IOP-levels at the time of the operation and in early postoperative period, mm Hg,  $M \pm m$  and  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ ,  $n=204$

Стадия глаукомы / Glaucoma stages	Период наблюдения / Observation period			
	2005–2006 гг.		2015–2016 гг.	
	IOP-level, at the time of admission	IOP-level, at the time of discharge from the hospital	IOP-level, at the time of admission	IOP-level, at the time of discharge from the hospital
Начальная / Early	25,69±6,62 24 (22,0; 28,0)	10,05±2,67 10 (8,0; 12,0)	22,1±6,55 21,5 (17,5; 28,0)	11,0±3,29 10,5 (9,0; 12,0)
Развитая / Moderate	24,25±6,48 23 (19,5; 28,0)	8,75±2,95 8 (6,5; 10,0)	24,62±6,91 24 (17,5; 29,5)	10,43±3,63 11 (8,5; 12,0)
Далеко зашедшая / Advanced	26,78±7,46 26 (23,0; 30,0)	9,41±2,42 10 (8,0; 10,0)	22,42±7,681 21 (17,0; 27,0)	9,96±2,81 10 (8,5; 11,0)
Средние значения / Mean	25,94±6,92 24 (22,0; 29,0)	9,66±2,62 10 (8,0; 11,0)	22,72±7,322 22 (17,0; 29,0)	10,26±3,053 10 (9,0; 12,0)

<sup>1</sup> $p < 0,004$ ; <sup>2</sup> $p < 0,009$ , между группами 1 и 2 на момент поступления в стационар; <sup>3</sup> $p < 0,05$ , между группами 1 и 2 в раннем послеоперационном периоде

**Таблица 6. Характеристики основных морфометрических показателей у пациентов обеих групп,  $M \pm m$  и  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , мкм,  $n=204$**

Table 6. Characteristics of the main morphometric parameters of patients in both groups,  $M \pm m$  and  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , nm,  $n=204$

Стадия глаукомы / Glaucoma stages	Период наблюдения / Observation period					
	2005–2006 гг.			2015–2016 гг.		
	Площадь НРП / RIM area	Объем НРП / RIM volume	Толщина СНВС / Mean RNFL thickness	Площадь НРП / RIM area	Объем НРП / RIM volume	Толщина СНВС / Mean RNFL thickness
Начальная / Early	1,22±0,3 1,19 (1,05; 1,4)	0,32±0,19 0,27 (0,21; 0,39)	0,21±0,11 0,21 (0,15; 0,26)	1,23±0,34 1,23 (0,99; 1,38)	0,28±0,13 0,27 (0,2; 0,34)	0,17±0,08 0,18 (0,12; 0,22)
Развитая / Moderate	1,02±0,48 0,93 (0,71; 1,35)	0,2±0,12 0,17 (0,09; 0,29)	0,13±0,11 0,14 (0,04; 0,2)	1,23±0,31 1,25 (0,96; 1,44)	0,27±0,14 0,24 (0,17; 0,35)	0,16±0,04 0,16 (0,14; 0,17)
Далеко зашедшая / Advanced	0,99±0,58 0,87 (0,62; 1,26)	0,21±0,2 0,16 (0,1; 0,24)	0,09±0,11 0,1 (0,04; 0,17)	0,8±0,37 0,78 (0,51; 0,99)	0,15±0,1 0,13 (0,08; 0,19)	0,15±0,1 0,13 (0,07; 0,19)
Средние значения / Mean	1,11±0,45 1,09 (0,83; 1,35)	0,27±0,2 0,23 (0,15; 0,33)	0,15±0,12 0,17 (0,09; 0,22)	0,96±0,411 0,95 (0,69; 1,25)	0,2±0,132 0,17 (0,11; 0,27)	0,15±0,09 0,15 (0,08; 0,19)

<sup>1</sup> $p < 0,01$ ; <sup>2</sup> $p < 0,005$ , между группами 1 и 2

**Таблица 7. Характеристики основных периметрических индексов у пациентов обеих групп,  $M \pm m$  и  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , дБ,  $n=204$**

Table 7. Characteristics of the main perimetric indices of patients of both groups,  $M \pm m$  and  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , dB,  $n=204$

Стадия глаукомы / Glaucoma stages	Период наблюдения / Observation period			
	2005–2006 гг.		2015–2016 гг.	
	MD	PSD	MD	PSD
Начальная / Early	-3,05±1,71 -2,98 (-4,55; -1,7)	2,06±1,09 1,77 (1,45; 2,03)	-3,96±1,551 -3,79 (-5,73; -2,8)	3,01±1,522 2,42 (2,06; 3,95)
Развитая / Moderate	-9,49±1,74 -9,91 (-10,43; -8,78)	7,25±3,42 7,07 (4,19; 9,94)	-8,35±1,87 -8,24 (-9,58; -6,68)	5,57±2,14 6,24 (3,6; 7,23)
Далеко зашедшая / Advanced	-22,96±6,1 -23,95 (-28,78; -17,81)	8,35±3,39 8,77 (6,02; 11,05)	-21,54±5,64 -21,91 (-26,68; -16,65)	9,3±2,63 9,43 (7,09; 11,41)
Средние значения / Mean	-11,32±10,15 -5,82 (-20,14; -2,95)	5,02±3,92 3,42 (1,76; 8,02)	-15,68±8,973 -15,41 (-23,41; -6,68)	7,37±3,524 7,17 (4,31; 10,28)

<sup>1</sup> $p < 0,03$ ; <sup>2</sup> $p < 0,0005$ ; <sup>3</sup> $p < 0,0002$ ; <sup>4</sup> $p < 0,000002$ , между группами 1 и 2

послеоперационных осложнений, таких как гифема, отслойка сосудистой оболочки и синдром мелкой передней камеры. Так, в 2005–2006 гг. ранние осложнения были отмечены в 4,6% случаев, а в 2015–2016 гг. их число увеличилось почти в 4 раза, составив 17,7%. Мы не исключаем, что в более ранний период наблюдения такие осложнения документально фиксировались в меньшей степени. В пользу этого свидетельствует тот факт, что даже несмотря на изменения характеристик течения послеоперационного процесса средние сроки продолжительности нахождения в стационаре достоверно уменьшились: с 8 (6,5; 11,0) дней в 2005–2006 гг. до 7 (5,0; 10,0) дней в 2015–2016 гг. ( $p < 0,0007$ ).

Анализируя выбор дня недели для проведения оперативного лечения в обеих группах наблюдения, следует выделить понедельник (21,3% и 31,3% от всех оперативных вмешательств), далее следуют четверг (31,5% и 24%), среда (26,9% и 21,9%) и вторник (20,4% и 24%). Преобладание первого и четвертого дней недели, скорее всего, связано с естественным «накоплением» пациентов за четверг – пятницу предыдущей недели и понедельник – среду недели текущей.

#### Ограничения исследования

В итоговый протокол пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы обеих групп были включены данные пациентов, периметрические индексы которых превышали рекомендованные значения для этой стадии. Такие исключения были сделаны в силу сохранности остроты зрения у вышеуказанных больных в обеих группах.

В проведенном исследовании не был выполнен анализ групповой структуры препаратов, которые пациенты получали в разные периоды наблюдения. Вполне возможно, что именно появление и активное внедрение в практику новых антиглаукомных препаратов позволило более выраженно понизить уровень ВГД у больных с начальной стадией глаукомы, а это, в свою очередь, способствовало более позднему направлению пациентов на оперативное лечение.

#### Заключение

Было установлено, что независимо от стадии болезни глаукома диагностируется в сопоставимом возрасте, но в последнее время мы стали больше оперировать пациентов старших возрастных групп с далеко зашедшей стадией заболевания, в т. ч. чаще повторно и на артефактных глазах.

Пациенты, поступавшие на лечение в 2015–2016 гг., более продолжительно лечились при помощи антиглаукомной медикаментозной терапии с использованием 3 и 4 гипотензивных препаратов и имели более низкий уровень офтальмотонуса до момента выполнения операции, таким образом, изменились не только структура назначений, но и подходы к терапии в целом.

Согласно приведенной статистике изменился характер операций в отделении за счет значительного увеличения числа непроникающих вмешательств (и их многочисленных модификаций, в т. ч. и использования лазерных технологий), вместе с этим увеличилось количество ранних операционных осложнений, что коррелирует с утяжелением стадии заболевания на момент поступления, но за счет бо-

# Люксфен® ТЬМА ОТСТУПАЕТ

Бримонидин 0,2% 5 мл

- Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов<sup>1</sup>
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса<sup>2,3,4</sup>
- Дополнительное увлажнение поверхности глаза за счет поливинилового спирта<sup>5</sup>
- Кратность применения – 2 раза в сутки<sup>1</sup>
- Производится в Европейском Союзе, в соответствии со стандартами GMP\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. <sup>2</sup> Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6: 4. <sup>3</sup> Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. *Exp Neurol.* 2002; 178: 243-258. <sup>4</sup> Cun-Jian Dong, William A. Hare and Larry Wheeler. Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in *Experimental Glaucoma, Glaucoma – Basic and Clinical Concepts*, book edited by Shimon Rumelt, Published: November 11, 2011. <sup>5</sup> Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Синдром «сухого глаза»: диагностика, патогенез, лечение, ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, мате-риалы Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад» – 2011.

\*Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок, активных ингредиентов, контролирующая производство в Европейском Союзе и других странах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»:  
115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.  
Тел.: +7 (495) 510 28 79 [www.valeant.com](http://www.valeant.com)



лее быстрого купирования осложнений уменьшилась продолжительность койко-дня.

Обращает на себя внимание несоответствие в стадиях заболевания на разных этапах (поликлиника – стационар – экспертный анализ), особенно в начале – середине 2000-х гг., что, на наш взгляд, связано как с недостаточной распространенностью современных приборов для диагностики и мониторинга заболевания на тот момент времени, так и со структурно-функциональными несоответствиями самого заболевания, а также с использованием устаревшей классификации заболевания и отсутствием в новых федеральных рекомендациях четких указаний на использование современных приборов при определении стадии болезни.

Результаты данной работы могут быть использованы при анализе эффективности лечения больных глаукомой. Исследование предполагает продолжение с целью оценки эффективности проведенного лечения и диспансерного наблюдения в отдаленные периоды.

### Литература/References

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015;456 [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. National glaucoma guidelines for medical practitioners. Moscow: GEOTAR-Media, 2015;456 (in Russ.).]
- Куроедов А.В., Брезнев А.Ю., Егоров Е.А. и др. Производные характеристики офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после оперативного лечения при круглосуточном мониторинговании с применением современных технологий (пилотное исследование). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;2:65-74 [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Egorov E.A. et al. New characteristics of intraocular pressure level in primary open-angle glaucoma patients before and after surgery on full-time monitoring with the use of modern technology (pilot study). RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;2:65-74 (in Russ.).]
- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011;3:97-100 [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). RMJ. Clinical ophthalmology. 2011;3:97-100 (in Russ.).]
- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2012;1:19-22 [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). RMJ. Clinical ophthalmology. 2012;1:19-22 (in Russ.).]
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. Медицинские и биологические проблемы жизнедеятельности. 2012;8(2):57-69 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinskiy A.S. et al. Risk factors, pathogens development and progression of the results of a multicenter study of Russian glaucoma society. Medical and biological problems of life. 2012;8(2):57-69 (in Russ.).]
- Березников А.И., Бушмухамбетова А.С., Даниленко О.А., Голобокова Е.И. Изменение тактики лечения впервые выявленной глаукомы за последние десять лет по данным клиники. Научно-практическая конференция «Восток-Запад»: Сборник научных статей. Уфа, 2012;188-190 [Bereznikov A.I., Bushmuhambetova A.S., Danilenko O.A., Golobokova E.I. Change of the treatment tactics of the first time revealed glaucoma for the past ten years according to the clinic's data. Scientific-practical conference. "East-West": Collection of scientific articles. Ufa, 2012;188-190 (in Russ.).]
- Козлов В.И., Поскачина Т.Р. Сравнительные результаты хирургического и консервативного лечения начальной открытоугольной глаукомы. Сборник научных статей. 1984;51-56 [Kozlov V.I., Poskachina T.R. Comparative results of surgical and conservative treatment of primary open-angle glaucoma. Collection of scientific articles. 1984;51-56 (in Russ.).]
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2014;13(2):60-69 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of the duration of the disease and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. National journal of glaucoma. 2014;13(2):60-69 (in Russ.).]

- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. Офтальмологические ведомости. 2015;1:52-69 [Abyshva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma during the treatment. Ophthalmologic vedomosti. 2015;1:52-69 (in Russ.).]
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). Российский офтальмологический журнал. 2015;3:10-22 [Kuroyedov A.V., Abyshva L.D., Avdeev R.V. et al. The results of the study of cost-effectiveness ratio in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study). Russian ophthalmological journal. 2015;3:10-22 (in Russ.).]
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;3:111-123 [Abyshva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Optimum characteristics of the upper limit of IOP in patients with advanced stage of primary open-angle glaucoma from the point of view of the evidence-based medicine. RMJ. Clinical ophthalmology. 2015;3:111-123 (in Russ.).]
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2014;92(12):64-72 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Model of outcomes of primary open-angle glaucoma. Clinical medicine. 2014;92(12):64-72 (in Russ.).]
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2014;13(2):60-69 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of the duration of the disease and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. National journal of glaucoma. 2014;13(2):60-69 (in Russ.).]
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей. 2004;954 [Egorov E.A., Alekseev V.N., Astakhov Yu.S. et al. Rational pharmacotherapy in ophthalmology: a guide for practitioners. 2004;954 (in Russ.).]
- Егоров Е.А., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;1:25-34 [Egorov E.A., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V. et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery (the results of multicenter study in CIS countries). RMJ. Clinical ophthalmology. 2017;1:25-34 (in Russ.).]
- Кунин В.Д., Редид А.А. Влияние нарушения регуляции офтальмотонуса на прогрессирование глаукомного процесса при 13-летней диспансеризации больных в условиях первичного поликлинического звена. Глаукома. Журнал НИИ ГБ ПАМН. 2013;2: 24-29 [Kunin V.D., Redid A.A. Influence of IOP dysregulation on glaucoma progression during 13 years of prophylactic medical examination in outpatient clinics. Glaucoma. Journal of Scientific Research Institute of Eye Diseases. 2013;2: 24-29 (in Russ.).]
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. Национальный журнал глаукома. 2013;12(2):53-60 [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinskiy A.S. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. National Journal of glaucoma. 2013;12(2):53-60 (in Russ.).]
- Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутой стадии. Выбор стратегических направлений антиглаукомной работы в Тюменской области. Национальный журнал глаукома. 2016;4:42-53 [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. Personalized approach to the management of patients with advanced stages of glaucoma. Strategic directions of improving medical care quality for glaucoma patients of the Tyumen region. National Journal of glaucoma. 2016;4:42-53 (in Russ.).]
- Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003;3:119-122 [Alekseev V.N., Malevannaya O.A. Estimation of dispensary supervision efficiency of patients with primary open-angle glaucoma. RMJ. Clinical ophthalmology. 2003;3:119-122 (in Russ.).]
- Куроедов А.В. Агрессия против прогрессии: как мы понимаем эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008;4:143 [Kuroyedov A.V. Aggression against progression: the way we understand efficiency of the combined anti-glaucomatous medicines (review). RMJ. Clinical ophthalmology. 2008;4:143 (in Russ.).]
- Симоненко В.В. Семейная медицина, диспансеризация и реабилитация во 2 Центральном военном клиническом госпитале имени П.В. Мандрыка: взгляд сквозь годы. Сборник научных статей. 2004;30 [Simonenko V.V. Family medicine, clinical examination and rehabilitation in the 2nd Central Military Hospital named after P.V. Mandryk: a look through the years. Collection of scientific articles. 2004;30 (in Russ.).]
- Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. American Journal Ophthalmology. 2006;141(1):24-30.
- Куроедов А.В., Брезнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;4:214-219 [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. The duration of the hypotensive action of anti-glaucomatous medicines. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;4:214-219 (in Russ.).]

**Сведения об авторах:** <sup>1,2</sup>Куроедов Александр Владимирович – д.м.н., профессор; <sup>2</sup>Круницына Екатерина Аркадьевна – врач-ординатор; <sup>3</sup>Сергеева Валерия Михайловна – врач-ординатор; <sup>1</sup>Городничий Виталий Владимирович – врач-офтальмолог. <sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ. 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Б. Оленья, 8А; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1. <sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8-2. **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 12.09.2017.

**About the authors:** <sup>1,2</sup>Alexander V. Kuroyedov – professor; <sup>2</sup>Ekaterina A. Krunitsyna – resident; <sup>3</sup>Valeria M. Sergeeva – resident; <sup>1</sup>Vitaliy V. Gorodnichiy - ophthalmologist. <sup>1</sup>Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk. 8A, V. Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation. <sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. <sup>3</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. **Contact information:** Alexander 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 12.09.2017.



# Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляций, электрофорез, лечебные контактные линзы)

Э.В. Бойко<sup>1,2,3</sup>, В.Ф. Даниличев<sup>2</sup>, Т.Г. Сажин<sup>2</sup>, А.А. Белогуров<sup>4</sup>, Е.П. Дельвер<sup>4</sup>, О.В. Агафонова<sup>4</sup>, А.С. Суворов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель работы** – сравнить динамику концентрации препарата Гемаза во влаге передней камеры (ВПК) глаза в зависимости от неинвазивного метода введения (инстилляций, электрофорез, насыщенные препаратом лечебные мягкие контактные линзы (ЛМКЛ)) с помощью флуоресцентной спектрофотометрии.

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие больные, оперированные по поводу катаракты, имеющие ригидный зрачок вследствие псевдоэкзофиолиативного синдрома либо после перенесенного ранее острого иридоциклита, у которых после операции можно было предположить выпот фибрина в виде токсического синдрома переднего сегмента. 87 пациентов (87 глаз) были разделены на 3 группы: в 1-й (31 пациент, 31 глаз) введение Гемазы осуществляли путем форсированных инстилляций, во 2-й (36 пациентов, 36 глаз) – путем электрофореза, в 3-й (20 пациентов, 20 глаз) – с помощью ЛМКЛ, насыщенной раствором Гемазы. Пробы ВПК глаза получали в начале операции путем аспирации 0,1 мл влаги в стерильный инсулиновый шприц.

**Результаты.** В 1-й группе препарат определялся во ВПК глаза с 5-й мин после введения с быстрым нарастанием концентрации в течение 30–60 мин до 3100 МЕ/мл, однако затем его концентрация уменьшалась, с периодом полувыведения, равным 160–180 мин. Во 2-й группе максимальная концентрация сразу после введения составляла 2200 МЕ/мл, с периодом полувыведения до 280 мин. В 3-й группе препарат начинал определяться через 90–100 мин ношения ЛМКЛ и достигал максимума 1000 МЕ/мл к 160 мин, с быстрым исчезновением препарата к 250 мин. У пациентов всех групп не было отмечено жалоб на дискомфорт или жжение, а также признаков местной аллергической реакции.

**Выводы.** 1. Введение Гемазы неинвазивными методами позволяет достичь достаточной концентрации фермента во ВПК глаза и может быть использовано для лечения фибриноидного синдрома. 2. Характер фармакокинетики терапевтической концентрации препарата во ВПК глаза предполагает однократное введение методом электрофореза и допускает двукратное применение инстилляций в течение суток.

**Ключевые слова:** фермент, рекомбинантная проурокиназа, Гемаза, фибриноидный синдром, электрофорез, флуоресцентная спектрофотометрия.

**Для цитирования:** Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляций, электрофорез, лечебные контактные линзы) // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 213–218.

## ABSTRACT

Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in non-invasive methods of administration (drops, electrophoresis, therapeutic contact lenses)

Boiko E.V.<sup>1,2,3</sup>, Danilichev V.F.<sup>2</sup>, Sazhin T.G.<sup>2</sup>, Belogurov A.A.<sup>4</sup>, Delver E.P.<sup>4</sup>, Agafonova O.V.<sup>4</sup>, Suvorov A.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

<sup>3</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

The aim of the study is to compare the dynamics of the concentration of the Gemase drug in the anterior chamber fluid (ACF), depending on the noninvasive method of administration (instillation, electrophoresis, soft therapeutic contact lenses (STCL) saturated with the drug), using fluorescent spectrophotometry.

**Patients and Methods.** The study involved patients who had been operated for cataracts with a rigid pupil due to pseudoexfoliation syndrome, or due to an earlier acute iridocyclitis, who after the surgery could be expected to have a fibrin effusion in the form of a toxic syndrome of the anterior segment. 87 patients (87 eyes) were divided into 3 groups: in the first group (31 patients, 31 eyes), Gemase was administered by forced instillation, in the second (36 patients, 36 eyes) by electrophoresis, in the third (20 patients, 20 eyes) - with the help of STCL saturated with Gemase solution. The ACF tests were made at the beginning of the operation by aspirating 0.1 ml of fluid into a sterile insulin syringe.

**Results.** In the first group, the drug is determined in the ACF from the 5th minute after administration with a rapid increase in concentration for 30-60 minutes to 3100 IU / ml, but then its concentration decreases with a half-life of 160-180 minutes. In the second group, the maximum concentration immediately after the administration is 2200 IU / ml, with a half-life of up to 280 min. In the third group, the drug is detected after 90-100 min of STCL wear, and reaches a maximum of 1000 IU / ml to 160 min, with a rapid disappearance of the drug to 250 min. Patients of all groups had no complaints of discomfort or burning, and signs of a local allergic reaction.

**Conclusions.** 1. Non-invasive methods of Gemase administration allow to achieve a sufficient concentration of the enzyme in the ACF and can be used to treat fibrinoid syndrome. 2. The nature of the pharmacokinetics of the therapeutic concentration of the drug in the ACF suggests a single administration by electrophoresis and allows two instillations during the day.

**Key words:** enzyme, recombinant prourokinase, Gemase, fibrinoid syndrome, electrophoresis, fluorescent spectrophotometry.

**For citation:** Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in non-invasive methods of administration (drops, electrophoresis, therapeutic contact lenses) // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 213–218.

### Актуальность

На сегодняшний день ферментотерапия прочно вошла в офтальмологическую практику. Современный препарат Гемаза на основе рекомбинантной проурокиназы (РПУ) успешно применяется в клинике для лечения фибриноидного синдрома, гифемы, а также гемофтальма [1–3]. В настоящее время накоплен большой опыт интравитреального [4–7] и субконъюнктивального введения препарата Гемаза [8, 9]. Однако данные методы введения могут быть использованы преимущественно на базе стационаров. В то же время нуждаемость в фибринолитической терапии имеется и в амбулаторно-поликлиническом звене при лечении кератитов, иридоциклитов, увеитов, после хирургических вмешательств, а также при диабетических кровоизлияниях для улучшения визуализации деталей глазного дна перед панретинальной лазеркоагуляцией. Следует отметить, что инвазивные методы введения часто сопровождаются болью и осложнениями в виде развития кровоизлияний (1,5–1,7% случаев), рубцевания (0,6–0,75%) или некроза конъюнктивы в месте инъекций (0,06–0,075%), а также прободением глазного яблока (0,003–0,006%) [10]. Наряду с этим имеются убедительные данные о хорошей проникающей способности раствора препарата Гемаза во внутриглазные структуры при неинвазивных методах введения, таких как инстилляций [11], с помощью субтеноновой имплантации коллагеновой инфузионной системы (СИКИС) [12], а также методом электрофореза [13]. Установлено, что при использовании препарата неинвазивными способами достигается выраженный тромб- и фибринолитический эффект, сопоставимый с эффектом традиционных инвазивных методов введения. Постепенно накапливается и анализируется опыт применения препарата по многим показаниям, а также путем различных методов введения. Следует отметить, что в настоящий момент Гемаза имеет широкий спектр клинического применения, и он продолжает расширяться. В связи с этим необходимы усилия по поиску новых, неинвазивных методов введения препарата для возможного их применения в клинической практике.

**Цель работы** – сравнить динамику концентрации препарата Гемаза во влаге передней камеры (ВПК) глаза в зависимости от неинвазивного метода введения (инстилляций, электрофорез, насыщенные препаратом лечебные мягкие контактные линзы (ЛМКЛ)) с помощью флуоресцентной спектрофотометрии.

### Материал и методы

В исследовании принимали участие больные, оперированные по поводу катаракты в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). В соответствии с протоколом исследования от

каждого больного было получено информированное согласие, оформленное в соответствии с рекомендациями локального этического комитета ВМедА. Для исследования отбирали преимущественно пациентов с ригидным зрачком вследствие псевдоэкзофиативного синдрома либо после перенесенного ранее острого иридоциклита, у которых после операции можно было предположить выпот фибрина в виде токсического синдрома переднего сегмента (Toxic anterior segment syndrome) [14–16]. По данным Американской офтальмологической академии, более 52% офтальмологов в своей практике сталкивались с этим синдромом неинфекционного фибринозного воспаления [17].

87 пациентов (87 глаз) были разделены на 3 группы: в 1-й введение Гемазы осуществляли путем форсированных инстилляций (31 глаз), во 2-й – путем электрофореза (36 глаз), в 3-й – с помощью ЛМКЛ, насыщенной раствором Гемазы (20 глаз).

Пробы ВПК глаза получали в начале операции путем аспирации 0,1 мл влаги в стерильный инсулиновый шприц. Для каждой пробы фиксировали время в минутах от момента введения Гемазы пациенту до момента забора влаги, содержащей введенный препарат.

**Форсированные инстилляци** проводили раствором препарата в концентрации 330 МЕ в 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия непрерывно в течение 10 мин со скоростью 30 капель в минуту. Общий объем инстилляций препарата составил 15 мл (5000 МЕ Гемазы).

**Электрофорез** проводили раствором Гемазы в концентрации 5000 МЕ в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия через специальную глазную ванночку с положительно заряженного электрода в течение 10 мин с силой тока 1 мА (аппарат для гальванизации и лекарственного электрофореза «ЭЛФОР-ПРОФ», регистрационное удостоверение № 29/06060701/2742-01 от 30.10.2001 г.). Выбор электрода был обусловлен значением изоэлектрической точки (pI) РПУ, составляющей 9,2–9,4. Белок с таким значением pI при физиологических значениях pH 6,0–7,5 обладает общим положительным зарядом и в постоянном электрическом поле движется от положительного в сторону отрицательного полюса.

**Для приготовления ЛМКЛ** использовали мягкие контактные линзы 1-Day Acuvue Define (производитель – Johnson & Johnson Vision Care, материал – этафилкон А, влагосодержание – 58%). Методика приготовления ЛМКЛ заключалась в насыщении линз лекарственным веществом, а именно препаратом Гемаза, путем их помещения в раствор с определенной концентрацией препарата. Насыщение линзы проводили в следующей последовательности: линзу извлекали из заводской упаковки и помещали в 200 мл дистиллированной воды на 2–4 ч для отмывания от консервирующих и буферных добавок. Отмытые линзы

помещали в раствор Гемазы требуемой концентрации из расчета 2,0 мл (5000 МЕ) раствора на 1 линзу и оставляли на 12–18 ч при комнатной температуре в темном месте. В процессе насыщения линза поглощала максимально возможное количество препарата, т. е. достигалась равновесная величина сорбции. Линза 1-Day Acuvue Define всего может сорбировать 1082 МЕ (21,6% Гемазы от общего количества, взятого для насыщения ЛМКЛ, – 5000 МЕ) [18]. ЛМКЛ, насыщенную указанным способом, помещали пациентам на различное время на оперируемый глаз. Непосредственно перед забором пробы ВПК ЛМКЛ удаляли. Пробы получали в начале операции путем аспирации 0,1 мл влаги в стерильный инсулиновый шприц. Для каждой пробы фиксировали сроки ношения ЛМКЛ в минутах.

В исследовании использовали препарат Гемаза, действующим веществом которого является рекомбинантная проурокиназа (РПУ) [19]. Гемаза выпускается в виде лиофилизата с активностью 5000 МЕ в ампуле.

Применение Гемазы как в виде раствора для инстилляций, так и при помощи электрофореза и ЛМКЛ пока еще не внесено в инструкцию по применению препарата и выполнялось в рамках научного исследования с разрешения независимого этического комитета при ВМедА (протокол заседания комиссии № 168 от 17 ноября 2015 г.). При проведении данного научного исследования отмечали наличие или отсутствие субъективных ощущений пациента в виде дискомфорта, жжения, а также признаков аллергической реакции в виде гиперемии и отека конъюнктивы.

Для определения концентрации препарата в пробах ВПК обследуемых пациентов использовали калибровочную кривую, построенную по показателям флуоресценции растворов Гемазы в стандартных разведениях в 0,9% растворе хлорида натрия.

Концентрацию Гемазы определяли методом флуоресцентной спектрофотометрии на аппарате Hitachi 650-60 (Япония) с рН 6,0–7,5. При сканировании раствора Гемазы с концентрацией 5000 МЕ/мл установили, что длина волны возбуждения соответствует 294 нм, а длина волны эмиссии – 329 нм. Далее препарат последовательно разводили 0,9% раствором хлорида натрия, снимая показатели флуоресценции при каждом разведении (табл. 1).

С использованием полученных показателей флуоресценции растворов Гемазы с известной концентрацией была

построена калибровочная кривая зависимости величины флуоресценции от концентрации препарата (рис. 1).

Для определения базовой флуоресценции чистой ВПК (без введения Гемазы) у 30 пациентов перед операцией по поводу катаракты был сделан забор ВПК и определена базовая флуоресценция, которая в среднем составила  $4 \pm 0,07$  ед. флуоресценции. Эту величину вычитали из показателей каждой пробы, оставшееся значение флуоресценции использовали для определения концентрации Гемазы с помощью калибровочной кривой (рис. 1).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартных процедур в среде Excel. Для описания зависимости концентрации Гемазы от времени, прошедшего от момента введения, использована экспоненциальная регрессия, параметры которой вычислялись с помощью стандартных статистических процедур.

### Результаты исследования

На основе полученных значений концентрации Гемазы во ВПК в зависимости от времени, прошедшего от момента ее введения, были построены экспоненциальные кривые для каждой группы пациентов (рис. 2). Важно отметить, что у пациентов при инстилляции раствора Гемазы, при электрофорезе и ношении ЛМКЛ не было отмечено жалоб на наличие дискомфорта или жжения, а также признаков аллергической реакции в виде гиперемии и отека конъюнктивы. При оценке состояния переднего сегмента глазного яблока во всех трех группах не было выявлено разницы, что косвенно может свидетельствовать о снижении фибриноидной активности у пациентов после факоэмульсификации катаракты.

Зависимость концентрации Гемазы от времени, прошедшего от момента введения, описывается экспоненциальными зависимостями с высокими значениями коэффициента детерминации:

(1)  $y = 3346 e^{-0,006x}$ ,  $R^2 = 0,9047$  для группы с форсированными инстилляциями,

где  $y$  – концентрация препарата во ВПК,  $x$  – время, прошедшее от момента введения препарата.

Для аппроксимации данных, полученных в группе с инстилляциями, использовано логнормальное распределение и добавлен параметр масштаба  $b$ :  $b=633667$ ,  $\mu=4,78$ ,  $\sigma=0,86$

$$f(t) = \frac{b}{(\sqrt{2\pi} \sigma t)} \exp\left(\frac{-(\ln(t)-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$

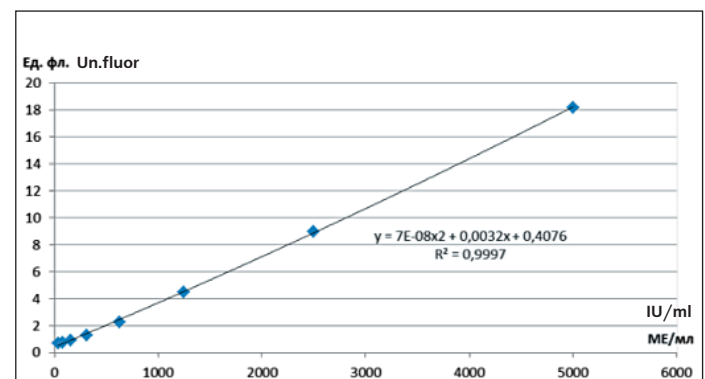


Рис. 1. Зависимость флуоресценции от концентрации Гемазы в 0,9% растворе натрия хлорида

Figure 1. The dependence of fluorescence from concentration of Gemase in a 0.9% solution of sodium chloride

Таблица 1. Показатели флуоресценции при растворении Гемазы в 0,9% растворе натрия хлорида

Table 1. Fluorescence indices for dissolution of Gemase in 0.9% solution of sodium chloride

№ п/п	Концентрация раствора Гемазы, МЕ/мл Concentration of the solution of Gemase, IU / ml	Показатель флуоресценции, Ед. флуоресценции Fluorescence index, Un.Fluor.
1	5000	18,1
2	2500	9,0
3	1250	4,5
4	625	2,28
5	312,5	1,29
6	156,25	0,920
7	78,12	0,750
8	39,06	0,670



(2)  $y = 2270,6 e^{-0,003x}$ ,  $R^2 = 0,8287$  для группы с электрофорезом,

где  $y$  – концентрация препарата во ВПК,  $x$  – время, прошедшее от момента введения препарата.

(3)  $y = -0,3567x^2 + 120,87x - 9441,6$ ;  $R^2 = 0,7544$  для группы с ЛМКЛ,

где  $y$  – концентрация препарата во ВПК,  $x$  – время экспозиции линзы 1-Day Acuvue Define на глазу пациента.

Объем ВПК глаза составляет 1,23–1,32 мл или  $\text{см}^3$ , согласно инструкции по медицинскому применению препарата в переднюю камеру глаза вводят 500 МЕ Гемазы, тем самым создается концентрация от 406 МЕ/мл (при 1,23 мл) до 378 МЕ/мл (при 1,32 мл), в среднем – 390 МЕ/мл.

При анализе полученного графика зависимости концентрации Гемазы во ВПК от способа и времени, прошедшего от момента ее введения, можно отметить следующее:

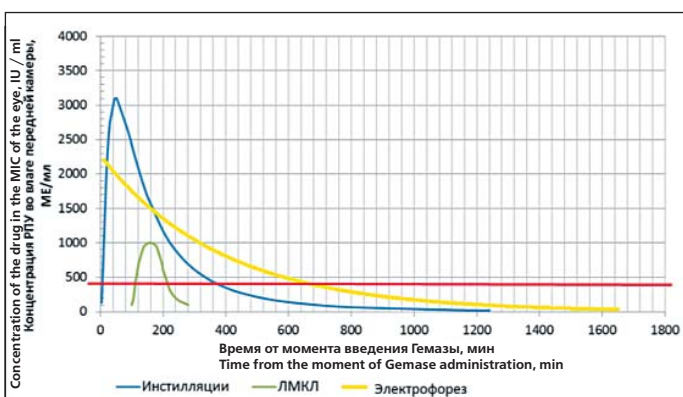
- при форсированных инстилляциях препарат определяется во ВПК глаза с 5-й мин после введения с быстрым нарастанием концентрации в течение 30–60 мин до 3100 МЕ/мл, однако затем его концентрация уменьшается с периодом полувыведения, равным 160–180 мин;

- при электрофорезе максимальная концентрация сразу после введения составляет 2200 МЕ/мл, с периодом полувыведения до 280 мин;

- при использовании ЛМКЛ препарат начинает определяться во ВПК через 90–100 мин ношения и достигает максимума 1000 МЕ/мл к 160-й мин, с быстрым исчезновением препарата к 250-й мин.

### Обсуждение

Чаще всего при лечении фибриноидной реакции фибринолитики применяются локально в виде многократных субконъюнктивальных инъекций [11, 20], однако этот инвазивный метод введения вызывает болевые ощущения у пациентов с повышенной чувствительностью при недостаточной анестезии, создает предпосылки к развитию кро-



**Рис. 2. Зависимость концентрации Гемазы во ВПК от способа и времени, прошедшего от момента ее введения.** Средняя эффективная доза, рассчитанная на основании рекомендаций производителя при введении препарата в переднюю камеру глаза, – красный цвет

**Figure 2. Dependence of concentration of Gemase in the anterior chamber fluid from the method and time after its administration.** Instillations - blue, electrophoresis - yellow, therapeutic soft contact lenses - green. The average effective dose, calculated on the basis of the manufacturer's recommendations when the drug is injected into the anterior chamber of the eye, is red

воизлияний и повреждению эпителия конъюнктивы в местах введения [10]. Может произойти выход значительной части лекарственных веществ из места прокола конъюнктивы, что приведет к снижению эффективности проводимого лечения.

Результаты, полученные в наших исследованиях, показывают, что Гемаза проникает во ВПК при всех трех инвазивных способах введения. Однако имеются существенные различия фармакокинетики, которые необходимо учитывать при применении того или иного способа.

При форсированных инстилляциях эффективная концентрация Гемазы не сразу создается во ВПК, однако через 30–60 мин она в 1,5 раза выше, чем при электрофорезе, но при этом препарат выводится быстрее, чем при электрофорезе. Это предположительно связано с тем, что при инстилляциях Гемаза частично растворяется слезной жидкостью и элиминируется по ходу слезы.

При использовании ЛМКЛ, насыщенной раствором препарата, во ВПК концентрация в 3 раза меньше по сравнению с инстилляциями и в 2 раза – с электрофорезом. Это связано с особенностями сорбции и десорбции препарата из ЛМКЛ, которая способна сорбировать до 1082 МЕ (21,6% растворенного количества препарата 5000 МЕ), поэтому концентрация препарата не превышает это количество. Препарат медленнее поступает в переднюю камеру, чем при электрофорезе и инстилляциях. Десорбция Гемазы из ЛМКЛ описывается линейной зависимостью и уравнением:

$$\lg (W/W_0) = 0,4699 \lg t - 1,0709,$$

где  $W_0$  и  $W$  – количество Гемазы, содержащееся в ЛМКЛ до начала и после десорбции соответственно;

$t$  – время экспозиции ЛМКЛ на глазу;

величина 0,4699 – коэффициент диффузии  $n$ , который существенно не отличается от 0,5, что указывает на диффузионный механизм переноса вещества из ЛМКЛ [18].

Поэтому необходимо определенное количество времени для выхода вещества из ЛМКЛ в слезную жидкость, а затем проникновения ее в переднюю камеру. При этом концентрация Гемазы во ВПК зависит от сорбционных свойств материала контактной линзы, из которой может выделиться ровно столько Гемазы, сколько в нее поступило.

При введении методом электрофореза с первых минут препарат проникает во ВПК с постепенным снижением концентрации, быстрое проникновение препарата через роговицу обеспечивается электрическим полем [21, 22]. Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что наши исследования позволяют расширить диапазон лечебных возможностей как для врача, так и для пациента. С учетом малой травматизации и особенностей элиминации препарата в течение 6–7 ч после форсированных инстилляций Гемазы данный метод перспективен для двукратного применения в день при необходимости добиться хорошего фибринолитического эффекта. В то же время при электрофорезе концентрация во ВПК глаза держится дольше – примерно 10–12 ч, что позволяет рекомендовать 1 процедуру в день.

Кроме этого, введение Гемазы методом форсированных инстилляций пациент может осуществлять самостоятельно в амбулаторных условиях, без необходимости активного участия врачебного персонала, что исключено при

# ГЕМАЗА®

РЕКОМБИНАНТНАЯ ПРОУРОКИНАЗА ЧЕЛОВЕКА  
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ АНАЛОГ ПРЕПАРАТА ОТСУТСТВУЕТ



## НОВЫЙ ФИБРИНОЛИТИК ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

- Успешно применяется в лечении различных внутриглазных кровоизлияний, тромбоза центральной вены сетчатки, окклюзии центральной артерии сетчатки
- Высокоэффективен при фибриноидном синдроме различного генеза
- Обеспечивает профилактику спаечного процесса после антиглаукоматозных операций
- Сокращает сроки рассасывания гифемы в 2-3 раза.
- Полностью рассасывает частичный гемофтальм (давностью до 1 месяца)
- Хорошо переносится пациентами
- Не вызывает аллергические реакции
- Не вызывает системных кровотечений
- Рассасывает ретинальные кровоизлияния
- Восстанавливает кровоток в системе центральной артерии и вены сетчатки
- Предупреждает развитие фибриноидного синдрома после экстракции катаракты, имплантации интраокулярной линзы и операций на стекловидном теле
- Обеспечивает рассасывание фибрина на интраокулярной линзе, капсуле хрусталика и в стекловидном теле
- Восстанавливает проходимость фистулы после антиглаукоматозных операций
- Не влияет на свертывающую систему крови
- Не вызывает рецидива внутриглазного кровоизлияния



инъекционном методе введения. Методика инстилляций, примененная в исследовании, предусматривает непрерывное закапывание препарата общей дозой в 5000 МЕ в течение 10 мин. Учитывая, что высокая фибринолитическая активность препарата в приготовленном растворе сохраняется в течение нескольких часов [23], в домашних условиях общую дозу раствора 5000 МЕ можно применять в течение 1–2 ч или даже целого дня (при условии, что раствор препарата будет храниться это время при температуре + 4° С). Это хотя и изменит фармакокинетику препарата, в то же время позволит достичь терапевтической концентрации и в итоге может обеспечить пролонгированное действие и удобство для пациента.

Применение ЛМКЛ возможно в случаях, когда имеется патология роговицы, например, в виде участков деэпителизации роговицы в сочетании с фибринозным выпотом в передней камере. ЛМКЛ будет защищать и создавать условия для эпителизации, а выделяющаяся Гемаза – способствовать рассасыванию фибрина.

В зависимости от выраженности фибриноидного синдрома возможно применение того или другого метода введения препарата. В том случае, если в раннем послеоперационном периоде (в течение первых суток) отмечают отложения единичных нитей фибрина на поверхности ИОЛ или в просвете зрачка, возможно даже однократное применение форсированных инстилляций раствора Гемазы. В других случаях, если отмечается формирование фибринового сгустка в просвете зрачка или образование плотных задних синехий, целесообразно введение электрофорезом. Безусловно, может применяться и комбинация методов – как инвазивных, так и неинвазивных.

## Выводы

1. Введение препарата Гемаза неинвазивными методами – форсированными инстилляциями, электрофорезом, с помощью ЛМКЛ – позволяет достичь достаточной концентрации фермента во ВПК глаза и может быть использовано для лечения фибриноидного синдрома.

2. Характер фармакокинетики терапевтической концентрации препарата Гемаза во ВПК глаза предполагает однократное введение методом электрофореза и допускает двукратное применение инстилляций в течение суток.

## Литература / References

1. Волков В.В., Данилов А.В., Рapis Е.Г. Гемоглобин. Л., 1990:62 [Volkov V.V., Danilov A.V., Rapis E.G. Hemoglobin. L., 1990:62 (in Russ.).]
2. Даниличев В.Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция. Руководство для врачей. СПб.: Гуманитика, 2002:312 [Danilichev V.F. Ophthalmology. Enzymotherapy and extracorporeal hemocorrection. A guide for doctors. SPb.: Humanistics, 2002; 312 (in Russ.).]
3. Jaffe G., Green G.D.J., McKay B.S. et al. Intravitreal clearance of tissue plasminogen activator in the rabbit. Arch. Ophth. 1998;106:969.

4. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Мартюшин С.В. Экспериментальное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы (Гемазы) радионуклидным методом. Офтальмологический журнал. 2003;5(394):66-70 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G., Martuyshin S.V. Experimental study of pharmacokinetics of recombinant prourokinase (Gemase) by radionuclide method. Ophthalmological journal. 2003;5(394):66-70 (in Russ.).]
5. Степанов А.В., Болквдзе Е.Р., Белогуров А.А., Товарова И.И. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика Гемаза. Вестник офтальмологии. 2002;5:25-27 [Stepanov A.V., Bolkvadze E.R., Belogurov A.A., Tovarova I.I. Possibilities of therapy of intraocular traumatic hemorrhages with the help of a new fibrinolytic Gemase. Vestnik of Ophthalmology. 2002;5:25-27 (in Russ.).]
6. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Современные фибринолитики в лечении заболеваний и повреждений органа зрения. Методические рекомендации. ГВМУ МО РФ, кафедра офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова. М., 2006 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. Modern fibrinolytic drugs in the treatment of diseases and damage to the organ of vision. Guidelines. M., 2006 (in Russ.).]
7. Сосновский В.В., Слобникова С.В., Ревшин А.В. Тактика хирургического лечения при субмакулярных кровоизлияниях с использованием рекомбинантной проурокиназы. Вестник офтальмологии. 2009;4:3-8 [Sosnovsky V.V., Slobnikova S.V., Revishin A.V. Tactics of surgical treatment for submacular hemorrhages using recombinant prourokinase. Vestnik of Ophthalmology. 2009;4:3-8 (in Russ.).]
8. Нарбут И.П., Нуриева С.М. Эффективность применения ферментов в лечении токсико-аллергических реакций после экстракции катаракты с имплантацией интраокулярных линз. Вестник офтальмологии. 1998;5:21-23 [Narbut I.P., Nuriyeva S.M. The effectiveness of the use of enzymes in the treatment of toxic-allergic reactions after the extraction of cataracts with the implantation of intraocular lenses. Vestnik of Ophthalmology. 1998;5:21-23 (in Russ.).]
9. Даниличев В.Ф., Бойко Э.В., Сажин Т.Г. Энзимотерапия фибриноидного синдрома после экстракции катаракты. Офтальмохирургия. 2005;3:25-28 [Danilichev V.F., Boiko E.V., Sazhin T.G. Enzymotherapy of fibrinoid syndrome after cataract extraction. Ophthalmic surgery. 2005;3:25-28 (in Russ.).]
10. Morgan C., Schatz H., Vine A.K. Ocular complications associated with injections Ophthalmology. 1988;95:660-665.
11. Бойко Э.В., Сажин Т.Г., Суворов А.С., Алекперов С.И. Сравнительное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при субконъюнктивальном и инстилляционном методах введения. Российский офтальмологический журнал. 2017;2:15-18 [Boiko E.V., Sazhin T.G., Suvorov A.S., Alekperov S.I. Comparative study of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in subconjunctival and instillation methods of administration. Russian Ophthalmological Journal. 2017;2:15-18 (in Russ.).]
12. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел субтенонового пространства. Вестник офтальмологии. 1991;5:49-51 [Nesterov A.P., Basinsky S.N. A new method of introducing drugs into the posterior part of the subtenon space. Vestnik of Ophthalmology. 1991;5:49-51 (in Russ.).]
13. Даль Г.А., Вартанян И.П., Емельянова Е.С. Новый фибринолитик в офтальмологии. Физиотерапия. 2007;82-84 [Dahl G.A., Vartanian I.P., Emelyanova E.S. New fibrinolytic in ophthalmology. Physiotherapy. 2007;82-84 (in Russ.).]
14. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Кольцова С.В. Экспериментальное обоснование применения рекомбинантной проурокиназы и ее иммобилизованных форм для лечения послеоперационного фибриноидного синдрома в офтальмологии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997;123(2):201-204 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Koltsova S.V. Experimental substantiation of the use of recombinant prourokinase and its immobilized forms for the treatment of postoperative fibrinoid syndrome in ophthalmology. Newsletter of experimental biology and medicine. 1997;123(2):201-204 (in Russ.).]
15. Han D.P., Wang Q., Hartz A., et al. Postoperative fibrin formation and visual outcome after pars plana vitrectomy. Retina. 1999;19(3):225-230.
16. Dotan A., Kaiserman I., Kremer I. et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. Br J Ophthalmol. 2014;98(2):252-255.
17. Deschenes J., Ross M. Toxic Anterior Segment Syndrome: Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/1190343-clinical>.
18. Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Суворов А.С. Исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при использовании лечебных мягких контактных линз. Современная оптометрия. 2017;2(102):2-7 [Danilichev V.F., Sazhin T.G., Suvorov A.S. Study of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase using therapeutic soft contact lenses. Modern optometry. 2017;2(102):2-7 (in Russ.).]
19. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;2:118-129 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017;2:118-129 (in Russ.).]
20. Бочаров В.Е., Иванов М.Н., Двали М.Л. и др. Системное применение кортикостероидов для предупреждения фибринозного иридоциклита при артериях. Вест. офтальмол. 1993;2:17-19 [Bocharov V.E., Ivanov M.N., Dvali M.L. Systemic use of corticosteroids for the prevention of fibrinous iridocyclitis in artifacts. Vestnik of Ophthalmology. 1993;2:17-19 (in Russ.).]
21. Улащик В.С., Пономаренко Г.Н. Лекарственный электрофорез. СПб., 2010;288 [Ulashchik V.S., Ponomarenko G.N. Medicinal electrophoresis. SPb., 2010; 288 (in Russ.).]
22. Черикчи Л.Е. Физиотерапия в офтальмологии. Киев, 1979;25 [Cherikchi L.E. Physiotherapy in ophthalmology. Kiev, 1979;25 (in Russ.).]
23. Даниличев В.Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция. Руководство для врачей. СПб.: Гуманитика, 2002. 312 с. [Danilichev V.F. Ophthalmology. Enzymotherapy and extracorporeal hemocorrection. Guide for doctors SPb.: Humanistics, 2002. 312 p. (in Russ.).]

**Сведения об авторах:** <sup>1,2,3</sup>Бойко Эрнест Витальевич – д.м.н., профессор; <sup>2</sup>Даниличев Владимир Федорович – д.м.н., профессор; <sup>2</sup>Сажин Тимур Геннадьевич – к.м.н.; <sup>4</sup>Белогуров Анатолий Александрович – к.б.н.; <sup>4</sup>Дельвер Евгений Петрович – к.б.н.; <sup>4</sup>Агафонова Ольга Вячеславовна – к.б.н.; <sup>2</sup>А.С. Суворов – врач. <sup>1</sup>Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. 192283, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21. <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. <sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а. **Контактная информация:** Бойко Эрнест Витальевич, e-mail: Ernest.Boiko@szgmu.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 15.11.2017.**

**About the authors:** <sup>1,2,3</sup>Ernest V. Boyko – professor; <sup>2</sup>Vladimir F. Danilichev – professor; <sup>2</sup>Timur G. Sazhin – PhD; <sup>4</sup>Anatoly A. Belogurov – PhD; <sup>4</sup>Yevgeny P. Delver – PhD; <sup>4</sup>Olga V. Agafonova – PhD; <sup>2</sup>Alexander S. Suvorov – MD. <sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch. 21, Jaroslav Hasek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation. <sup>3</sup>Military Medical Academy named after S. M. Kirov. 6, Acad. Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation. <sup>3</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirchnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation. <sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology. 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, Russian Federation. **Contact information:** Ernest V. Boyko, e-mail: Ernest.Boiko@szgmu.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 15.11.2017.**



# Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения

В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.В. Волжанин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** провести метаанализ отечественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности терапии «сухой» формы возрастной макулодистрофии (ВМД) комплексом водорастворимых полипептидных фракций сетчатки.

**Методы:** поиск опубликованных клинических исследований был проведен на сетевом ресурсе ООО «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). В метаанализ были включены русскоязычные клинические исследования эффективности Ретиналамина, применяемого по способу введения и дозировке согласно инструкции по медицинскому применению у пациентов с «сухой» формой ВМД.

**Результаты:** при первичном поиске выявлено 320 публикаций, в которых упоминался Ретиналамин. Из них 11 являлись РКИ, соответствующими заявленным требованиям, и были включены в метаанализ. Помимо парабульбарного и внутримышечного введения, соответствующего инструкции, препарат применялся субконъюнктивально, методом электрофореза и подкожно в височной зоне. В трех исследованиях срок наблюдения составляет 3 мес., в одном – 5 мес., в четырех – 6 мес., в двух – 12 мес. В остальных исследованиях срок наблюдения – меньше 3 мес. Во всех исследованиях приведена острота зрения непосредственно после завершения курса лечения.

В результате метаанализа было выявлено достоверное увеличение остроты зрения, наиболее выраженное при применении препарата у пациентов с «промежуточной» стадией заболевания (AREDS 3) в сроки до 6 мес. Положительная динамика изменения остроты зрения сохраняется в первые 3 мес. после курса лечения. При проведении повторного курса через 3–6 мес. наблюдалось дальнейшее улучшение. В исследованиях широко применялись периметрия и электрофизиологические методы исследования, которые также демонстрировали положительную динамику. Также применялись оптическая когерентная томография, методы исследования кровотока и ряд других подходов. Тем не менее конкретные диагностические методики разнятся, что вкупе с низким уровнем статистической обработки затрудняет проведение всестороннего метаанализа.

**Заключение:** метаанализ РКИ выявил доказанную эффективность Ретиналамина в терапии «сухой» формы ВМД.

**Ключевые слова:** метаанализ, возрастная макулярная дегенерация, Ретиналамин.

**Для цитирования:** Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 219–226.

## ABSTRACT

**Efficiency of retinoprotective dry AMD therapy with Retinalamin®: a randomized clinical trials meta-analysis based on the dynamics of visual acuity**

Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

**Aim.** A meta-analysis of randomized clinical trials of efficiency and safety of Retinalamin water-soluble polypeptide retinal fractions therapy in patients with dry age-related macular degeneration (AMD), conducted in Russia.

**Methods.** Published results of various clinical trials were searched online with the use of the “Scientific electronic library” (elibrary.ru). Meta-analysis included the Russian-language clinical trials of Retinalamin efficacy, where its route of administration and dosage corresponded with the guidelines for medical use of Retinalamin in patients with dry AMD.

**Results.** Primary search revealed 320 publications in which Retinalamin was mentioned. 11 of those publications were the results of randomized clinical trials, that met the requirements, and hence were included into the meta-analysis. Beside the parabolbar and intramuscular administration, Retinalamin was also administered subconjunctivally, by electrophoresis and subcutaneously in temporal zone. In three studies the observation period is 3 months, in one study it is 5 months, in four studies it is 6 months, and in two studies it is 12 months. In other studies the observation period is less than 3 months. All the studies present the changes in visual acuity right after the therapy course.

Meta-analysis revealed a statistically significant improvement of visual acuity, most pronounced in patients with AREDS 3 AMD stage up to 6 months after Retinalamin treatment. The positive dynamics in visual acuity changing persists during the first 3 months. Repeated therapy courses in 3-6 months provided further progress. In most of the trials patients underwent perimetry and electrophysiological examinations that also showed improvement after treatment. Optical coherence tomography, blood flow examination and a series of other tests were also used. However, varying diagnostic methods in different trials as well as a low level of statistical data processing, impeded the fulfillment of a comprehensive analysis.

**Conclusion.** *Randomized clinical trial meta-analysis proved the efficacy of Retinalamin therapy in patients with dry AMD.*

**Key words.** *Meta-analysis, dry AMD, Retinalamin.*

**For citation:** *Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Efficiency of retinoprotective dry AMD therapy with Retinalamin®: a randomized clinical trials meta-analysis based on the dynamics of visual acuity //RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 219–226.*

**В**озрастная макулярная дегенерация (ВМД) (центральная хориоретинальная дегенерация, сенильная макулопатия, центральная инволюционная дистрофия, центральная дисциформная дистрофия, болезнь Кунта – Юниуса) – наиболее распространенное хроническое дегенеративное заболевание сетчатки, поражающее центральное зрение. Занимая 5% в общей доле слепоты, ВМД является ведущей причиной потери зрения в развитых странах у людей старше 50 лет, при этом риск заболевания увеличивается экспоненциально каждые 10 лет жизни [1, 2].

В 85–90% случаев ВМД протекает в виде «сухой» формы, сопровождаясь атрофией пигментного эпителия и образованием друз без проявлений экссудации и неоваскуляризации [3]. В ходе естественного старения сетчатка претерпевает ряд изменений, связанных преимущественно с утратой фотосенсорного слоя [4, 5]. Невозобновляемость пигментного эпителия и его функция поглощения собственных клеток и дисков фоторецепторов обуславливают естественные накопления липофусцина, увеличивающиеся с возрастом [6]. Феномен угасания макулярного рефлекса с возрастом также физиологичен и обоснован увеличением площади бессосудистой области зоны фовеа и измельчением ямки фовеолы [7]. Для диагностики ВМД на основании изменений глазного дна применяют классификацию AREDS, названную по исследованию, в котором она изначально выполняла роль критериев включения и разделения на группы [8]. Первая стадия по AREDS соответствует естественным возрастным изменениям и описывается как единичные друзы размером до 63 мкм. Вторая и третья стадии по AREDS соответствуют классическому пониманию «начальной» и «продвинутой» стадий «сухой» ВМД и описываются как наличие друз размером 63–124 и более 124 мкм с географической атрофией соответственно. Четвертая стадия AREDS описывает терминальную ВМД.

Патогенез заболевания к настоящему моменту полностью не изучен, однако известно о генетической природе болезни, факторах риска и механизмах поражения ткани сетчатки. Помимо образования липофусцина и формирования друз происходит поражение пигментного эпителия, гистологически проявляющееся гипертрофией и миграцией пигментных клеток в субретинальное пространство. Ключевым элементом патогенеза при поражении пигментного эпителия считают оксидативный стресс. Высокое потребление кислорода, постоянная подверженность световому воздействию и участие в перекисном окислении липидов при контакте с фоторецепторами обуславливают анатомическую предрасположенность пигментных клеток к подобному повреждению. При развитии ВМД оксидативный стресс, как правило, сопутствует дисфункции аутофагии – основного лизосомального защитного механизма, отвечающего на возрастные изменения ткани [9]. Разрушение пигментного эпителия ассоциируется с развитием воспалительного иммунологического ответа и ухудшением течения заболевания. В целом изучение патогенеза и разработка лечения ВМД в аспекте локальной иммунологической ре-

акции, связанной с нарушением гематофтальмического барьера, на текущий момент являются одним из наиболее перспективных направлений [10].

Целью лечения «сухой» формы ВМД является замедление прогрессирования заболевания. Предложено множество вариантов консервативной терапии, основанных на предполагаемых патогенетических механизмах, однако их эффективность является одним из наиболее спорных вопросов современной офтальмологии. Определены модифицируемые факторы риска, однако с высокой достоверностью к ним относят только курение [11]. В ряде исследований выявлена связь между гипертонической болезнью и ВМД [12–14]. В других исследованиях авторы говорят об отсутствии связи между ВМД и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [15–17].

К настоящему моменту серия рандомизированных двойных слепых исследований AREDS является основным исследовательским материалом, посвященным терапии «сухой» ВМД. По результатам начальных работ были сделаны рекомендации о применении цинка и антиоксидантов у пациентов с «сухой» ВМД, при этом был обнаружен повышенный риск рака легких у курильщиков при применении бета-каротина [18]. В последующих исследованиях было обнаружено, что применение омега-3 жирных кислот, лютеина и зеаксантина не приводит к дальнейшему улучшению прогноза. Однако было обнаружено, что у пациентов, не принимавших бета-каротин в ходе первого исследования, риск прогрессирования был ниже при приеме лютеина и зеаксантина. Это позволило авторам предположить взаимозаменяемость бета-каротина и лютеина с зеаксантином [19]. Позже в Кохрановских обзорах были подтверждены положительное действие поливитаминов и антиоксидантов и отсутствие эффекта при применении лютеина, зеаксантина и омега-3 жирных кислот [20, 21].

В конце XVIII в. физиологом Броун-Секаром впервые была предпринята попытка использовать эндогенные физиологически активные вещества для лечения различных заболеваний. Он использовал экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. В дальнейшем для лечения различных заболеваний начали применять вещества полипептидной природы, полученные из разных органов и тканей (головного и костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, легких, печени, вилочковой железы, сетчатки и др.). Эти вещества получили название пептидных биорегуляторов или цитомединов, они являются щелочными полипептидами, имеющими молекулярную массу от 1 тыс. до 10 тыс. Да. Их получают из различных тканей с помощью метода кислотной экстракции с последующей очисткой от балластных веществ. Данный метод получения исключает возможность переноса вирусов и протоонкогенов, что обеспечивает безопасность применения данных веществ в клинической практике. Независимо от того, из каких органов и тканей они были получены, цитомедины влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, состояние системы гомеостаза, перекисное окисление липидов и другие защитные и физиологические реакции организма. Это действие выражено

в разной степени и зависит от применяемой дозы. Цитомины, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани. Изучение возможности применения нейропептидов в офтальмологии началось в 1987 г. В настоящее время используются такие нейропептиды, как Ретиналамин и Кортексин производства ООО «Герофарм» (Россия).

Кортексин – комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Согласно инструкции по медицинскому применению он относится к фармакологической группе «ноотропное средство», обладает антиоксидантным, ноотропным, нейропротекторным, тканеспецифическим действием и рекомендуется для применения в неврологии.

Препарат Ретиналамин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с молекулярной массой не более 10 000 Да. Согласно инструкции по медицинскому применению от 17.02.2016 г. препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки, нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза. Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов [22–25]. Препарат показан при ряде патологий сетчатки, а также при компенсированной первичной открытоугольной глаукоме, парабьюбарно или внутримышечно по 5 мг 1 р./сут, курс лечения составляет 10 дней. Препарат растворяют в 1–2 мл воды для инъекций, 0,9% раствора натрия хлорида или 0,5% раствора прокаина (новокаина).

Нами была поставлена цель провести метаанализ отечественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности терапии «сухой» формы ВМД комплексом водорастворимых полипептидных фракций сетчатки.

### Материал и методы

Метаанализ можно определить как «количественный систематический обзор литературы». От описательного обзора его отличает количественный анализ результатов исследований. Преимущества метаанализа наиболее очевидны в тех случаях, когда результаты индивидуальных исследований противоречат друг другу или размер каждого исследования слишком мал, а организация широкомасштабного исследования слишком затратна.

Поиск литературы проводили по электронной базе ООО «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru) после входа в личный кабинет пользователя. Печатные работы для метаанализа отбирали согласно следующим критериям: клиническое исследование, опубликованное на русском языке в периодической научной литературе, в результате которого проводится анализ эффективности при-

менения препарата Ретиналамин, применяемого по способу введения и дозировке согласно последней версии утвержденной инструкции по медицинскому применению у пациентов с «сухой» формой ВМД. Структурная схема результатов стратегии поиска представлена на рисунке 1. Таким образом, всего было отобрано 11 публикаций, соответствующих поставленным критериям [26–36].

### Результаты метаанализа

В анализ было включено 11 публикаций за период 2006–2017 гг. [26–36], одно из исследований было выполнено на Украине [28].

Число пациентов и глаз. В 9 работах из 11 число пациентов было указано, однако число глаз, вошедших в исследование, отмечено только в 8 статьях [26–28, 31, 33–36]. Средний возраст пациентов приведен в 8 работах [29–36].

Клинические характеристики пациентов. В 6 работах исследователи анализировали эффективность терапии без деления пациентов с ВМД на какие-либо стадии заболевания [26–29, 31, 35]. В работе С.В. Трофимовой пациентов подразделяли на 3 подгруппы по остроте зрения [33]. Н.Х. Хасанова, используя тот же критерий, сформировала уже 6 подгрупп [36]. В работе С.А. Коротких были отобраны пациенты с 2 и 3 стадиями по AREDS [30]. Т.С. Федотова обследовала больных с 2 и 4 стадиями по AREDS [34]. В исследовании В.В. Нероева включили пациентов со всеми тремя стадиями по AREDS (2–4) и с клиническими проявлениями ВМД [32].

Как указано выше, были отобраны работы, в которых методика введения Ретиналамина соответствовала или максимально приближалась к заявленной в инструкции. Таким образом, парабьюбарный метод применен в 5 исследованиях [27, 28, 33, 35, 36], внутримышечный – в 2-х [29, 32], субконъюнктивальный – в 3-х [26, 30, 31], путем эндоназального электрофореза – в 2-х [26, 31], в 1 работе применяли подкожные инъекции в височную область [34]. Объем вводимого препарата и число инъекций соответствовали рекомендуемому.





Срок наблюдения больных существенно варьировал, что затруднило проведение сравнительного метаанализа (табл. 1). В среднем пациентов обследовали до курса лечения, сразу после (10 дней), спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес.

Методы обследования. Оценка остроты зрения является одним из наиболее объективных методов исследования степени снижения зрительных функций при макулярной дегенерации. Во всех 11 клинических исследованиях проводили оценку остроты зрения по стандартному отечественному алгоритму, что позволило провести наиболее адекватную сравнительную оценку эффективности терапии.

Также во всех исследованиях проводили оценку состояния полей зрения, в большинстве – с помощью статической периметрии [26, 28, 30–35], в 3-х также применяли кинетический алгоритм [27, 29, 36]. К сожалению, не все авторы приводили результаты периметрии, а опубликованные данные сильно варьировали по методам оценки: наличие центральных скотом [30, 34, 35], их площадь [27, 33], средний показатель световой чувствительности [32], оценка контрастной чувствительности [28], определение периферических границ поля зрения [29, 36].

Ряд авторов исследовали электрофизиологические показатели: общую, ритмическую ЭРГ и зрительные вызванные потенциалы [27]; А- и В-волны макулярной ЭРГ [26, 31, 32, 34, 35].

Среди прочих методов следует отметить определение ретиальной остроты зрения [33], генетическое тестирование [34], определение качества жизни [29], тест с помощью сетки Амслера [33], определение линейной скорости кровотока в глазничной артерии [33], комплексную реоофтальмографию и доплерографию [26, 31], оптическую когерентную томографию макулярной зоны [28, 30, 32].

Статистическая обработка данных. В 5 работах авторы рассчитывали средние значения (М), стандартное отклонение ( $\sigma$ ) и уровень значимости (p) [27, 28, 30, 32, 35]. В работах Н.В. Морозовой и Ю.С. Астахова статистическая обработка представлена только уровнем значимости [26, 31]. Зачастую офтальмологические показатели имеют ненормальное распределение, это требует оценки непараметрическими методами, что не сделано ни в одной работе. В 4-х исследованиях методы статистики не упоминаются [29, 33, 34, 36].

### Оценка динамики остроты зрения

Данные визометрии, являясь стандартом любого офтальмологического обследования, приводились авторами всех исследований. Однако в ряде работ указывался только средний процент улучшения остроты зрения в разные сроки после терапии (рис. 2) [27, 33–36]. По данным Т.С. Федотовой, спустя 10 дней комплексной терапии (Ретиналамин, Кортексин, Нормофтал) улучшение остроты зрения было достигнуто в 100% случаев. В исследовании Н.Х. Хасановой тот же результат был получен после 10-дневного курса монотерапии Ретиналамином. При субтенонном и парабульбарном введении препарата в работе Ц. Гао спустя 10 дней монотерапии были зафиксированы схожие результаты – порядка в 82% случаев. Спустя 3 мес. терапии при парабульбарном введении Ретиналамина положительная динамика несколько снижается – 74,1% и 70,9% по данным С.В. Трофимовой и В.Х. Хавинсона.

Большая часть авторов, описывая динамику остроты зрения, приводит средние величины со стандартным отклонением, что позволило провести классический метаанализ эффективности препарата в различные сроки. Спу-

**Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ**

Table 1. Main features of included studies

№	Ф. И. О. первого автора 1st author's name	Год Year	Место проведения Location	N больных/глаз N patients/eyes	Возраст Age	Стадия ВМД ARMD stage	Метод введения Administration method	Срок наблюдения Observation period	Стат. обработка Statistics
1	Трофимова С.В. Trofimova S.V.	2006	Санкт-Петербург Saint Petersburg	88/168	49–87	n 3 (Vis)	п/б parabulbar	3 мес./months	-
2	Гао Ц. Gao J.	2008	Саратов Saratov	134/155	-	-	п/б, с/т parabulbar, subtenon	10 дн./days	М, $\sigma$
3	Хасанова Н.Х. Khasanova N.Kh.	2008	Казань Kazan	14/28	60	n 6 (Vis)	п/б parabulbar	10 дн./days, 1, 3, 6 мес./months	-
4	Морозова Н.В. Morozova N.V.	2009	Санкт-Петербург Saint Petersburg	29/57	25–70	-	э/ф, с/к electrophoresis, subconjunctival	3 мес./months	p
5	Астахов Ю.С. Astakhov Yu.S.	2010	Санкт-Петербург Saint Petersburg	60/119	-	-	э/ф, с/к + повт. в 3 мес. Electrophoresis, subconjunctival+repeated in 3 months	1, 3, 6 мес./months	p
6	Хавинсон В.Х. Khavinson V.Kh.	2011	Санкт-Петербург Saint Petersburg	25/48	60–85	-	п/б parabulbar	10 дн./days, 3 мес./months	М, $\sigma$
7	Дунаева М.В. Dunaeva M.V.	2012	Украина Ukraine	-/30	-	-	п/б parabulbar	1, 3, 6 мес./months	М, $\sigma$ , p
8	Коротких С.А. Korotkikh S.A.	2014	Екатеринбург Ekaterinburg	90/-	71,2	AREDS 1-2	с/к subconjunctival	10 дн./days, 3, 6, 9, 12 мес./months	М, $\sigma$ , p
9	Нероев В.В. Neroev V.V.	2016	Москва Moscow	60/-	47–75	AREDS 1-3	в/м + повт. в 3 мес. Intramuscular+repeated in 3 months	1, 2, 3, 4, 5 мес./ months	М, $\sigma$ , p
10	Федотова Т.С. Fedotova T.S.	2016	Санкт-Петербург Saint Petersburg	-/53	38–78	AREDS 1 и/ and 3	п/к subcutaneous	20 дней/days	-
11	Егоров Е.А. Egorov E.A.	2017	Санкт-Петербург Saint Petersburg	894/-	51,3	-	в/м Intramuscular	1, 3, 4, 6 мес./ months	-

ста 10 дней терапии при субконъюнктивальном введении Ретиналамина при 2 (ранней) и 3 (промежуточной) стадиях ВМД были получены сопоставимые результаты с некоторым преимуществом 3 стадии (рис. 3).

Анализ динамики остроты зрения спустя 1 мес. после терапии также подтверждает преимущество лечения пациентов с промежуточной стадией ВМД при одинаковых методах введения (рис. 4). Впрочем, выраженность положи-

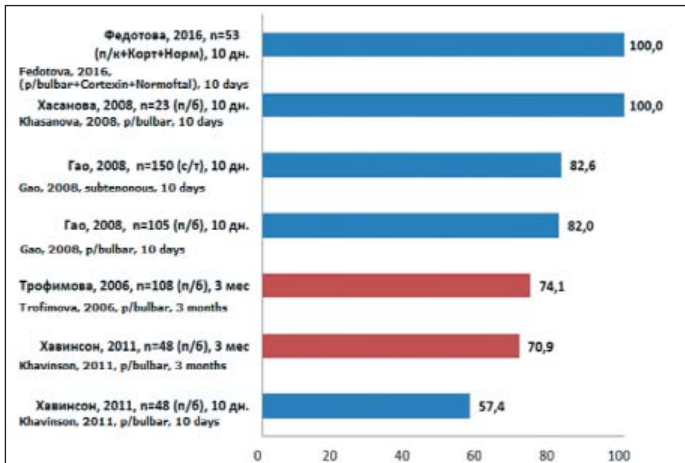


Рис. 2. Средний процент улучшения остроты зрения по результатам 5 исследований

Fig. 2. Average percentage of visual acuity improvement, as a result of 5 studies

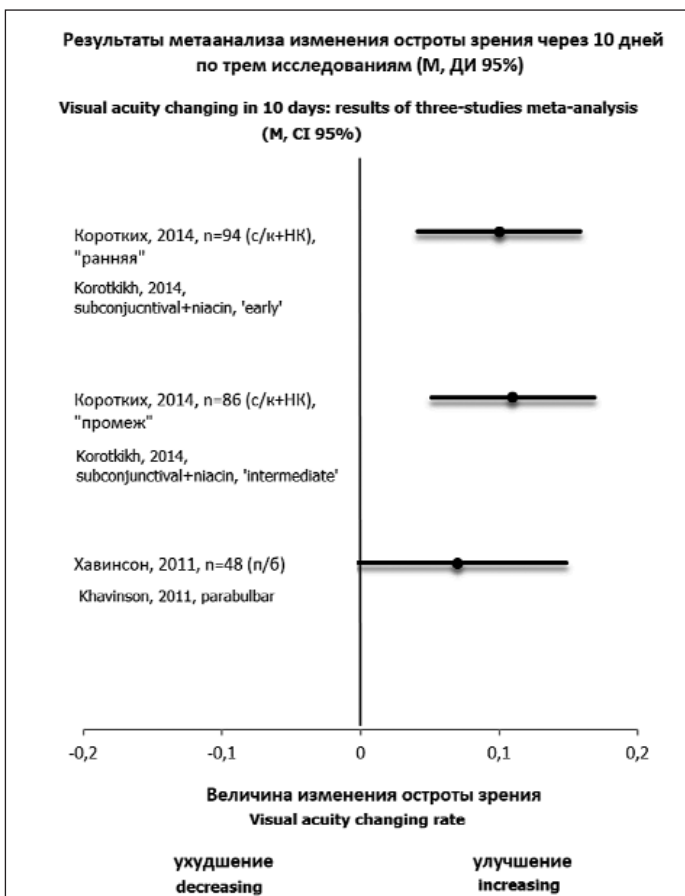


Рис. 3. Показатели остроты зрения в трех различных группах спустя 10 дней терапии Ретиналамином

Fig. 3. Visual acuity dynamics in three different groups after 10 days of Retinalamin therapy

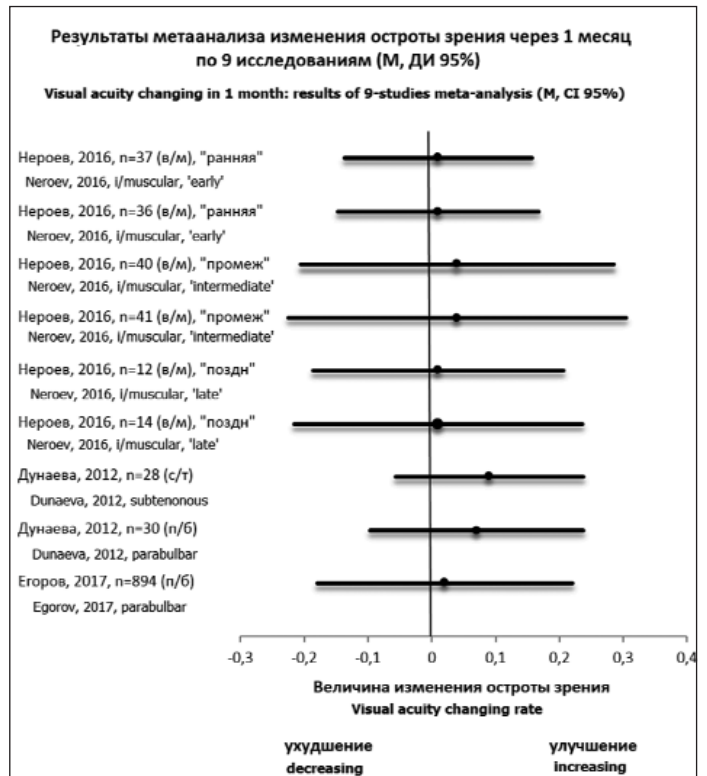


Рис. 4. Показатели остроты зрения в 9 различных группах спустя 1 месяц после курса терапии Ретиналамином

Fig. 4. Visual acuity dynamics in 9 different groups in 1 month after Retinalamin therapy

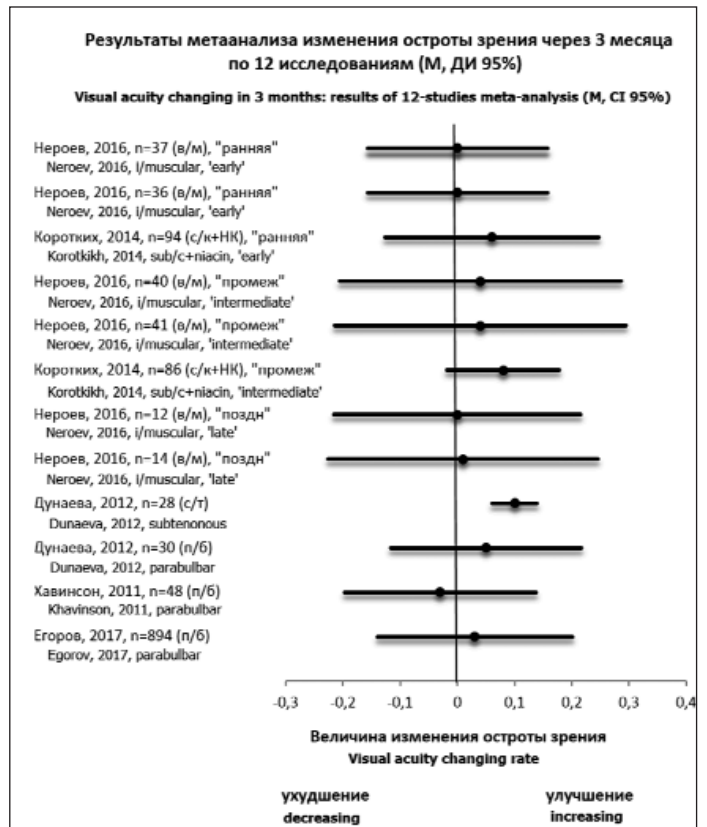
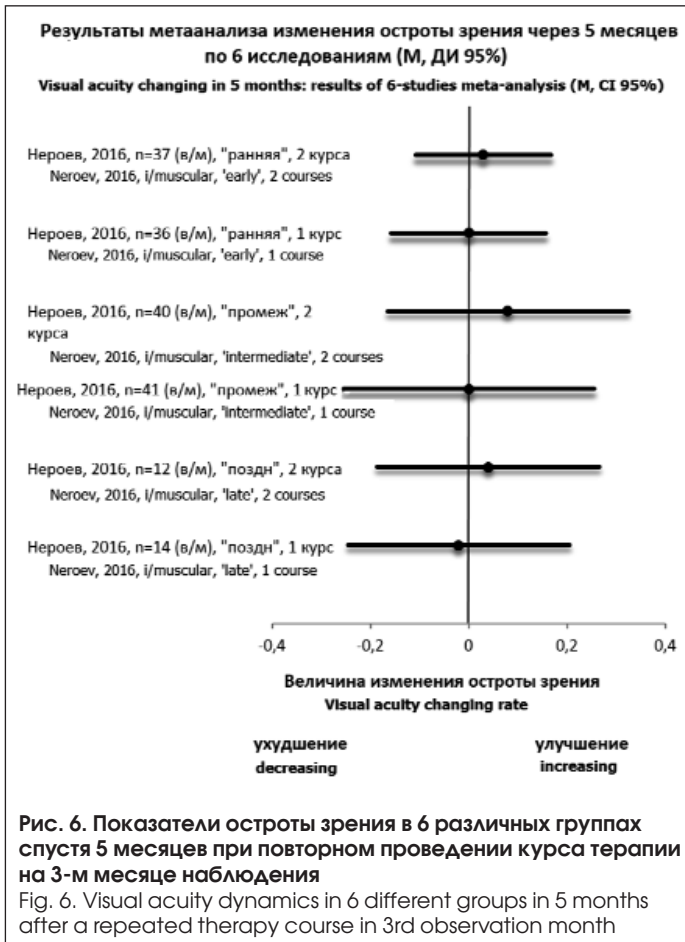


Рис. 5. Показатели остроты зрения в 12 различных группах спустя 3 месяца после курса терапии Ретиналамином

Fig. 5. Visual acuity dynamics in 12 different groups in 3 months after Retinalamin therapy



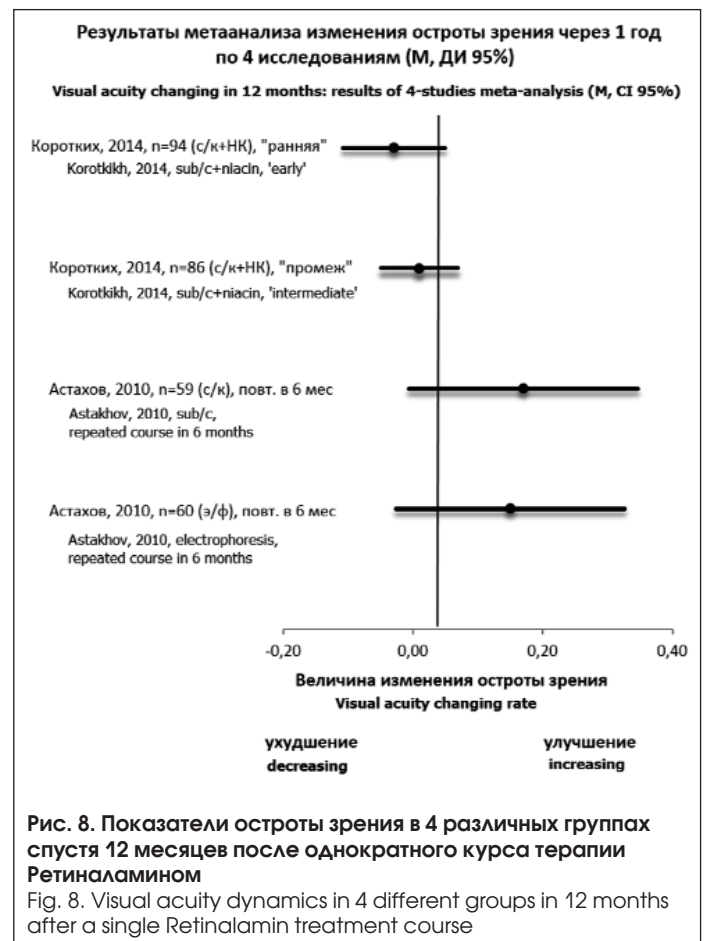
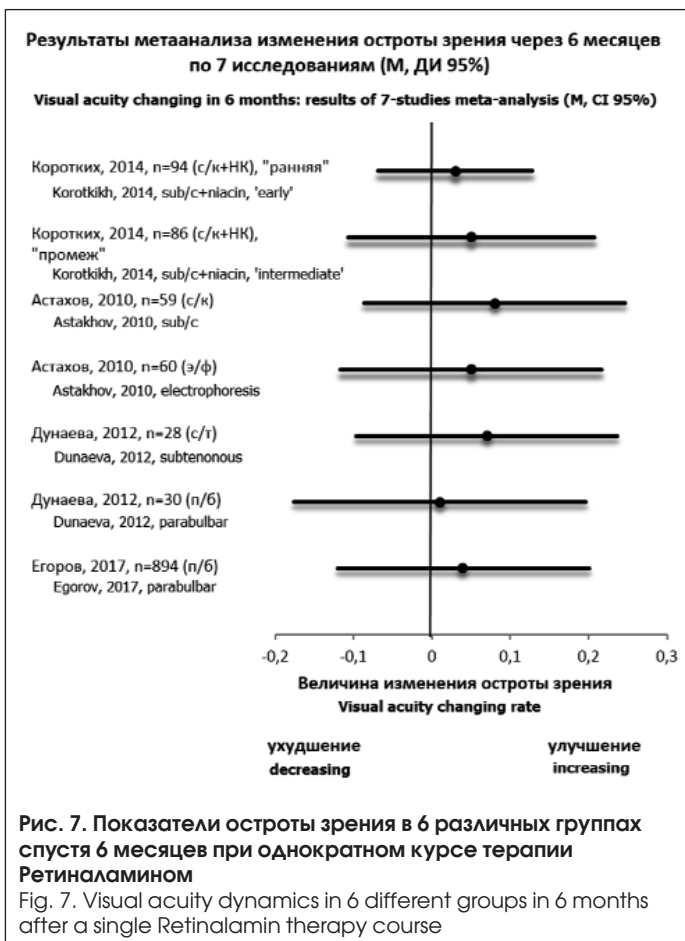
тельного эффекта несколько ниже в сравнении с оценкой на 10 сут терапии.

Трехмесячный срок оценки результатов является своего рода переломным моментом для определения необходимости в проведении повторной терапии: по данным В.В. Нероева, при ранней и поздней стадиях ВМД острота зрения возвращается к исходным значениям, в то время как при промежуточной стадии положительные результаты сохраняются, что также подтверждается данными С.А. Коротких (рис. 5).

Спустя 3 мес. В.В. Нероев провел повторный курс внутримышечного введения Ретиналамина, что позволило зафиксировать положительную динамику остроты зрения спустя 5 мес. от начала первого курса при ранней, промежуточной и поздней стадиях, в сравнении с отсутствием эффекта в соответствующих группах сравнения без повторной терапии (рис. 6).

Согласно ряду исследований спустя 6 мес. после 1 курса терапии (при различных методах введения Ретиналамина) во всех группах отмечали наличие положительной динамики остроты зрения, в т. ч. по данным С.А. Коротких, получившего более выраженный результат при промежуточной стадии в сравнении с ранней (рис. 7). По результатам работы Ю.С. Астахова после субконъюнктивального введения препарата была отмечена более выраженная динамика остроты зрения, чем при его введении методом электрофореза.

В срок 6 мес. после проведения однократного курса Ретиналамина Ю.С. Астахов проводит повторный курс, в результате которого спустя 1 год наблюдения в обеих группах фиксируют существенный прирост остроты





зрения (рис. 8). В эти же сроки результаты своей работы оценивает С.А. Коротких, проведший 1 курс терапии. Исследователь отмечает отрицательную динамику остроты зрения при ранней и промежуточной стадиях ВМД.

### Заключение

Из 320 литературных источников, посвященных действию препарата Ретиналамин при «сухой» форме ВМД за период 2006–2017 гг., для метаанализа было отобрано 11 работ, соответствующих следующим критериям: русскоязычное клиническое исследование эффективности Ретиналамина, применяемого по способу введения и дозировке согласно инструкции по медицинскому применению у пациентов с «сухой» формой ВМД.

В результате метаанализа было выявлено:

– достоверное увеличение остроты зрения преимущественно в 3 (промежуточной) стадии макулярной дегенерации при различных способах введения в сроки до 6 мес. включительно;

– проведение повторно-го курса терапии способствует увеличению и пролонгации положительного эффекта при различных стадиях ВМД в сроки до 1 года.

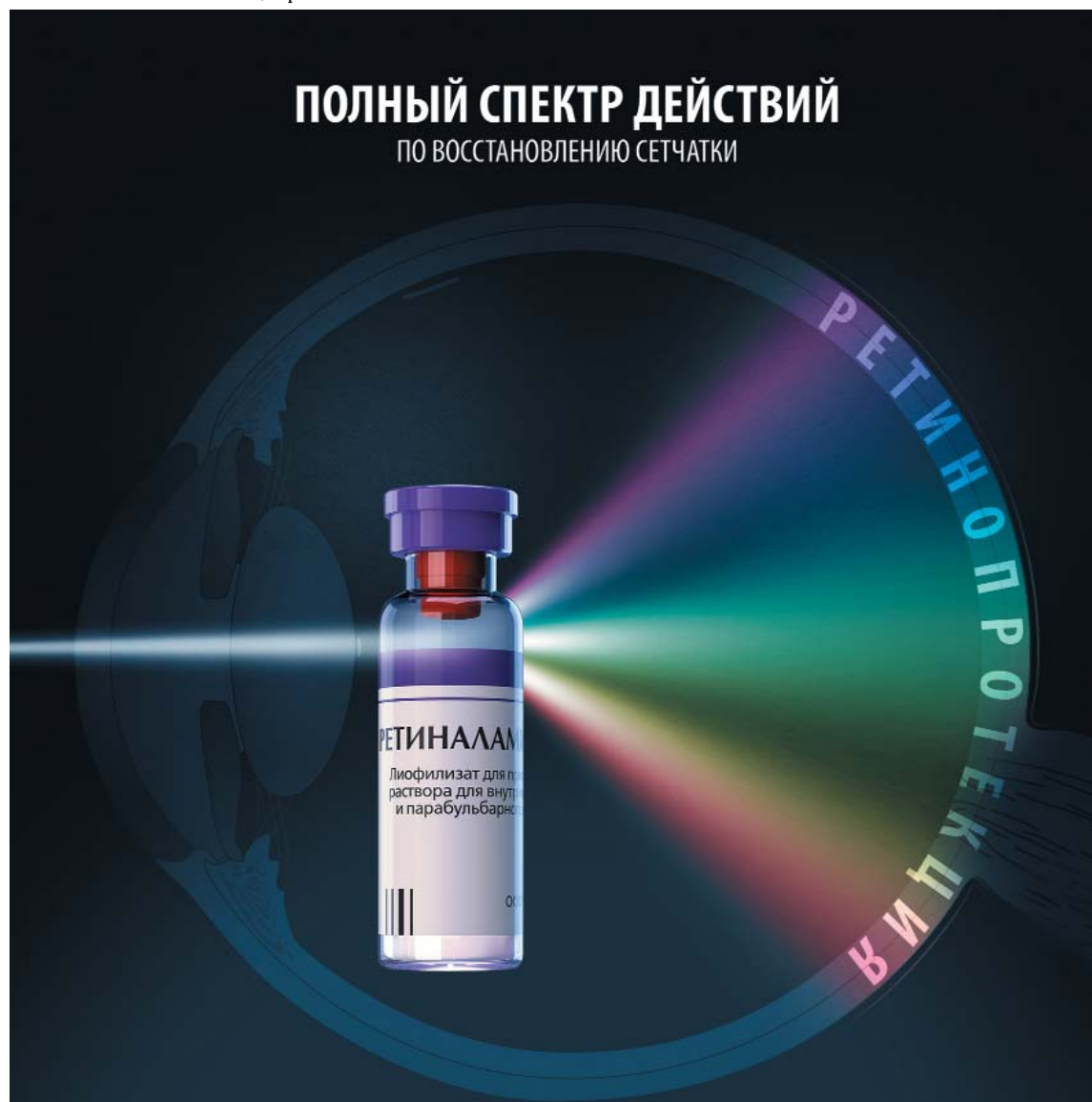
Таким образом, метаанализ РКИ эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с использованием комплекса водорастворимых полипептидных фракций Ретиналамин<sup>®</sup> выявил доказанную эффективность препарата в терапии «сухой» формы ВМД.

### Литература/ References

1. Cheung L.K., Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):838-855.
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *The British journal of ophthalmology*. 2012;96(5):614-618.
3. J.S. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Retina 3rd edition* Schachar AP, Ryan S, editors St Louis (MO): Mosby;2001:1039-1050.
4. Curcio C.A., Millican C.L., Allen K.A., Kalina R.E. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Investigative ophthalmology and visual science*. 1993;34(12):3278-3296.
5. Feeney-Burns L., Burns R.P., Gao C.L. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *American journal of ophthalmology*. 1990;109(3):265-278.
6. Feeney-Burns L., Berman E.R., Rothman H. Lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *American journal of ophthalmology*. 1980;90(6):783-791.

7. Laatikainen L., Larinkari J. Capillary-free area of the fovea with advancing age. *Investigative ophthalmology and visual science*. 1977;16(12):1154-1157.
8. Age-Related Eye Disease Study Research G. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Controlled clinical trials*. 1999;20(6):573-600.
9. Shintani T., Klionsky D.J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*. 2004;306(5698):990-995.
10. Nussenblatt R.B., Ferris F, 3rd. Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(4):618-626.
11. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2224-2232.
12. Hyman L., Schachat A.P., He Q., Leske M.C. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(3):351-358.

## ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



## РЕТИНАЛАМИН<sup>®</sup>

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний

GEROPHARM.RU

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

**gPh**  
ГЕРОФАРМ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

13. Klein R., Klein B.E., Tomany S.C., Cruickshanks K.J. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1273-1280.
14. Van Leeuwen R., Ikram M.K., Vingerling J.R. et al. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2003;44(9):3771-3777.
15. Klein R., Klein B.E., Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1993;100(3):406-414.
16. Vinding T. Age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 elderly individuals. With reference to prevalence, funduscopic findings, visual impairment and risk factors. *Acta ophthalmologica Scandinavica Supplement*. 1995;217:1-32.
17. Vingerling J.R., Dielemans I., Bots M.L. et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *American journal of epidemiology*. 1995;142(4):404-409.
18. Age-Related Eye Disease Study Research G. 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 no. 8. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(10):1417-1436.
19. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. 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.
20. Evans J.R., Lawrenson J.G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;7:CD000254.
21. Lawrenson J.G., Evans J.R. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;4:CD010015.
22. Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Егорова Т.Е. Возможности применения Ретиналамина в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2009;10(2):57-58 [Egorov E.A., Oganезova Zh.G., Egorova T.E. Possibilities of Retinalamin usage in treatment of dystrophic eye diseases (literary review). *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2009;10(2):57-58 (in Russ.)].
23. Измайлов А.С. Возрастная макулярная дегенерация. Лечение «сухой» формы ВМД. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014;14(1):10-14 [Izmailov A.S. Age-related macular degeneration. Treatment of the dry form of AMD. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014;14(1):10-14 (in Russ.)].
24. Нероев В.В., Зайцева О.В. Обзор научных исследований эффективности Ретиналамина® при возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2015;(4):79-82 [Neroev V.V., Zaitseva O.V. Investigations in the Effectiveness of Retinalamin in Age-Related Macular Degeneration Therapy: a Review. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;(4):79-82 (in Russ.)].
25. Подгорная Н.Н. Современные возможности лечения возрастной макулярной дегенерации сетчатки. Клиническая геронтология. 2015;(1-2):48-53 [Podgornaya N.N. Contemporary potentials for the treatment of age-related macular degeneration. *Clinical gerontology*. 2015;21(1-2):48-53 (in Russ.)].
26. Астахов Ю.С., Кирьянова В.В., Максимов А.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Оптимизация лечения «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации методом эндоназального электрофореза препаратом Ретиналамин. Офтальмологические ведомости. 2010;3(1):68-77 [Astakhov Yu.S., Kir'yanova V.V., Maksimov A.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florentseva S.S. The treatment optimisation of the dry form of age-related macular degeneration by means of Retinalamin preparation endonasal electrophoresis. *Ophthalmologic vedomosti* 2010;3(1):68-77 (in Russ.)].
27. Гао Ц., Федорищева Л.Е. Результаты медикаментозного лечения больных с возрастной макулодистрофией по материалам глазной клиники Саратовского государственного медицинского университета. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;3(21):68-72 [Gao J., Fedorischeva L.E. Results of drug therapy of patients with age-related macular degeneration on materials of eye clinic of Saratov State Medical University. *Saratov journal of medical scientific research*. 2008;3(21):68-72 (in Russ.)].
28. Дунаева М.В. Коллагенопластика с ретиналамином в лечении возрастной макулодистрофии. Новости медицины и фармации. 2011;417:29-35 [Dunaeva M.V. Retinalamin collagenoplastics in age-related macular degeneration treatment. *Novosti meditsini i farmatsii*. 2011;417:29-35 (in Russ.)].
29. Егоров Е.А. Опыт применения Ретиналамина при различных офтальмологических заболеваниях. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;1:35-38 [Egorov E.A. Retinalamin for various ophthalmic disorders: clinical experience. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2017;1:35-38 (in Russ.)].
30. Коротких С.А., Борзунов О.И., Бирюкова Г.Л., Бобыкин Е.В. Оценка продолжительности эффекта антидистрофической терапии при возрастной макулярной дегенерации. Уральский медицинский журнал. 2014;1(115):11-15 [Korotkikh S.A., Borzunov O.I., Birukova G.L., Bobykin E.V. Evaluation of the effectiveness of age macular degeneration treatment. *Ural Medical Journal*. 2014;1(115):11-15 (in Russ.)].
31. Морозова Н.В., Новиков Д.П., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Эффективность лечения возрастной макулярной дегенерации, «сухой» формы методом эндоназального электрофореза препарата Ретиналамин. Офтальмологические ведомости. 2009;2(1):51-56 [Morozova N.V., Novikov D.P., Sokolov V.O., Florentseva S.S. The efficacy of age-related macular degeneration, dry form, treated with Retinalamin endonasal electrophoresis. *Ophthalmologic vedomosti* 2009;2(1):51-56 (in Russ.)].
32. Нероев В.В., Зайцева О.В., Охотимская Т.Д., Чапенко И.В., Лантух Е.П. Эффективность Ретиналамина® у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации при различной кратности курсов внутримышечных инъекций. Российский офтальмологический журнал. 2016;1:39-46 [Neroev V.V., Zaitseva O.V., Okhotimskaya T.D., Tsapenko I.V., Lantukh E.P. The Effectiveness of Retinalamin® Administered by Various Intramuscular Injection Timings in the Treatment of Patients with the Dry Form of Age-Related Macular Degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2016;1:39-46 (in Russ.)].
33. Трофимова С.В., Хлудица Т.А., Ивко О.М., Анас А.-Д. Влияние биорегулирующей терапии на качество жизни людей пожилого возраста с ретиальной патологией. Успехи геронтологии. 2006;18:96-99 [Trofimova S.V., Khludieva T.A., Ivko O.M., Anas A.-D. The impact of bioregulating therapy on the quality of life of elderly patients suffering from retinal degeneration. *Advances in gerontology*. 2006;18:96-99 (in Russ.)].
34. Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Применение комплекса пептидных биорегуляторов у пациентов с полиморфизмом генов CFH и ARMS2. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;11(1(61):40-43 [Fedotova T.S., Khokkanen V.M., Trofimova S.V. The application of a complex of peptide bioregulators in patients with polymorphism of genes CFH and ARMS2. *Bashkortstan Medical Journal*. 2016;11(1(61):40-43 (in Russ.)].
35. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В., Горбунов А.В., Осокина Ю.Ю. Современные аспекты терапии возрастной макулярной дистрофии у лиц пожилого и старческого возраста. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина, Фармация». 2011;22(117):57-62 [Khavinson V.Kh., Trofimova S.V., Gorbunov A.V., Osokina Yu.Yu. Modern aspects of therapy of age-related macular degeneration in elderly and senile age. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine, Pharmacy*. 2011;22(117):57-62 (in Russ.)].
36. Хасанова Н.Х., Беляева А.В. Результаты применения Ретиналамина при заболеваниях сетчатки. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008;9(3):77-82 [Khasanova N.Kh., Belyaeva A.V. Results of Retinalamin usage in retinal diseases. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2008;9(3):77-82 (in Russ.)].

**Сведения об авторах:** Еричев Валерий Петрович – д.м.н., профессор; Петров Сергей Юрьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник; Волжанин Андрей Вячеславович – аспирант. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А. Контактная информация: Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 20.11.2017.

**About the authors:** Valery P. Erichev – professor; Sergey Yu. Petrov – PhD, Research Officer; Andrey V. Volzhanin – postgraduate student. The Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11a, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation. Contact information: Sergey Yu. Petrov, e-mail: post@glaucomajournal.ru. Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.11.2017.

# Морфологические особенности склеры при глаукоме

Е.А. Корчуганова

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

## РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен анатомическим и функциональным особенностям склеральной оболочки глаза. Склера не только является защитой для внутренних глазных структур, но и участвует в регуляции внутриглазного давления. Она принимает непосредственное участие в оттоке внутриглазной жидкости как по основному, так и по дополнительному (увеосклеральному) пути. В обзоре описывается строение склеры в норме и при глаукомном поражении. Обнаружены не только прогрессирующие дистрофические изменения структуры коллагеновых и эластических волокон, но и нарушение типового состава коллагена в разных слоях склеры при прогрессировании заболевания. Представлены подходы к разработкам хирургического лечения, связанные с особенностями морфологии склеры при глаукоме. В обзоре приведены исследования толщины склеры различными методами, данные которых различаются. Представлены работы авторов, изучавших участие склеры в оттоке внутриглазной жидкости как по основному, так и по дополнительным путям. В связи с тем, что склера непосредственно участвует в оттоке внутриглазной жидкости, изучение ее морфологических и функциональных особенностей представляется весьма интересным для создания новых безопасных и эффективных подходов к лечению глаукомы.

**Ключевые слова:** глаукома, увеосклеральный отток, антиглаукомные операции, склера, морфология склеры, коллекторные каналы, эписклера, коллагеновые волокна, эластические волокна.

**Для цитирования:** Корчуганова Е.А. Морфологические особенности склеры при глаукоме (обзор литературы) // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 227–230.

## ABSTRACT

The morphological features of sclera in glaucoma (review)

Korchuganova E.A.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The review is devoted to the anatomical and functional features of the scleral shell of the eye. Sclera is not only a protection the inner ocular structures, it is also involved in the regulation of intraocular pressure. It is directly involved in the outflow of intraocular fluid, both in the main and in the additional (uveoscleral) way. The review describes the structure of the sclera in the norm and glaucomatous lesions. Not only progressive dystrophic changes in the structure of collagen and elastic fibers were found, but also the violation of the standard composition of collagen in the various layers of the sclera with the progression of the disease. Approaches to the development of surgical treatment associated with the features of scleral morphology in glaucoma are presented. Independent studies of sclera thickness by different methods are given in the review, the data of these studies differ from each other. The article presents the works of the authors who studied the involvement of sclera in the outflow of intraocular fluid, both in the main and in additional ways. Due to the fact that the sclera is directly involved in the outflow of the intraocular fluid, the study of its morphological and functional features is very interesting for creating new safe and effective approaches to the treatment of glaucoma.

**Key words:** glaucoma, uveoscleral outflow, antiglaucomatous operations, sclera, scleral morphology, collector canals, episclera, collagen fibers, elastic fibers.

**For citation:** Korchuganova E.A. The morphological features of sclera in glaucoma (review) // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 227–230.

Склера, как известно, является частью фиброзной оболочки глаза, которая составляет большую ее часть, и в основном выполняет защитную функцию, поддерживает форму глаза и способствует устойчивости внутренних структур к изменениям внутриглазного давления (ВГД).

Наружный слой склеры рыхлый и хорошо васкуляризированный, он связан соединительнотканными тяжами с теменной капсулой. Эта часть склеры называется эписклерой и благодаря своему строению представляет особый интерес с позиции оперативного лечения глаукомы.

Собственно склеральная ткань в отличие от роговицы практически лишена чувствительных нервных окончаний и бедна сосудами [1]. Этот факт также позволяет рассматривать склеру как интересный объект для исследований, тем более что существуют гипотезы, предполагающие питание и образование коллагена в ткани склеры за счет внутриглазной жидкости [2]. В состав склеры входят пуч-

ки, состоящие из коллагеновых и эластических волокон, расположенных в разных плоскостях под разными углами, между которыми находятся фиброциты. При этом эластические волокна занимают около 2% объема пучка. Интересно, что 2/3 всех эластических волокон расположены во внутреннем слое склеры, 1/3 – в среднем слое, в поверхностном слое – отсутствуют. Это позволяет склере сохранять прочность при изменении внутреннего объема глаза и ВГД. Важно, что старение наружного слоя склеры, лишенного эластических волокон, увеличивает ригидность склеры в 3 раза, а при глаукоме – более чем в 5 раз [3].

Э.С. Аветисов и соавт. в 1979 г. обнаружили дистрофические изменения в коллагеновых фибриллах склеры с возрастом, связанные с их рассасыванием. В ткани склеры обнаруживаются активные фиброкласты, которые резорбируют обломки фибрилл [4].

Е.Н. Иомдина и соавт. в 2009 г. обнаружили значительное повышение поперечной связанности в коллагеновой



структуре склеры с прогрессированием глаукомы, что, в свою очередь, повышает жесткость склеры [5]. Последние данные говорят о прогрессирующих нарушениях в структуре эластических волокон склеры – в основном у пожилых людей и при развитии глаукомного процесса [6].

В.В. Серова и соавт. показали, что коллаген собственного вещества склеры относится к I, VI, VIII типам с преобладанием I типа. Коллаген III типа представлен преимущественно в эписклере [7].

Интересен тот факт, что распределение коллагена в строме склеры глаукомных глаз, особенно в далеко зашедших стадиях, имеет особенности, которые нельзя не учитывать при разработке хирургических методик. Так, например, Л.Д. Андреевой и соавт. были зафиксированы факты накопления в строме склеры коллагена III типа, в норме не свойственного ее структуре.

Специфика иммуноморфологических изменений соединительной ткани склеры выражается еще и в том, что интенсивное очаговое накопление коллагена III типа, а также фибронектина и гликозаминогликанов происходит в ее средних и глубоких слоях [8]. По данным F. Keeley et al., разница между передним и задним отделами глазного яблока по типовому составу коллагена склеры отсутствует [9].

В литературе встречается различная информация, касающаяся параметров толщины склеры в разных ее отделах. У зрительного нерва, по данным разных авторов, толщина ее составляет от 0,8 до 1,2 мм, а самая тонкая ее часть (0,3–0,5 мм) зафиксирована в районе прикрепления наружных мышц глаза.

Так, R.E. Normann et al. в 2009 г. исследовали 11 кадаверных глаз человека, 4 из которых получены от умерших, страдавших при жизни глаукомой. Средняя толщина всей склеры составила 670,8 мкм (в диапазоне от 564 до 832 мкм), а толщина в области лимба и заднего полюса – 588,63 и 99,181 мкм соответственно [10].

По данным T. Olsen et al., толщина склеры в среднем в области лимба – около 500–600 мкм, в области экватора – 400–500 мкм, а в области заднего полюса глаза у зрительного нерва – до 1500 мкм [11].

М.В. Шевченко и соавт. в 2009 г. также были проведены исследования кусочков склеры, взятых прижизненно от пациентов, которым выполнялась задняя трепанация склеры во время антиглаукомной операции, в 10–13 мм от лимба. Толщина склеры в этой зоне составила от 1,2 до 2,2 мм [12].

Э.В. Егорова и соавт. в 2015 г. опубликовали результаты акустических измерений склеры в области лимба и в 4 мм от склеральной шпоры, проведенных у больных, страдающих глаукомой. Оказалось, что в экваториальной зоне толщина склеры составила от 0,21 до 0,23 мм, а в области лимба – от 0,42 до 0,63 мм [13].

Исследования В.В. Страхова и соавт. подтвердили снижение толщины склеры по мере прогрессирования глаукомного процесса. Толщина склеры в районе шпорной борозды в нормальных глазах в среднем составила 1,32 мм, тогда как у больных глаукомой – 1,14 мм [14].

Такая большая разница в данных, касающихся толщины склеры в различных ее отделах, по всей видимости, зависит от множества факторов. Конечные результаты напрямую зависят от методов измерения, методики забора и обработки материала, а также от типа прижизненной рефракции.

Склера непосредственно участвует в оттоке водянистой влаги, причем как по основному, так и по дополнительному

пути. Так, основной элемент дренажной зоны глаза – шлеммов канал расположен в толще склеры, в задненаружной части внутренней склеральной бороздки. Он связан с интра- и эписклеральными венами посредством коллекторных канальцев, количество которых варьирует от 37 до 49, а диаметр – от 20 до 45 мкм. Коллекторные канальцы, или выпускники, различаются размерами и направлением. Эти проводники водянистой влаги впадают в сосуды интра- и эписклерального венозного сплетения, в сосуды венозной сети цилиарного тела или, отходя от синуса в параллельном направлении, обратно впадают в него. Соединяясь между собой, коллекторные канальцы I типа образуют водяные вены. Они содержат влагу чистую или с примесью крови [15].

Склера также участвует в оттоке водянистой влаги по дополнительному пути. Первые эксперименты, доказывающие проницаемость склеры для внутриглазной жидкости, были проведены учеными в 1960–1970-х гг. Известный термин «увеосклеральный отток» возник после описания движения радиоактивных частиц из передней камеры глазного яблока через цилиарную мышцу в супрахориоидальное пространство, а затем через эмиссарии в склеру [16–18].

Увеосклеральный отток включает в себя нескольких составляющих: увеальный, супрахориоидальный и склеральный. Через продольную часть ресничной мышцы водянистая влага оттекает в супрацилиарное и супрахориоидальное пространство, а дальше через склеру в периорбитальную область [19].

По данным A. Bill (1966), увеосклеральный путь составляет 1/3–1/5 часть общего минутного объема жидкости [20], а по более поздним данным A. Bill и C.G. Phillips (1971), увеосклеральным путем оттекает 4–27% внутриглазной жидкости [21]. Исследования I. Fatt также показали, что через склеру может оттекать до 21% минутного объема внутриглазной жидкости [22].

Экспериментами А.П. Нестерова и соавт. было показано, что основная часть увеосклерального оттока приходится именно на транссклеральный путь [23, 24].

Изучая проницаемость склеры на кадаверных глазах человека, А.П. Нестеров, И.Н. Черкасова и О.А. Румянцева в 1977 г. определили, что при средних размерах глазного яблока площадь склеры составляет 1700 мм<sup>2</sup>. На фоне вакуум-компрессии передних путей оттока и при перфузионном уровне ВГД в 20 мм рт. ст. коэффициент легкости оттока был равен 0,06 мм<sup>3</sup>/мин/мм рт. ст. Объем оттекающей жидкости при этом со всей поверхности склеры составил 1,2 мм<sup>3</sup>/мин [25].

Исследования И.Н. Черкасовой с соавт. в 1979 г. доказали, что через дополнительные пути может оттекать от 1,19 до 7,19 мм<sup>3</sup>/мин водянистой влаги в зависимости от уровня ВГД. При повышении давления в капсуле глаза до 30 мм рт. ст. отток со всей поверхности склеры составил 1,72 мм<sup>3</sup>/мин, а при 40 мм рт. ст. – 2,58 мм<sup>3</sup>/мин. Таким образом, склера непосредственно участвует в оттоке жидкости из глаза, и ее проницаемость зависит от ВГД [24]. Подтверждена также линейная зависимость между фильтрующим давлением и транссклеральным оттоком [26].

В эксперименте на кроликах Н.В. Косых с соавт. (2001) выявили, что склеральная составляющая подчиняется закону Пуазейля и увеличивается при возрастании офтальмотонуса, а увеальная – напротив, несколько уменьшается [27].

Особенность репаративных процессов в склере после хирургического воздействия является одним из важней-

ших факторов, влияющих на стабильность ВГД и сохранение зрительных функций.

В.Н. Кулешовой и соавт. (2014) было проведено исследование кусочков склеры, взятых во время антиглаукомных вмешательств, проводимых впервые и повторно в сроки от 2 до 13 лет. У повторно оперированных пациентов все образцы резко отличались пролиферативной активностью матрикс-продуцирующих клеток и полиморфизмом волокон соединительной ткани [28].

Интересны результаты работы авторов, изучавших иммуногистохимический маркер CD34 в кусочках склеры. Этот маркер участвует в развитии воспаления и миграции стромальных клеток. Присутствие CD34-позитивных клеток в различных тканях связано с вовлечением клеток с низким уровнем дифференцировки. Исследования тканей глаза больных рефрактерной глаукомой показали, что он имел место в эндотелиальных клетках и перипитах коллекторных каналов дренажной системы глаза, сочетаясь с расширением их просветов. При этом в структуре водяных вен и сосудисто-нервных пучков склеры меченные клетки выявлялись крайне редко [29].

Раневой процесс после антиглаукомных операций на дренажной зоне значительно схож с процессом заживления кожной раны. Белки плазмы и клетки крови, выпущенные в рану, образуют фибриновый сгусток. Затем происходит миграция нейтрофилов и макрофагов, которые и растворяют сгусток [30].

Излишнее рубцевание и образование склеро-склеральных и склеро-конъюнктивальных сращений являются причинами нестойкого снижения ВГД после оперативных пособий. Эти процессы протекают в области трабекулы, шлеммова канала, а также между конъюнктивой, теноновой капсулой и эписклерой [31, 32]. После удаления эписклеры, богатой кровеносными сосудами, и теноновой оболочки в зоне хирургического воздействия удается снизить риски излишнего рубцевания [33].


В литературе также имеется достаточно данных об угнетении пролиферативных процессов в склере после применения цитостатиков и ингибиторов ангиогенеза в ходе операции [34, 35]. Применение вискоэластичных растворов в антиглаукомных хирургических пособиях не только снижает интраоперационные риски, но и уменьшает ответную воспалительную реакцию тканей глаза на операционную травму [36, 37].


В исследованиях также изучался фактор роста соединительной ткани CTGF, который участвует в образовании фиброзной ткани. D. Esson (2004), применив метод иммулокализации, установил, что после фильтрующей хирургии CTGF обнаруживается в сосудистой оболочке, конъюнктиве и склере [38].

Особенности морфологии склеры позволили разработать новые подходы к снижению рубцевания в зоне хирургического воздействия. Так, для снижения пролиферации и продления гипотензивного эффекта разработаны метод денервации будущей фильтрационной зоны оперативного вмешательства [39], а также методики, направленные на удаление эписклеры и теноновой оболочки в области операционного поля и применение различных дренажей [40, 41].

Изучение морфологических и функциональных особенностей склеры представляется весьма интересным для создания новых безопасных и эффективных подходов к лечению глаукомы.

# Окувайт® Форте СИЛЬНЕЕ ВРЕМЕНИ





 Более **10 лет** рекомендация офтальмологов № 1\*

 Комплекс ОКУВАЙТ® изучен в **4 международных мультицентровых исследованиях\*\***

**Теперь в НОВОЙ упаковке\*\*\***



СГР № RU.77.99.11.003.E.005344.11.16 от 15.11.2016

-  Окувайт® Форте – сбалансированная формула лютеина и зеаксантина, витаминов и минералов, в основе которой лежат несколько международных исследований\*\*
-  Способствует улучшению функционального состояния сетчатки при возрастных изменениях
-  Витамины С и Е в составе Окувайта способствуют укреплению сосудов глазного дна
-  Имеет удобный режим приема: взрослым по 1 таблетке 1 раз в день

\* 1-ое место по количеству рекомендаций (назначений) офтальмологами в категории «Витаминно-минеральные комплексы для зрения», по данным исследований компании ООО «Ипос Комкон» PrIndex (Приндекс), проведенных с 2005 г. по 2016 г. в крупнейших городах России, данные по Окувайт® Лютеин и Окувайт® Лютеин Форте

\*\* AREDS (2001 г., 3640 чел.) и AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D; LUNA: 2007 г., 136 чел, продолжительность приема ОКУВАЙТ до 24 недель; SARMA: 2009 г., 433 чел, продолжительность приема ОКУВАЙТ до 36 месяцев; на основании результатов исследований составлен обширный мета-анализ

\*\*\* С апреля 2017 г. витаминно-минеральный комплекс «Окувайт® Лютеин форте» поставляется в РФ в новой упаковке под новым торговым названием «Окувайт® Форте» без изменения основного состава, формы выпуска, режима приема

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»:  
115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 (495) 510 28 79. [www.valeant.com](http://www.valeant.com)

# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



## Литература/References

- Сомов Е.Е. Клиническая анатомия органа зрения человека. 1997:42-44 [Somov E.E. Clinical anatomy of human visual organ. 1997:42-44 (in Russ.).]
- Кошчи И.Н., Светлова О.В. Дискуссионные вопросы приобретенной миопии. Офтальмологический журнал. 2012;6:112-121 [Koshchiz I.N., Svetlova O.V. Debating issues of the acquired myopia. The Ophthalmologic Journal. 2012;6:112-121 (in Russ.).]
- Norman R.E., Flanagan J.G., Rausch E. et al. Dimension of the human sclera: thickness measurement regional changes with axial length. *Exp. Eye Res.* 2010; 90(2): 277-284.
- Аветисов Э.С., Андреева Л.Д., Хорошилова-Маслова И.П. Электронно-микроскопическое изучение склеры глаза человека в разных возрастных группах. *Вестник офтальмологии.* 1979;1:24-30 [Avetisov E.S., Andreeva L.D., Horoshilova-Maslova I.P. Electronic and microscopic study of a human eye sclera in different age groups. *Ophthalmology vestnik.* 1979;1:24-30 (in Russ.).]
- Июмдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Кисельова О.А., Катаргина Л.А. Биохимические и термомеханические особенности склеры у больных с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Мат. VIII Всероссийской научно-практической конференции «Федоровские чтения – 2009».* 2009: 229-230 [Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Kiseleva O.A., Katargina L.A. Biochemical and thermomechanical features of sclera in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *The Mat. VIII All-Russian scientific and practical conference "Fedorovsky Readings – 2009".* 2009:229-230 (in Russ.).]
- Июмдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообщение). *Российский офтальмологический журнал.* 2015;8(1):50-56 [Iomdina E.N., Ignatyeva N.Yu., Arutyunyan L.L. et al. Study of collagenic and elastic structures of sclera in glaucoma eye by means of nonlinear and optical (multiphoton) microscopy and histology (the preliminary report). *The Russian ophthalmologic Journal.* 2015;8(1):50-56 (in Russ.).]
- Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). *Медицина.* 1981:79-112 [Serov V.V., Shekhter A.B. Connecting tissue (functional morphology and general pathology). *Medicine.* 1981:79-112 (in Russ.).]
- Андреева Л.Д., Журявлева А.Н. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз. *Российский офтальмологический журнал.* 2009; 2(2):4-8 [Andreeva L.D., Zhuravleva A.N. Distribution of the main types of collagen in the sclera of the glaucoma eyes. *The Russian ophthalmologic Journal.* 2009;2(2):4-8 (in Russ.).]
- Keeley F.W., Norm T.D., Vesely S. Characterisation of collagen from normal human sclera. *Exp. Eye Res.* 1984;81(9):533-541.
- Norman R.E., Flanagan J.G., Rausch S.M.K. et al. Dimensions of the human sclera: Thickness measurement regional changes with axial length. *Experimental Eye Research.* 2010;90(11):277-284.
- Olsen T., Aaberg S.Y., Geroski D.H., Edelhauser H.F. Human sclera: thickness and surface area. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;125(2):237-241.
- Шевченко М.В., Братко О.В., Николаева Г.А., Шахалова А.П. Сравнительная оценка состояния склеры и центральной толщины роговицы у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Омского государственного университета.* 2009; 12:163-165 [Shevchenko M.V., Bratko O.V., Nikolaeva G.A., Shakhhalova A.P. A comparative assessment of sclera condition and the central thickness of the cornea in patients with primary open angle glaucoma. *The Bulletin of the Omsk state university.* 2009; 12:163-165 (in Russ.).]
- Егорова Э.В., Борзенко С.А., Бессарабов А.Н., Милингерт А.В., Севостьянов М.А., Баикин А.С. Биомеханические свойства склеры у лиц с различным типом рефракции. *Офтальмохирургия.* 2015;4:65-69 [Egorova E.V., Borzenok S.A., Bessarabov A.N., Milingert A.V., Sevostyanov M.A., Baikin A.S. Biomechanical properties of sclera in persons with various type of a refraction. *Ophthalmosurgery.* 2015;4:65-69 (in Russ.).]
- Страхов В.В., Алексеев В.В., Попов А.А., Аль-Марани А.М. Межклеточная асимметрия толщины радужки и склеры по данным ультразвуковой биомикроскопии в норме и при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология.* 2012;13(4):118-120 [Strakhov V.V., Alekseev V.V., Popov A.A., Al-Marani A.M. Interocular asymmetry of iris and sclera thickness according to ultrasonic biomicroscopy in norm and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;13(4):118-120 (in Russ.).]
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995:43-46 [Nesterov A.P. Glaucoma. M.: Medicine. 1995:43-46 (in Russ.).]
- Bill A. The aqueous humour drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1965; 4:911-919.
- Inomata H., Bill A., Smelser G.K. Unconventional routes of aqueous humor outflow in cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Am. J. Ophthalmol.* 1972;73(6):893-907.
- Tripathi R.C. Uveoscleral Drainage of aqueous humour. *Exp Eye Res.* 1977;25:305-308.
- Alm A., Kaufman P.L., Kitazawa Y. et al. Uveoscleral Outflow. *Biology and Clinical Aspects.* Mosby-Wolfe Medical Communications, Barcelona, 1998:99.
- Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of queous cynomolgus monkey. *Exp. Eye Res.* 1966;5:45-54.
- Bill A., Phillips C.G. Uveo-scleral drainage of queous in human eyes. *Exp. Eye Res.* 1971; 12(3):275-281.
- Fatt I., Hedbus B.O. Flow of water in the sclera. *Exp. Eye Res.* 1970;10:243-249.
- Нестеров А.П., Черкасова И.Н. Экспериментальное исследование дополнительных путей оттока внутриглазной жидкости. *Офтальмологический журнал.* 1976;2:14-15 [Nesterov A.P., Cherkasova I.N. Experimental study of additional ways of intraocular fluid outflow. *Ophthalmology Journal.* 1976;2:14-15 (in Russ.).]
- Черкасова И.Н., Румянцева О.А. Исследование проницаемости склеры в эксперименте. *Вестник офтальмологии.* 1979;1:30-32 [Cherkasova I.N., Rumyantseva O.A. Research of sclera permeability in experiment. *Vestnik Ophthalmology.* 1979;1:30-32 (in Russ.).]
- Нестеров А.П., Румянцева О.А., Черкасова И.Н. Экспериментальное определение функциональной роли различных путей оттока внутриглазной жидкости. *Вестник офтальмологии.* 1977;4:30-32 [Nesterov A.P., Rumyantseva O.A., Cherkasova I.N. Experimental determination of the functional roles of the various ways the outflow intraocular fluid. *Ophthalmology vestnik.* 1977;4:30-32 (in Russ.).]
- Румянцева О.А. Компрессионно-тонометрические методы исследования в офтальмологии: Дисс. ... к.м.н. 1977:105-108 [Rumyantseva O. A. Compression and tonometric methods of research in an ophthalmology. Dissertation for a degree of the candidate of medical sciences. 1977: 105-108 (in Russ.).]
- Косых Н.В., Логинов Н.Е., Хaproва Е.Г. Количественная оценка различных путей оттока внутриглазной жидкости в эксперименте. *Офтальмология на рубеже веков: Сб. науч. ст.* 2001:175-176 [Kosykh N.V., Loginov N.E., Haprova E.G. A quantitative assessment of various ways of intraocular liquid outflow in experiment. *Ophthalmology on a frontier of centuries.* 2001:175-176 (in Russ.).]
- Кулешова О.Н., Лазарева А.К., Айдагулова С.В., Диковская М.А., Ермакова О.В., Дулидова В.В., Глок М.А. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэкзофиалиевой глаукомой. *Бюллетень СО РАМН.* 2014;34(3):56-60 [Kuleshova O.N., Lazareva A.K., Aйдagulova S.V., Dikovskaya M.A., Ermakova O.V., Dulidova V.V., Glok M.A. Structural features of sclera connecting tissue in repeatedly operated patients with primary open angle pseudo-exfoliative glaucoma. *The Bulletin of the SO of Russian Academy of Medical Science.* 2014;34(3):56-60 (in Russ.).]
- Айдагулова С.В., Нурланбаева А.Е., Гусаревич А.А., Фурсова А.Ж., Гусаревич О.Г. Экспрессия CD34 и фибронектина в склеральных лоскутах пациентов с рефрактерным течением первичной открытоугольной глаукомы. *Фундаментальные исследования.* 2014;10:1675-1679 [Aydagulova S.V., Nurlanbayeva A.E., Gusarevich A.A., Fursova A.Zh., Gusarevich O.G. Expressiya of CD34 and fibronectin in the scleral flaps of patients with a refractory primary open-angle glaucoma. *Basic researches.* 2014;10:1675-1679 (in Russ.).]
- Wang H., Keiser J.A. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1998;83:11-21.
- Волкова Н.В., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Классификационные ультрабиомикроскопические критерии состоятельности путей оттока внутриглазной жидкости после футулизирующей антиглаукоматозной операции. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2016;6:32-38 [Volkova N.V., Malysheva Yu.V., Yuryeva T.N. Classification ultrabimicroscopic criteria of a consistence of intraocular liquid outflow ways after fistulizing antiglaucomatous operation. *The Bulletin of the east Siberian scientific center of the Siberian office of the Russian Academy of Medical Science* 2016;6:32-38 (in Russ.).]
- Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С., Коригодский А.Р. Новый биодеградируемый дренаж Глаутекс в хирургическом лечении глаукомы. *Глаукома.* 2012;4:55-59 [Slonimskiy A.Yu., Alekseev I.B., Long S.S., Korigodsky A.R. The new biodegraded drainage of Glauteks in surgical treatment of glaucoma. *Glaucoma.* 2012; 4:55-59 (in Russ.).]
- Авдеев Р.В., Захарова И.А., Черных Е.Н. Модификация глубокой склерэктомии в хирургии декомпенсированной глаукомы. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010;27(2):86-87 [Avdeev R.V., Zakharova I.A., Chernykh E.N. Deep sklerectomy modification in the surgery of decompensated glaucoma. *The Messenger of New medical technologies.* 2010;27(2):86-87 (in Russ.).]
- Киселева О.А., Бессмертный А.М., Клейман А.П. Литературный обзор: профилактика рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2014;7(4):88-92 [Kiseleva O.A., Bessmertnyy A.M., Kleiman A. P. Literary review: prevention of scarring in surgical treatment of glaucoma. *The Russian ophthalmologic Journal.* 2014;7(4):88-92 (in Russ.).]
- Прохоренко В.Н., Радайкина М.В. Роль ингибиторов ангиогенеза в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы. *Сборник трудов конференции «Аспирантские чтения – 2015».* 2015:98-100 [Prokhorenko V. N., Radaykin M. V. A role of angiogenesis inhibitors in surgical treatment of refractory glaucoma. *The Collection of works of the Postgraduate Readings – 2015 conference.* 2015:98-100 (in Russ.).]
- Forrester J.V., Wilkinson P.C. Inhibition of leukocyte locomotion by hyaluronic acid. *J. Cell Science.* 1981;48:315-331.
- Радаева И.Ф., Костина Г.А. Использование гиалуроновой кислоты при различных патологических состояниях. *Химический фармацевтический журн.* 1998;32:38-40 [Radayeva I. F., Kostina G. A. Use of hyaluronic acid in various pathological conditions. *Chemical pharmaceutical Journal.* 1998;32:38-40 (in Russ.).]
- Esson D.W., Neelakantan A., Iyer S.A., Blalock T.D. et al. Expression of connective tissue growth factor after glaucoma filtration surgery in a rabbit model. *Investigative ophthalmology and visual science.* 2004;45(2):485-491.
- Бакунина Н.А., Федоров А.А., Колесникова Л.Н. Способ уменьшения формирования рубцовой ткани после непроникающей глубокой склерэктомии. *Глаукома.* 2009;1:3-6 [Bakunina N.A., Fedorov A.A., Kolesnikova L.N. The method of reducing fibrous tissue formation after nonpenetrating deep sclerectomy. *Glaucoma.* 2009;1:3-6 (in Russ.).]
- Ивачев Е.А. Эффективность модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология.* 2015;12(1):57-62 [Ivachev E. A. Efficiency of the modified nonpenetrating deep sclerectomy in treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2015;12(1):57-62 (in Russ.).]
- Чеглаков В.Ю., Чеглаков Ю.А. Сравнение эффективности модификации непроникающей глубокой склерэктомии с имплантацией нового барьерного дренажа из гидрогеля у пациентов с рефрактерной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2011;3:40-45 [Cheglakov V.Yu., Cheglakov Yu.A. Comparison of efficiency of nonpenetrating deep sclerectomy modification with implantation of a new hydrogel barrier drainage in patients with refractory glaucoma. *The National Journal glaucoma.* 2011;3:40-45 (in Russ.).]

**Сведения об авторе:** Корчуганова Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1. **Контактная информация:** Корчуганова Елена Александровна, e-mail: korchuganovaelena@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 02.11.2017.

**About the author:** Elena A. Korchuganova – PhD, Research Officer. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Elena A. Korchuganova, e-mail: korchuganovaelena@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 02.11.2017.



# Консервативное лечение катаракты: миф или реальность

М.А. Захарова

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

## РЕЗЮМЕ

Численность пациентов с катарактой продолжает увеличиваться с увеличением продолжительности жизни. В силу своей большой распространенности и доминирующего положения среди причин устранимой слепоты и инвалидности по зрению катаракта рассматривается не только как одна из актуальных проблем офтальмологии, но и как важнейшая мировая медико-социальная проблема. Хирургический метод в настоящее время остается единственным доказанным эффективным способом лечения катаракты, однако потребность в оперативном лечении покрывается всего на одну четверть. Снижение зрительных функций у пациентов с катарактой, вынужденных длительно ожидать хирургического лечения, зачастую ограничивает их повседневную деятельность. Поэтому поиски альтернативных способов лечения катаракты продолжают. В настоящее время для этой цели предложено множество препаратов, которые содержат пиреноксин, цитохром С, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, токоферол и многие другие компоненты. В обзоре рассмотрены результаты клинических исследований в области лекарственной терапии катаракты. Представлены последние разработки в этом направлении.

**Ключевые слова:** катаракта, консервативное лечение, клинические исследования, антикатарактальные препараты, пиреноксин.

**Для цитирования:** Захарова М.А. Консервативное лечение катаракты: миф или реальность // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 231–234.

## ABSTRACT

Conservative treatment of cataract: a myth or reality

Zakharova M.A.

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

The number of patients with cataracts continues to grow with an increase in life expectancy. Due to its high prevalence and domination among the causes of removable blindness and visual disability, cataracts are considered not only as one of the topical problems of ophthalmology, but also as the most important global medical and social problem. The surgical method is currently the only proven effective method of treatment. However, the need for surgical treatment is covered by only one-fourth. Reducing visual function in patients with cataracts, who have to wait for surgical treatment for a long time, often limits their daily activities. Therefore, the search for alternative ways of cataract treatment continues. Today there are many drugs used for this purpose, which contain pyreneoxin, cytochrome C, B vitamins, ascorbic acid, tocopherol and many other components. The review considers the results of clinical studies of cataract drug therapy. The latest developments in this direction are highlighted.

**Key words:** cataract, conservative treatment, clinical studies, anti-cataract drugs, pirenexine.

**For citation:** Zakharova M.A. Conservative treatment of cataract: a myth or reality // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 231–234.

## Введение

Катаракта – заболевание глаза, основной признак которого – различной степени выраженности стойкие помутнения вещества или капсулы хрусталика, сопровождающиеся снижением остроты зрения [1]. В структуре слепоты и слабовидения катаракта занимает одну из лидирующих позиций [2]. Катарактой страдают более 22 млн лиц старше 50 лет во всем мире. Прогнозируемая численность пациентов с данной патологией к 2020 г. составит до 40 млн человек, при этом рост заболеваемости катарактой отмечен практически во всех странах мира [3, 4]. На сегодняшний день в нашей стране катаракта остается главной причиной фактической слепоты, количество неоперированных случаев в 2–2,5 раза больше, чем оперированных [5]. В силу своей большой распространенности и доминирующего положения среди причин устранимой слепоты и инвалидности по зрению катаракта рассматривается не только как одна из актуальных проблем офтальмологии, но и как важнейшая мировая медико-социальная проблема.

## Медикаментозная терапия

В настоящее время единственным доказанным эффективным методом лечения катаракты является хирургический, однако потребность в оперативном лечении покрывается всего на одну четверть, в результате чего пациенты вынуждены длительно ждать операции [6]. Очевидно, что снижение зрительных функций у пациентов с катарактой приводит к ограничению их повседневной деятельности и независимости, снижает все виды активности. Это существенно сказывается на качестве жизни пациента [7, 8].

Данные обстоятельства закономерно стимулируют поиск новых методов медикаментозной профилактики прогрессирования возрастной катаракты. В настоящее время для этой цели предложено множество препаратов, которые содержат пиреноксин, азапентацен, цитохром С, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, токоферол и многие другие компоненты.

**Пиреноксин** – вещество, которое способно конкурентно ингибировать действие хиноновых веществ, продуци-

руемых в результате аномального метаболизма ароматических аминокислот, стимулирующих превращение водорастворимого белка в хрусталике в нерастворимый, в результате чего вещество хрусталика мутнеет. Предполагается, что пиреноксин, ингибируя действие хиноновых веществ, предотвращает развитие катаракты [9]. Пиреноксин был впервые зарегистрирован в Японии в 1958 г. для предотвращения развития катаракты, и он по-прежнему широко используется [10, 11]. Эффективность чистого пиреносина и в составе глазных капель Каталин (производитель «Сэндзю Фармацевтикал Ко. Лтд.», Япония) была исследована *in vitro* и *in vivo* на крысах. Данное исследование показало, что пиреноксин как в чистом виде, так и в составе Каталина способен защитить от прогрессирования помутнений в хрусталике, однако его эффективность зависит от дозировки и типа катаракты [12]. Несколько клинических исследований было посвящено антикатарактальному действию пиреносина. В частности, определялось достоверное снижение денситометрических показателей оптической плотности в передних и задних кортикальных слоях, в задней капсуле хрусталика по сравнению с таковыми в группе контроля. Эффект препарата отмечался уже через 3 мес. после начала применения и сохранялся до 1 года [13]. В одной из работ отмечена высокая терапевтическая эффективность пиреносина у пациентов со старческой катарактой, что было показано при сравнительном изучении с помощью объективных методов исследования на основе денситометрических измерений прозрачности хрусталика на анализаторе переднего отрезка глаза [14]. Представлена работа, в которой исследуют эффект пиреносина в отношении пресбиопии. В ней было показано, что применение пиреносина статистически достоверно уменьшает уплотнение хрусталика [15].

**Азапентацен** (дегидроазапентацен или азапентацен полисульфат) предохраняет сульфгидрильные группы хрусталика от окисления и способствует рассасыванию непрозрачных белков хрусталика глаза, активизируя протеолитические ферменты, содержащиеся в водянистой влаге передней камеры. В исследовании продолжительностью 5 лет было показано, что систематическое применение препарата предотвращает развитие ранней старческой катаракты и отчетливо замедляет прогресс заболевания в группе пациентов без факторов риска [16, 17]. С сентября 2016 г. азапентацен не присутствует на рынке РФ.

**Цитохром С** – высокомолекулярное железосодержащее соединение, действующее как мощный антиоксидант. Было изучено его положительное антиоксидантное действие на перекисное окисление липидов в сыворотке крови крыс [18]. Высокая антикатарактальная эффективность препарата также была продемонстрирована в клинических исследованиях [19]. Препарат получают из сердец крупного рогатого скота, лошадей и свиней, поэтому при закапывании капель существует риск развития местных аллергических реакций.

**N-ацетилкарнозин** (NAC) является производным карнозина и естественным физиологическим протективным дипептидом, синтезируемым в организме, особенно эффективен в отношении перекисного окисления липидов. В плацебо-контролируемом исследовании определили, что через 6 мес. лечения в 96% случаев прогрессирования помутнений в хрусталике не обнаружено. Следующее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование показало улучшение остроты

зрения и отсутствие прогрессирования катаракты на основании объективной оценки плотности хрусталика [20, 21]. Данные экспериментального исследования на крысах, которым закапывали N-ацетилкарнозин, демонстрируют, что препарат потенциально способен существенно улучшить зрение и уменьшить помутнения в хрусталике [22].

**Нестероидные противовоспалительные препараты.** В 1983 г. Silverstrini et al. продемонстрировали защитный эффект препарата Bendazac против денатурации белков хрусталика как *in vitro*, так и *in vivo* [23]. Это послужило поводом для проведения множества исследований, которые были направлены на изучение эффективности антикатарактального действия препарата [24, 25]. Было показано, что препарат ингибирует адгезию эпителиальных клеток хрусталика к интраокулярным линзам из полиметилметакрилата [26].

**Витамины.** Содержание витамина С, или аскорбата, в хрусталике и влаге передней камеры в несколько раз превышает его содержание в плазме крови. Аскорбиновая кислота, как полагают, защищает от окислительного стресса в хрусталике, предотвращает агрегацию кристаллина путем ингибирования дисульфидных связей. Защитная роль аскорбата была продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* на крысах, в диету которых был добавлен 1% аскорбат [27, 28]. Витамин Е, или бета-токоферол, способен инaktivировать свободные радикалы непосредственно в гидрофобном слое мембран и таким образом предотвращает развитие цепи перекисного окисления. В исследовании *in vitro* было показано, что токоферол уменьшает повреждение хрусталика. В дальнейшем эти результаты были подтверждены клиническими исследованиями, в которых применение аскорбата и токоферола снижало риск развития катаракты [29, 30]. С другой стороны, концентрация этих витаминов в плазме крови слабо коррелировала с развитием катаракты [31]. Группой авторов был выполнен ряд экспериментальных работ, в которых было установлено, что флавоноиды, каротиноиды и витамин Е существенно повышают устойчивость хрусталика к длительному воздействию катарактогенного фактора и замедляют развитие первичных помутнений в нем [32–35]. С целью изучения потенциального эффекта пероральных антиоксидантов для профилактики катаракты было проведено несколько проспективных рандомизированных масштабных клинических исследований. В многоцентровое двойное слепое клиническое исследование Age-Related Eye Disease Study (AREDS) включили 4629 участников в возрасте от 55 до 80 лет. Они были рандомизированы на группы, которые ежедневно принимали таблетки, содержащие антиоксиданты (витамин С, 500 мг; витамин Е, 400 МЕ; бета-каротин, 15 мг), или их не получали. Средний срок наблюдения составил 6,3 года. По результатам исследования не было обнаружено статистически значимого действия антиоксидантов на развитие и прогрессирование возрастной катаракты [36]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании The Roche European American Cataract Trial (REACT) также контролировали прогрессирование катаракты на фоне применения пероральных антиоксидантов (бета-каротин, 18 мг/сут; витамин С, 750 мг/сут; витамин Е, 600 мг/сут). В целом был обнаружен положительный эффект лечения, особенно у пациентов в США с небольшим замедлением прогрессирования возрастной катаракты в течение 3-летнего срока наблюдения [37]. Крупное исследование было выполнено с участием 1193 пациентов, которые получали либо 500 МЕ нату-

ТАБЛЕТКИ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

# КАТАЛИН®

ПИРЕНОКСИН



РУ № П Н012592/01

Код АТХ S01XA

**СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ**

**ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА КАТАЛИН®  
ОТМЕЧАЕТСЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА  
ПОСЛЕ НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ\***

## **ПРОЗРАЧНОСТЬ В ДЕЙСТВИИ**

\*- Эффективность глазных капель Каталин у пациентов с возрастной катарактой. Г.С. Полунин, И.А. Макаров, И.А. Бубнова, Вестник офтальмологии, том 126 (№1), стр. 36-39, 2010

**SENJU**

ПРОИЗВОДСТВО  
SENJU PHARMACEUTICAL CJ., LTD.  
СЭНДЗЮ ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД  
ЯПОНИЯ



ДИСТРИБЬЮЦИЯ  
ПАО «Фармсинтез»  
8 812 329 80 80  
info@pharmsynthes.com



рального витамина Е в соевом масле, инкапсулированном в желатин, либо плацебо. Исследование показало, что витамин Е не препятствовал развитию или прогрессированию катаракты в течение 4 лет наблюдения [38].

### Заключение

Большинство исследований, проведенных в рамках консервативного лечения катаракты, имеют значительные ограничения: небольшое число участников, непродолжительность наблюдения, отсутствие единой унифицированной методологии. Некоторые выводы были сделаны на основании субъективных критериев. Кроме того, часть исследований была проведена в 1980–1990-х гг., когда отсутствовали современные приборы и методики, позволяющие на высоком диагностическом уровне оценить состояние хрусталика.

Нехирургический (медикаментозный) способ лечения катаракты в настоящее время сохраняет свою актуальность. Однако разработка антикатарактальных препаратов и оценка их эффективности с позиций доказательной медицины остаются весьма сложными задачами, потому что катаракта является многофакторным и медленно прогрессирующим заболеванием. Для разработки эффективного препарата необходимо точное понимание механизма формирования различных типов катаракты. Клинические исследования любого лекарственного средства должны быть долгосрочными и требуют большого количества участников. Необходимы надежные и единые критерии отбора, а также последовательные подходы к сбору и интерпретации данных. Безусловно, такие крупномасштабные исследования требуют значительного финансирования. Однако до тех пор, пока не будет проведено надлежащее исследование успешного антикатарактального препарата, его эффективность по сравнению с эффективностью хирургического лечения будет неизвестна.

### Литература/References

1. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 944 с. [Ophthalmology: national guidelines. Ed. by S.E. Avetisov, E.A. Egorov, L.K. Moshetova et al. M.: GEOTAR-Media, 2008. 944 p. (in Russ.).]
2. Brian G., Taylor H. Cataract blindness – challenges for the 21 century. Bulletin of the World Health Organization. 2001;79:249-256.
3. World Health Organization Study Group On The Prevention Of Blindness The prevention of blindness – report of a WHO Study Group. Technical report series. № 518, Geneva. 2012, W.H.O. www.who.int/trs/WHOTRS 518. Pdf.
4. Ophthalmic situation analysis results in Republic of Yemen. Ministry of Public Health & Population National Programmed For Prevention of Blindness; ed. M.A. Bamashmus, A.O. Al-Barrag, S. A. Al-Akily / Taiba Charity Charity Corporation Al-Nibras Health Society, May, 2005. 143 p.
5. Бранчевский С.Л., Малиюгин Б.Э. Распространенность нарушения зрения вследствие катаракты по данным исследования РААВ в Самаре. Офтальмохирургия. 2013;3:82-85 [Branchevskiy S.L., Malyugin B.E. Incidence of visual impairment due to cataract according to the RAAB study in Samara. Ophthalmosurgery. 2013;3:82-85 (in Russ.).]
6. Малиюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. 2014;2:80-88 [Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction on a modern stage of development of ophthalmic surgery. Journal of Ophthalmology. 2014;2:80-88 (in Russ.).]
7. Lundstrom M., Fregell G., Sjoblom A. Vision related daily life problems in patients waiting for a cataract extraction. Br. J. Ophthalmol. 1994;78:608-611.
8. Klein B.E., Klein R., Knudtson M.D. Lens opacities associated with performance-based and self-assessed visual functions. Ophthalmology. 2006;113:1257-1263.
9. Liao J.H., Chen C.S., Hu C.C. et al. Dipitic complexation of selenite anions or calcium cations by pirenixine: an implication for anti-cataractogenesis. Inorg Chem. 2011;50(1):365-377.
10. Kocieczki J., Zalecki K., Wasiewicz-Rager J., Pecold K. Evaluation of effectiveness of Catalin eyedrops in patients with presenile and senile cataract. Polish. Klin Oczna. 2004;106:778-782.

11. Bulakh P.M., Chandorkar A.G., Balsara J.J. et al. Effect of 'catalin' an anticataract agent on alloxan induced hyperglycaemia and diabetic cataract in rats. Indian J Ophthalmol. 1980;28:1-3.
12. Chao-Chien H., Jahn-Haur L., Kuang-Yang H. et al. Role of pirenixine in the effects of catalin on in vitro ultraviolet-induced lens protein turbidity and selenite-induced cataractogenesis in vivo. Molecular Vision. 2011;17:1862-1870.
13. Полунин Г.С., Макаров И.А., Бубнова И.А. Изучение терапевтической эффективности Каталина при возрастной катаракте. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2012;13(3):110-113 [Polunin G.S., Makarov I.A., Bubnova I.A. A study of the therapeutic efficacy of Catalin in age-related cataracts.// RMJ. Clinical ophthalmology. 2012;13 (3):110-113 (in Russ.)]
14. Kocieczki J., Zalecki K., Wasiewicz-Rager J., Pecold K. Evaluation of effectiveness of catalin eyedrop in patients with presenile and senile cataract. Klinika Oczna. 2004;106(6):778-782.
15. Tsuneyoshi Y., Higuchi A., Negishi K., Tsubota K. Suppression of presbyopia progression with pirenixine eye drops: experiments on rats and non-blinded, randomized clinical trial of efficacy. Sci Rep. 2017 Jul 28;7(1):6819.
16. Stankiewicz A., Poppe E., Stasiewicz B., Gołebowska-Hryciukowa A. Evaluation of the effectiveness of Quinax in the prevention of the development of senile cataract. Klin Oczna. 1990;92(3-4):52-54.
17. Popa D.P., Vasinda D. Treatment of cataract with Quinax. Rev Chir Oncol Radiol O R L. Oftalmol Stomatol Ser Oftalmol. 1988;32(4):273-278.
18. Chasovnikova L.V., Formazyuk V.E., Sergienko V.I. et al. The antioxidative properties of carnosine and other drugs. Biochem Int. 1990; 20(6):1097-10103.
19. Лумпова Т.Н. Применение глазных капель Oftan Катахром для лечения осложненной катаракты при глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2007;4:167-168 [Lumpova T.N. Usage of Oftan Catahrom eye drops in the treatment of glaucoma // RMJ Clinical Ophthalmology. 2007;4:167-168 (in Russ.).]
20. Babizhayev M.A., Deyev A.I., Yermakova V.N. et al. Lipid peroxidation and cataracts: N-acetylcarnosine as a therapeutic tool to manage aged-related cataracts in human and in canine eyes. Drugs R D. 2004;5:125-139.
21. Babizhayev M.A., Deyev A.I., Yermakova V.N. et al. Efficacy of N-acetylcarnosine in the treatment of cataracts. Drugs R D. 2002; 3: 87-103.
22. Maddirala Y., Tobwala S., Karacal H., Ercal N. Prevention and reversal of selenite-induced cataracts by N-acetylcysteine amide in Wistar rats. BMC Ophthalmol. 2017;17(1):54.
23. Silvestrini B., Catanese B., Barillari G. et al. Basic data supporting the use of the 1-lysine salt of bendazac in cataract. Int J Tissue React. 1983;5:217-225.
24. Pandolfo L., Livrea M.A., Bono A. Effects of bendazac 1-lysine salt on X-rayinduced cataract in the rabbit lens. Exp Eye Res. 1986;42:167-175.
25. Guglielmotti A., Capezzone De Joannon A., Cazzolla N. et al. Radical scavenger activity of bendazac, an anticataract nonsteroidal anti-inflammatory agent. Pharmacol Res. 1995;32: 369-373.
26. Soldo L., Ruggieri A., Milanese C. et al. Bendazac lysine inhibition of human lens epithelial cell adhesion to polymethylmethacrylate intraocular lenses. Ophthalmic Res. 2004;36:145-150.
27. Varma S.D., Richards R.D. Ascorbic acid and the eye lens. Ophthalmic Res 1988;20:164-173.
28. Linklater H.A., Dzialoszynski T., McLeod H.L. et al. Modelling cortical cataractogenesis. XI. Vitamin C reduces gamma-crystallin leakage from lenses in diabetic rats. Exp Eye Res. 1990; 51: 241-247.
29. Varma S.D., Beachy N.A., Richards R.D. Photoperoxidation of lens lipids: prevention by vitamin E. Photochem Photobiol. 1982; 36: 623-626.
30. Seddon J.M., Christen W.G., Manson J.E. et al. The use of vitamin supplements and the risk of cataract among US male physicians. Am J Public Health. 1994;84:788-792.
31. Jacques P.F., Hartz S.C., Chylack L.T. Jr. et al. Nutritional status in persons with and without senile cataract: blood vitamin and mineral levels. Am J Clin Nutr. 1988;48:152-158.
32. Леус Н.Ф., Гиржева А.В., Журавков Ю.А. Влияние биофлавоноидов (кверцетина и рутина) на развитие патологических изменений в хрусталике при моделировании возрастной катаракты. Офтальмол. журн. 2010; 6:60-65 [Leus N.F., Girzheva A.V., Zhuravkov Yu.A. Influence of bioflavonoid (quercetin and rutin) on the development of pathological changes in the lens in modeling the age-related cataract. Journal of Ophthalmology. 2010; 6:60-65 (in Russ.).]
33. Леус Н.Ф., Будаева Н., Пархоменко Т.В. Влияние каротиноидов на стабильность антиоксидантных ферментов и биологические свойства хрусталиковых компонентов при воздействии световой энергии. Офтальмол. журн. 2012;2:54-57 [Leus N.F., Budaya N., Parkhomenko T.V. Influence of carotenoids on the stability of antioxidant enzymes and biophysical properties of lens components in light energy exposing. Journal of Ophthalmology. 2012;2:54-57(in Russ.).]
34. Леус Н.Ф., Будаева Н. Эффективность антикатарактогенного действия каротиноидов (лютеина и зеаксантина) при развитии экспериментальной катаракты. Офтальмол. журн. 2012;3:64-67 [Leus N.F., Budaya N. Efficacy of anticataract action of carotenoids (lutein and zeaxanthin) in the development of experimental cataract. Journal of Ophthalmology. 2012;3:64-67 (in Russ.).]
35. Леус Н.Ф., Коломийчук С.Г., Будаева Н. и др. Биохимические механизмы антикатарактогенного действия препаратов с антиоксидантными свойствами. Офтальмол. журн. 2013;4:72-80 [Leus N.F., Kolomyichuk S.G., Budaya N. et al. Biochemical mechanisms of anticataractogenic action of the drugs with antioxidant properties. Journal of Ophthalmology. 2013;4:72-80 (in Russ.).]
36. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta-carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report, 9. Arch Ophthalmol. 2001;119:1439-1452.
37. Chylack L.T. Jr., Brown N.P., Bron A. et al. The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract. Ophthalmic Epidemiol. 2002;9: 49-80.
38. McNeil J.J., Robman L., Tikellis G. et al. Vitamin E supplementation and cataract: randomized controlled trial. Ophthalmology. 2004;111:75-84.

**Сведения об авторе:** Захарова Мария Андреевна – к.м.н., научный сотрудник. ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». 127486, Российская Федерация, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А. **Контактная информация:** Захарова Мария Андреевна, e-mail: [ophthalmus@mail.ru](mailto:ophthalmus@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 19.09.2017.

**About the author:** Maria A. Zakharova – PhD, Research Officer. S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution. 59A, Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russian Federation. **Contact information:** Maria A. Zakharova, e-mail: [ophthalmus@mail.ru](mailto:ophthalmus@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 19.09.2017.

# Патогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации

Е.А. Егоров

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

## РЕЗЮМЕ

До сих пор нет однозначного мнения о причине развития возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Предрасположенность к ней обусловлена совокупностью факторов риска, основными из которых являются окислительный стресс в результате воздействия света, гиперхолестеринемия, курение, атеросклероз и особенности диеты. Существует естественный барьер глаза, который помогает предупредить повреждение сетчатки, а особенно ее макулярную область. В него включают оптические фильтры глаза, роговицу и хрусталик, некоторые ферменты и оксикаротиноиды лютеин и зеаксантин. Последние составляют макулярный пигмент и определяют его плотность. Фотоповреждение и окислительный стресс в сочетании с недостатком поступления необходимых оксикаротиноидов приводят к повреждению фоторецепторов, истончению слоя макулярного пигмента и увеличению вероятности развития далеко зашедших стадий ВМД и ее осложнений. Проведены масштабные клинические исследования с целью оценить влияние приема высоких доз антиоксидантов на снижение риска прогрессирования ВМД. В статье обсуждаются результаты исследований и особенности состава продуктов для поддержания нормального уровня оксикаротиноидов в составе макулярного пигмента.

**Ключевые слова:** ВМД, макулярный пигмент, антиоксиданты, лютеин, зеаксантин.

**Для цитирования:** Егоров Е.А. Патогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 235–238.

## ABSTRACT

Pathogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration

Egorov E.A.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Until now, there is no definite opinion concerning the cause of the development of age-related macular degeneration (AMD). The liability to this disease is determined by a combination of risk factors, including oxidative stress, as a result of exposure to light, hypercholesterolemia, smoking, atherosclerosis and dietary characteristics. There is a natural barrier of the eye, which helps to prevent damage to the retina, especially its macular area. It includes optical eye filters, cornea and lens, some enzymes and oxycarotenoids: lutein and zeaxanthin. The latter make up the macular pigment and determine its density. Photodamage and oxidative stress in combination with a lack of the necessary oxycarotenoids lead to the damage of the photoreceptors, thinning of the macular pigment layer and increase the probability of development of advanced stages of AMD and its complications. A large-scale clinical study was conducted to assess the effect of high-dose antioxidants on reducing the risk of AMD progression. The article discusses the results of studies and the peculiarities of the composition of products for maintaining the normal level of oxycarotenoids in the composition of the macular pigment.

**Key words:** AMD, macular pigment, antioxidants, lutein, zeaxanthin.

**For citation:** Egorov E.A. Pathogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 235–238.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – социально-значимое заболевание. По данным ВОЗ, ВМД является основной причиной потери зрения в экономически развитых странах [1, 2]. С возрастом увеличивается процент лиц, у которых есть проявления ВМД. В России распространенность заболевания составляет более 15 человек на 1000 населения [3, 4]. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные в трудоспособном возрасте составляют более 20% [5, 6].

В исследованиях последних лет определенную роль в развитии ВМД отдают наследственности. Предполагается возможное влияние на развитие заболевания полиморфизма фактора комплемента H (CFH) Y402H, а также мутаций генов [7–10]. Установлено, что риск ВМД возрастает до 24% при наличии заболевания у родственников первой степени [11].

Начальная, или «сухая», форма ВМД характеризуется наличием прогрессирующей атрофии пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), хориокапиллярного слоя в макулярной зоне и наличием друз. ПЭС – полифункциональная система, которая отвечает за формирование гематоретинального барьера, накопление витамина А, фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов, поглощение света, синтез биоактивных веществ, антиоксидантную защиту [12, 13]. Друзы представляют собой внеклеточные включения между мембраной Бруха и базальной мембраной ПЭС. Эти включения негативно влияют на доставку питательных веществ от хориокапиллярного слоя к ПЭС, что приводит к гипоксии и нарушению функций ПЭС и хориокапилляров. Гипоксия, в свою очередь, выступает в качестве пускового механизма экспрессии факторов роста и процесса неоваскуляризации, т. е. прогрессирования ВМД. Существует сложная структура клеточной защиты от фотоповрежде-

ния и окислительного стресса. Фототоксичными для сетчатки являются коротковолновая часть спектра видимого света, инфракрасные и ультрафиолетовые лучи.

Основная часть световой энергии поглощается хрусталиком и меланином ПЭС. Особую роль отводят каротиноидам, входящим в систему защиты от фотоповреждения и окислительного стресса. **Каротиноиды лютеин и зеаксантин** являются составляющими макулярного пигмента. Он обладает функциями фильтра, через который должны пройти лучи света, прежде чем ими активируются наружные сегменты фоторецепторов. Лютеин и зеаксантин поглощают свет голубой части спектра и нейтрализуют синглетный кислород. Они также способствуют увеличению контрастной чувствительности и снижению аберраций на сетчатке. Лютеин и зеаксантин не синтезируются в организме и поступают только с пищей. Именно от содержания лютеина и зеаксантина зависят плотность макулярного пигмента и его защитные функции [14, 15].

В ряде исследований уменьшение оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) рассматривается как показатель увеличения риска развития ВМД [16, 17]. Было установлено, что уровень лютеина и зеаксантина при ВМД примерно на 30% ниже, чем у здоровых лиц, а регулярный прием каротиноидов коррелирует с ростом ОПМП [17]. Наблюдалось увеличение плотности ОПМП на 50% через 14 нед. регулярного приема каротиноидов (10,8 мг лютеина, 0,3 мг зеаксантина) [18]. В исследовании LUNA (2007) было показано, что добавление к рациону 12 мг лютеина и 1 мг зеаксантина в сочетании с витаминами С, Е, цинком и селеном приводит к значительному повышению оптической плотности макулярного пигмента в радиусе 0,5 мм от центра сетчатки у большинства людей, включая больных с ВМД. Начало увеличения плотности ОПМП происходит через 2 мес. от начала приема указанных выше антиоксидантов, курсовой прием более 4 мес. способствует значительному увеличению ОПМП, постепенное снижение уровня ОПМП наблюдается в течение 6 мес. после их отмены [19].

Результаты исследования LAST показали, что при ежедневном приеме 10 мг лютеина в течение 12 мес. ОПМП линейно увеличивается, а острота зрения возрастает на 5,4 буквы по шкале ETDRS [20].

По результатам исследования CARMA были установлены достоверное улучшение контрастной чувствительности через 36 мес. после начала приема лютеина (6 мг) и зеаксантина (0,3 мг) в комбинации с антиоксидантами (витамины С, Е и цинк), а также тенденция к улучшению показателей остроты зрения и состояния сетчатки при более высоких концентрациях лютеина в сыворотке крови [21]. В исследовании LUTEGA было отмечено повышение плотности макулярного пигмента, которое коррелировало с увеличением концентрации лютеина в плазме крови при его назначении в виде пищевых добавок, содержащих 10 мг лютеина и 1 мг зеаксантина в сочетании с антиоксидантами [22]. Роль лютеина и зеаксантина, омега-3-жирных кислот в предупреждении ВМД у пациентов группы риска в сравнении с контрольной группой с аналогичной предрасположенностью к развитию заболевания, но не принимавших микроэлементы с антиоксидантным действием, была доказана в исследовании Rotterdam Study [23].

Данные отечественных исследователей также указывают на положительное влияние приема лютеинсодержащих продуктов на состояние фоторецепторного аппарата сетчатки, ее функции и возможности профилактики раз-

вития поздних проявлений ВМД [24–28]. Кроме лютеина и зеаксантина рядом исследователей подчеркивалась роль других витаминов и микроэлементов с антиоксидантным действием (селен, витамины С, Е, цинк, медь) в поддержании функций сетчатки.

**Селен** предохраняет от повреждений нуклеиновые кислоты и обладает синергизмом с витаминами Е и С, предупреждая процессы клеточного окисления. Исследования подтвердили необходимость присутствия селена для нормального состояния сосудистой стенки сетчатки и его роль в предупреждении токсического повреждения клеточных мембран [29–31].

**Витамин С** является антиоксидантом, который защищает сетчатку от действия яркого света и способствует сохранению родопсина в палочках. Витамин С инактивирует свободные радикалы, препятствуя таким образом гликозилированию протеинов и уменьшает проницаемость и ломкость капилляров.

**Витамин Е** (альфа-токоферол) тормозит развитие свободнорадикальных реакций, предупреждает образование перекисей, повреждающих клеточные и субклеточные мембраны [32].

Альфа-токоферол в значительном количестве представлен в сетчатке человека (наружные сегменты фоторецепторов) и ретинальном пигментном эпителии, где концентрация витамина Е напрямую зависит от его поступления с пищей. R. Van Leeuwen et al. в 2005 г. показали обратную корреляцию между увеличением употребления витамина Е и цинка (13 и 9 мг соответственно) и степенью развития ВМД сетчатки, различных ее форм [33].

**Цинк** регулирует реакции зрительного цикла, участвуя в фосфорилировании родопсина, в ретинальной синаптической передаче, модифицирует плазматическую мембрану фоторецепторов посредством участия в конформационных изменениях мембранных белков, обладает антиоксидантными свойствами в отношении клеток сетчатки. D.J. Tate et al. установили, что цинк обладает защитными антиоксидантными свойствами в культуре клеток ПЭ, предотвращая окислительное повреждение пигментного эпителия [34].

Влияние, оказываемое цинком на сетчатку и ретинальный пигментный эпителий, объясняет целесообразность его дополнительного применения у пациентов, страдающих ВМД.

**Медь** обладает антиоксидантными свойствами в составе фермента супероксиддисмутазы, являющегося звеном естественной антиоксидантной защиты. В нормальных условиях супероксиддисмутазы поддерживает стационарную концентрацию супероксидных радикалов на определенном уровне, защищая тем самым клеточные структуры от повреждающего действия кислородных радикалов. Дефицит меди в организме ведет к снижению активности супероксиддисмутазы. Добавление меди в пищу важно для поддержания активности этого фермента с антиоксидантным действием [35, 36].

Несколько масштабных мультицентровых исследований подтверждают связь между содержанием антиоксидантов в клетках сетчатки и риском развития ВМД.

Группа исследователей POLA установила, что высокие плазменные концентрации лютеина и зеаксантина ассоциируются с более низким уровнем развития ВМД [37].

Исследование AREDS (Age Related Eye Disease Study) проводилось в период с 1992 г. по 2005 г. в 11 клиниче-



ских центрах США с целью оценки влияния высоких доз витаминов С и Е, микроэлементов цинка и меди, а также бета-каротина на прогрессирование ВМД и остроту зрения. Участвовали 4757 пациентов 55–80 лет, которые вошли в 4 группы назначений: антиоксиданты, оксид цинка и оксид меди, антиоксиданты + оксид цинка и оксид меди и плацебо. Было доказано, что прием пациентами формулы AREDS в течение 10 лет (витамин С (500 мг), витамин Е (400 МЕ/268 мг), бета-каротин (15 мг), 80 мг оксида цинка, 2 мг оксида меди) характеризовался 25% снижением частоты развития поздней стадии ВМД и снижением риска потери остроты зрения на 3 и более строчек на 19% [38].

В связи с тем, что после анализа результатов AREDS обнаружилась корреляция между увеличением риска развития рака легких у курильщиков и бывших курильщиков и назначением бета-каротина в составе формулы AREDS, а также тем, что прием цинка в дозе 80 мг способствовал росту числа госпитализаций пациентов с заболеваниями органов мочеполовой системы, был спланирован и проведен второй этап исследования. Одной из целей AREDS 2 (2006–2012 гг.) было оценить возможные преимущества замены бета-каротина на лютеин/зеаксантин и снижения дозировки цинка до 25 мг. Такая дозировка не приводит к снижению уровня абсорбции цинка и является минимальной эффективной. Также задачей AREDS 2 было изучение влияния комбинации лютеин/зеаксантин в сочетании с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 ПНЖК) на прогрессирование поздних стадий ВМД. Исследование проходило в 82 клинических центрах с включением 4203 пациентов с имеющимся риском прогрессирования или развития поздней стадии ВМД. При назначении омега-3 ПНЖК профилактический эффект при ВМД не зафиксирован. Прием лютеина/зеаксантина приводил к снижению риска неоваскуляризации на 11% и развития поздних стадий ВМД на 10%. При замене бета-каротина в формуле AREDS на лютеин + зеаксантин наблюдалось дополнительное снижение риска развития поздних стадий ВМД с 34 до 30% в сравнении с результатами AREDS [39].

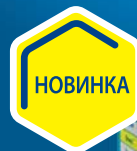
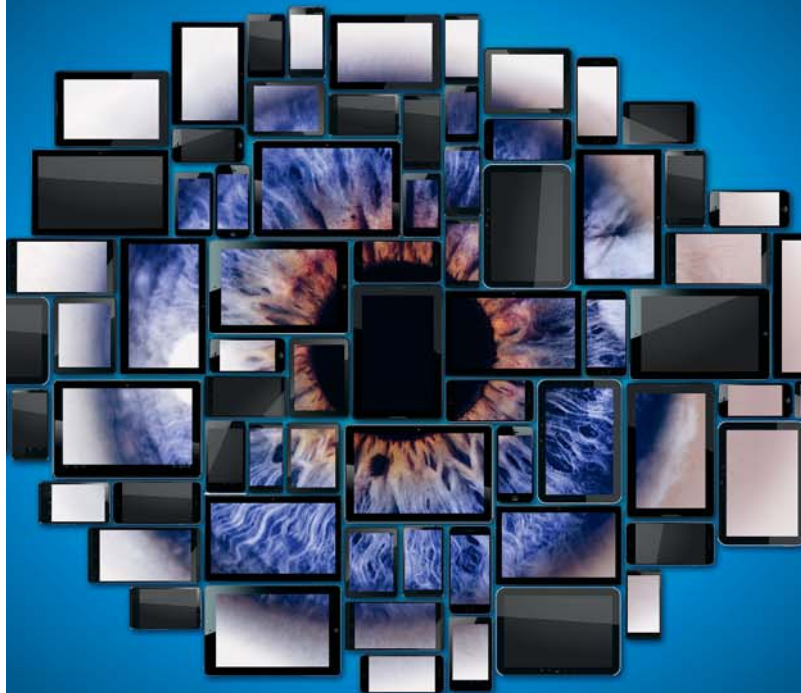
Усовершенствованная формула AREDS 2 включала в себя витамин С 500 мг, витамин Е 400 МЕ (268 мг), лютеин 10 мг, зеаксантин 2 мг, оксид цинка 25 мг и оксид меди 2 мг. На основании полученных данных формула AREDS 2 с лютеином и зеаксантином была рекомендована к назначению при промежуточной стадии ВМД или любой стадии заболевания на лучшем глазу при наличии далеко зашедшей ВМД на парном глазу.

Состав продукта Ретинорм был разработан с учетом данных AREDS и AREDS 2. В состав Ретинорма входят в оптимальных дозировках все компоненты формулы AREDS 2: 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. Доза витамина Е была уменьшена с 268 до 150 мг по сравнению с формулой AREDS 2 с учетом Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований, утвержденных решением Комиссии Таможенного союза. Для компенсации уменьшения дозировки витамина Е в состав Ретинорма был включен селен, т. к. он обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

В настоящий момент на российском рынке Ретинорм занимает важное место среди аналогичных продуктов,

# 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**

включающих каротиноиды, т. к. его состав максимально приближен к усовершенствованной формуле AREDS 2 с дополнительным усилением его антиоксидантных свойств за счет включения в его состав селена.

Прогрессирование ВМД приводит к возникновению тяжелых осложнений и часто к потере зрения. Начинать лечение рекомендуется на самых ранних стадиях обнаружения проявлений заболевания. Назначение комплексной терапии с учетом данных последних отечественных и зарубежных исследований позволяет отсрочить наступление тяжелых последствий ВМД.

### Литература/References

1. URL: <http://www.who.int/blindness/causes/en>.
2. Global data on visual impairments 2010. URL: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>.
3. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008:944 с. [Ophthalmology: National Guidelines/ under the editorship of S.Ae. Avetisov, E.A. Egorov, L.K. Moshetova, V.V. Neroyev, Tahchidi H.P. M.: GEOTAR-Media, 2008:944 p. (in Russ.)].
4. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Современные методы диагностики «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2010;3(2):41-47 [Astakhov Yu.S., Lisochkina A.B., Nechiporenko P.A. Ophthalmologic News. 2010; 3(2):41-47 (in Russ.)].
5. Измайлов А.С. Лечение «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;1:56-60 [Izmailov A.S. Treatment of the dry type of macular degeneration. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2017; 1:56-60 (in Russ.)].
6. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2007;8(3):125-128 [Ermakova N.A., Rabdanova O.Ts. Main etiological factors and mechanisms of age-related macular degeneration. Clinical Ophthalmology. 2007;8(3):125-128 (in Russ.)].
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Seddon J.M., Ajani U.A., Mitchell B.D. Familial aggregation of age-related maculopathy. Am. J. Ophthalmol. 1997;123(2):199-206.
12. Журавлева Л.В., Бойко Э.В., Чурилова И.В. и др. Динамика показателей про- и антиоксидантного статуса у больных с возрастной макулодистрофией при использовании препарата Рексод: Сб. науч. тр. VI Всероссийск. школы офтальмол. М., 2007. С. 275-283 [Zhuravleva L.V., Boiko A.E., Churilova I.V. et al. Dynamics of pro- and antioxidant status indices in patients with age-related macular degeneration using Rexod. Collection of scientific articles of the VI all-russian school of Ophthalmologist M., 2007:275-283 (in Russ.)].
13. Klein R., Davis M.D., Magli V.L. et al. Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System. Madison: Department of Ophthalmology University of Wisconsin School of Medicine, 1991. Ophthalmology. 1991;98:1128-1134.
14. Даль Н.Ю. Макулярные каротиноиды. Могут ли они защитить нас от возрастной макулярной дегенерации? Офтальмологические ведомости. 2008;3:51-53 [Dal N.Yu. Macular carotenoids. Can they protect us from age-related macular degeneration? Ophthalmologic News. 2008;3:51-53 (in Russ.)].
15. Edwards A.O., Ritter R., Abel K.J. et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 2005;308(5720):421-424.
16. Moeller S. M., Parekh N., Tinker L. et al. Associations between intermediate age - related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age - related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. Arch. Ophthalmol. 2006;124:11511162.
17. Bone R.A., Landrum J.T., Mayne S.T. et al. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001;42:235240.
18. Hammond B.R., Jr., Johnson E.J., Russell R.M. et al. Dietary modification of human macular pigment density. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1997;38:1795-1801.

19. Zeimer M., Hense H.W., Heimes B. et al. The macular pigment: short-and intermediate - term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co -antioxidants. The LUNA Study. Ophthalmologie. 2009;106:2936.
20. Richer S., Stiles W., Statkute L. et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometry. 2004;75(4):216-230.
21. Neelam K., Hogg R.E., Stevenson M.R. et al. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: design and methods. Ophthalmic Epidemiol. 2008;15(6):389-401.
22. Dawczynski J., Jentsch S., Schweitzer D. et al. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013;251(12):2711-2723.
23. Ho L., van Leeuwen R., Witterman J.C. et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and -3 fatty acids: the Rotterdam study. Arch. Ophthalmol. 2011;129(6):758-766.
24. Егоров Е.А., Гветадзе А.А., Виноградова Е.П. Рациональные подходы к ведению больных с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2011;1:34-38 [Egorov E.A., Gvetadze A.A., Vinogradova E.P. Rational approaches to treatment of age-related macular degeneration. Clinical Ophthalmology. 2011; 1:34-38 (in Russ.)].
25. Киселева Т.Н., Полунин Г.С., Будзинская М.В., Лагутина Ю.М., Воробьева М.В. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2007;2:78-83 [Kiseleva T.N., Polunin G.S., Budzinskaya M.V., Lagutina Yu.M. Modern approaches to treatment and prophylaxis of the age-related macular degeneration. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2007; 2:78-83 (in Russ.)].
26. Журавлева Л.В., Бойко Э.В. Опыт применения Лютеин форте в лечении «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2007;2:72-75 [Zhuravleva L.V., Boiko A.E. Experience of lutein-forse usage in patients with dry type of age-related macular degeneration. Clinical Ophthalmology. 2007;2:72-75 (in Russ.)].
27. Гндоян И.А., Петраевский А.В., Кузнецова Н.А., Дятчина А.И. Мониторинг функциональных показателей у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмология. 2017;15(3):260-267 [Gndoyan I.A., Petraevskii A.V., Kuznetsova N.A., Dyatchina A.I. Monitoring of functional indices in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2017;15(3):260-67 (in Russ.)].
28. Дорофеев Д.А. Эффективность лютеинсодержащих нутрицевтиков у пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации (промежуточные результаты). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;3:165-170 [Dorofeev D.A. Clinical efficacy of lutein-containing nutraceuticals in the treatment of patients with a combination of primary open-angle glaucoma and a «dry» form of age-related macular degeneration (intermediate results). RMJ. Clinical ophthalmology. 2017;3:165-170 (in Russ.)].
29. Mervat A.A., Eman M. A., Amal I. E. Effectiveness of selenium on acrylamide toxicity to retina. Int. J. Ophthalmol. 2014;7(4):614-620.
30. Eckhart C.D., Lockwood M.K., Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina. Microvasc. Res. 1993;45(1):74-82.
31. 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.
32. Head K.A. Natural therapies for ocular disorders, part one: diseases of the retina. Altern. Med. Rev. 1999; 4(5):342-359.
33. Van Leeuwen R., Boekhoorn S., Vingerling J.R. et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. JAMA. 2005;294(24):3101-3107.
34. Tate D.J., Jr, Miceli M.V., Newsome D.A. Zinc protects against oxidative damage in cultured human retinal pigment epithelial cells. Free Radic. Biol. Med. 1999;26(5-6):704-713.
35. Erie J.C., Good J.A., Butz J.A., Pulido J.S. Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroid in age-related macular degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2009;147(2):276-282.
36. Wills N.K., Ramanujam V.M., Kalariya N. et al. Copper and zinc distribution in the human retina: Relationship to cadmium accumulation, age, and gender. Experimental eye research. 2008; 87:80-88.
37. Delcourt C., Carriere I., Delage M. et al., POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age - related maculopathy and cataract: the POLA Study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006;47:2329-2335.
38. 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 no. 8. Arch. Ophthalmol. 2001;119(10):1417-1436.
39. 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 авторе:** Егоров Евгений Алексеевич – д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1. **Контактная информация:** Егоров Евгений Алексеевич, e-mail: [egorov\\_ea@rsmu.ru](mailto:egorov_ea@rsmu.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.11.2017.

**About the author:** Eugene A. Egorov – professor. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Eugene A. Egorov, e-mail: [egorov\\_ea@rsmu.ru](mailto:egorov_ea@rsmu.ru). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 16.11.2017.

# Использование фибринолитиков в лечении окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей

А.Ю. Баранов, В.В. Бржеский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

Окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей являются одной из ведущих причин стойкого снижения зрения, по частоте встречаемости занимая второе место среди сосудистой патологии сетчатки. Острые нарушения кровообращения в венозном русле сетчатки обусловлены тромботическим процессом, сходным по характеру своего развития с венозным тромбозом другой локализации, но имеющим, однако, некоторые особенности, связанные с влиянием местных факторов. Патогенетическое лечение тромбоза ЦВС и ее ветвей направлено на лизис тромба в целях восстановления ретинального кровотока при помощи препаратов из группы фибринолитиков. В настоящее время с этой целью наиболее часто используют тканевой активатор плазминогена и проурокиназу. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о высоком уровне эффективности и безопасности применения данной группы препаратов, однако актуальным вопросом остается выбор конкретного препарата и его дозы, а также способа и сроков введения.

**Ключевые слова:** окклюзия, центральная вена сетчатки, ветви центральной вены сетчатки, тромбоз, фибринолитики, проурокиназа, тканевой активатор плазминогена, методы интраокулярного введения.

**Для цитирования:** Баранов А.Ю., Бржеский В.В. Использование фибринолитиков в лечении окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей (обзор литературы) // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 239–243.

## ABSTRACT

Thrombolytic agents in the management of central retinal vein and branch retinal vein occlusion: a review

Baranov A.Yu., Brzheskiy V.V.

Saint Petersburg State Medical Pediatric University

Central retinal vein and branch retinal vein occlusions are one of the leading causes of refractory vision loss, ranking the second place among retinal vascular disorders. Acute retinal vein occlusive disorders are associated with the thrombosis. Thrombi of the central retinal vein appear similar in composition and origin to other venous thrombi, but there are some differences, caused by the local factors. Pathogenetic treatment of central retinal vein and branch retinal vein occlusions is directed at the blood clot lysis using thrombolytic drugs in order to restore retinal blood flow. Tissue plasminogen activator and prourokinase are commonly used for this purpose nowadays. Numerous clinical studies have shown the high level of efficacy and safety of this group of medications, but there are some issues of current interest, such as choosing the specific drug, the dose, the injection method and the period of administration.

**Key words:** occlusion, central retinal vein, branch retinal vein, thrombosis, thrombolytic agents, prourokinase, tissue plasminogen activator, intraocular injection methods.

**For citation:** Baranov A.Yu., Brzheskiy V.V. Thrombolytic agents in the management of central retinal vein and branch retinal vein occlusion: a review // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 239–243.

В настоящее время патология сетчатки, приводящая к стойкому снижению зрения, слабовидению и инвалидности, является актуальной медико-социальной проблемой. Окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей являются одной из ведущих причин стойкого снижения зрения. Они занимают второе место после диабетической ретинопатии по частоте встречаемости среди сосудистой патологии сетчатки, приводящей к снижению зрительных функций [1]. По данным К.А. Ponto et al. (2015), распространенность острых нарушений кровообращения в венозном русле сетчатки среди людей в возрасте 35–74 лет составляет 4,0 на 1000 человек. Частота встречаемости окклюзий ЦВС составляет 0,8 случая на 1000, тогда как распространенность окклюзии ветвей ЦВС – 3,2 на 1000 [2]. При этом, согласно исследованию С.Н. Тульцевой, проведенному в 2009 г. в Северо-Западном регионе, в 59% случаев данное заболевание

встречается у лиц старше 60 лет, в 39% – в возрастной группе 41–60 лет и только в 2% случаев – у лиц моложе 40 лет. Следует, однако, отметить тенденцию к определенному «омоложению» заболевания: в аналогичном исследовании, проведенном С.Н. Тульцевой в том же регионе в 2000 г., распределение пациентов по возрасту составляло 74%, 25% и 1% соответственно [3]. Данные о заболеваемости в зависимости от пола противоречивы. Так, R. Klein et al. (2000) указывают на отсутствие «полового предпочтения» у данного заболевания, в то время как исследование С.Н. Тульцевой (2010) свидетельствуют о преобладании женщин (60–66%), а данные К.А. Ponto et al. (2015) – о столь же заметном преобладании мужчин (63%) [2–5].

В отличие от артериальных окклюзий [6] расстройства венозного кровообращения сетчатки вследствие присущих венам анатомо-физиологических особенностей обусловлены в основном тромботическим процессом [7]. Тромбоз



центральной вены сетчатки сходен по характеру своего развития с венозным тромбозом другой локализации [8]. Причинами его являются повреждения стенки сосуда и стаз крови, происходящие на фоне дисбаланса свертывающей и противосвертывающей систем крови [3, 9]. Значительную роль в патогенезе данных патологических изменений играют местные факторы. В области сосудистых аркад, а также за решетчатой пластинкой склеры артериальные и венозные сосуды имеют общую адвентицию. В случае атеросклероза стенки артериолы, а также повышенного артериального давления происходит компрессия вены в области артериовенозного перекреста, приводящая к сужению ее просвета и замедлению тока крови. Также возможны возникновение турбулентного тока крови и повреждение эндотелия с последующим формированием тромба [3].

Процесс тромбообразования последовательно проходит три стадии. Первая заключается в прилипании (адгезии) тромбоцитов непосредственно к поврежденному эндотелию или к волокнам коллагена, которые выступают в просвет сосуда после повреждения его эндотелия. На второй стадии происходят скопление (агрегация) кровяных пластинок у места повреждения стенки сосуда и выделение ими ряда биологически активных веществ, в т. ч. сосудосуживающих. В результате просвет пораженного сосуда сужается и перекрывается массой тромбоцитов [10]. Следует отме-

тить, что при лечебном воздействии на первых двух стадиях процесс тромбообразования может быть обратимым [11].

На третьей стадии тромбообразования достаточную силу набирают коагуляционные процессы, в результате которых образуется фибрин, который опутывает тромбоциты, лейкоциты и эритроциты [10]. Затем происходит ретракция кровяного сгустка, и формирование тромба завершается. Третья стадия в химическом отношении уже является необратимой [11]. Через 7–14 дней в тромб начинают внедряться фибробласты, эндотелиальные и воспалительные клетки. В итоге происходит организация тромба – замещение его васкуляризированной соединительной тканью. Мигрировавшие эндотелиальные клетки в это время формируют коллатерали, которые способствуют частичному восстановлению кровотока. Этот процесс занимает от 3 до 8 мес. [9–11].

Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием плазмина, который катализирует протеолитическую деградацию фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Плазмин образуется в результате активации его предшественника плазминогена под действием ряда биологически активных веществ. Различают два пути активации плазминогена: внутренний и внешний. Внутренний механизм осуществляется благодаря плазменным активаторам и активаторам форменных элементов крови. Активация

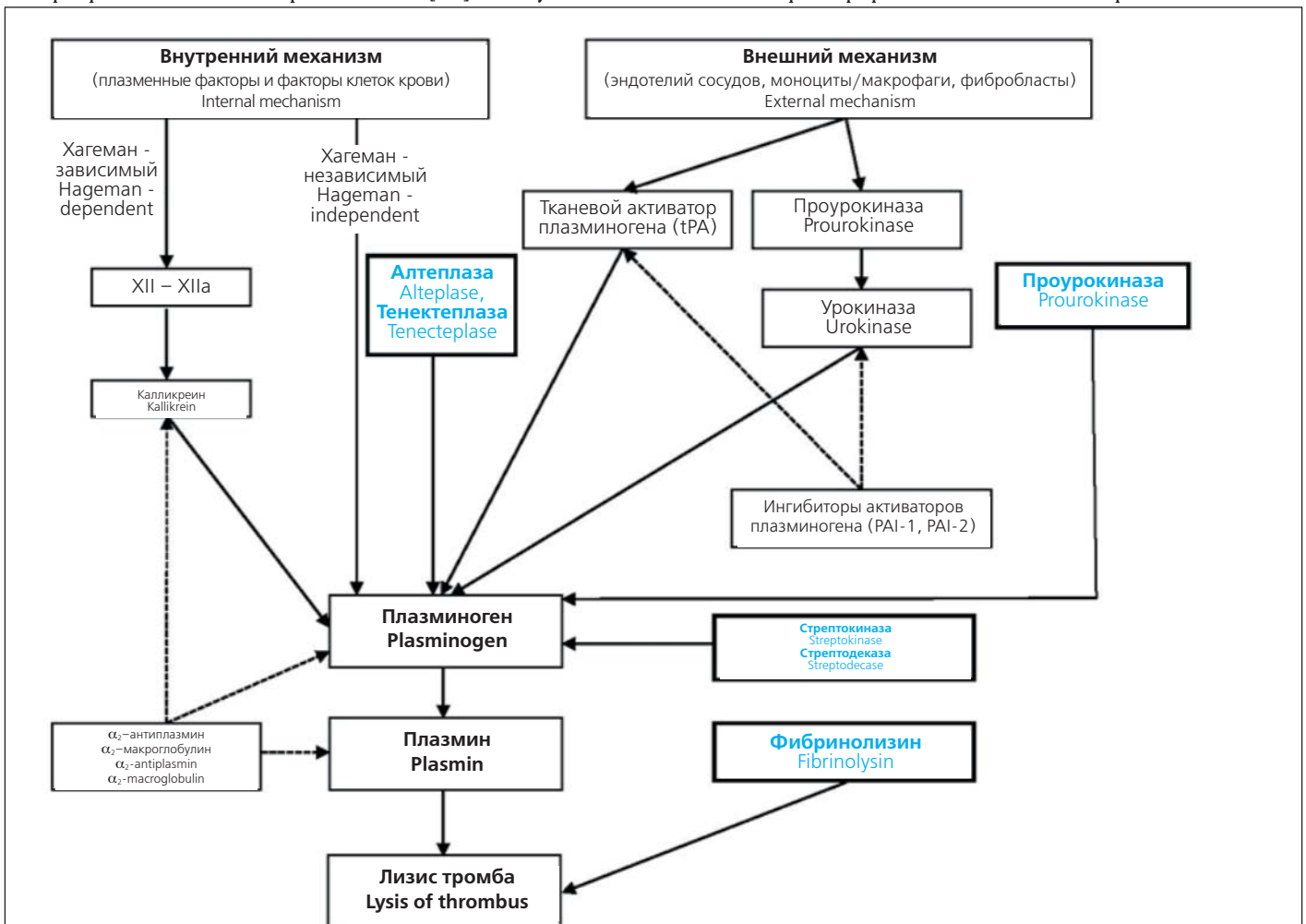


Рис. 1. Схема фибринолиза и влияния некоторых фибринолитических препаратов (по С.А. Волковой, Н.Н. Боровкову, 2013 г., с изменениями): → стимулирующее действие; --> подавляющее действие; PAI-1(2) – Plasminogen activator inhibitor-1(2).  
 Fig. 1. A scheme of fibrinolysis and the influence of some fibrinolytic medications on it (S.A. Volkova, N.N. Borovkov, 2013, with changes): → stimulating effect; --> suppressive effect; PAI-1(2) – Plasminogen activator inhibitor-1(2)

плазминогена по внешнему пути осуществляется за счет тканевого активатора плазминогена (tPA), поступающего из эндотелия сосудов, а также урокиназы, синтезируемой фибробластами, моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками (рис. 1) [12, 13].

В настоящее время имеется большое количество отечественных и зарубежных исследований, посвященных патогенетическому лечению тромбозов ЦВС и ее ветвей при помощи фибринолитиков [4, 14–22]. Основной целью применения препаратов данной группы служит лизис тромба, приведшего к окклюзии ЦВС в стволе зрительного нерва или в области решетчатой пластинки склеры, либо ветви ЦВС в области артериовенозного перекреста, что является важнейшим условием восстановления ретинального кровотока. Даже в случаях развития необратимых изменений в сетчатке быстрое восстановление проходимости ЦВС за счет лизиса тромба может предотвратить дальнейшее снижение зрительных функций и развитие осложнений тромбоза [17, 23].

Исходя из патофизиологии развития тромбоза применение препаратов с целью тромболизиса может быть эффективным только в первые 7–14 дней после острого нарушения кровообращения в венозном русле, что подтверждается данными отечественных и зарубежных исследований [3, 9, 14, 24–26]. Вместе с тем фибринолитики при интраокулярном применении даже на поздних сроках после тромбоза в бассейне ЦВС в части случаев способны индуцировать отслойку задней гиалоидной мембраны, что, в свою очередь, способствует уменьшению отека сетчатки и улучшению зрительных функций [22, 27–30].

В зарубежных исследованиях в лечении окклюзий ЦВС и ее ветвей наиболее часто используют препараты уже упомянутого выше тканевого активатора плазминогена (tPA) при разных способах их введения; tPA активируется при связывании с фибрином и индуцирует превращение плазминогена в плазмин, который и расщепляет фибриновый сгусток [13]. Ряд исследований свидетельствуют о высоком уровне эффективности и безопасности этого препарата в лечении тромбозов ЦВС [14, 19–22, 31]. Недостатком tPA при его интраокулярном введении является большой молекулярный вес (70 кДа), что несколько замедляет его трансретинальное проникновение [17]. Кроме того, имеются данные и о его токсическом воздействии на сетчатку, притом усиливающимся при наличии тромбоза ЦВС [32–34].

В практике отечественных офтальмологов при остром нарушении кровоснабжения в венозном русле сетчатки чаще используют препарат рекомбинантной проурокиназы человека [4, 15–18]. Проурокиназа обладает рядом преимуществ по сравнению с препаратами tPA. Так, при применении проурокиназы наблюдается низкий риск ретромбозов (до 5%). К тому же препарат не индуцирует гиперкоагуляцию [35–37]. Кроме того, обладая более низким по сравнению с tPA молекулярным весом (54 кДа), при местном интраокулярном введении проурокиназа быстрее проникает в венозную систему сетчатки [17]. Однако ввиду отсутствия полноценных контролируемых исследований вопрос сравнительной эффективности этих двух фибринолитиков до сих пор остается открытым.

Вместе с тем при системном применении проурокиназа обладает (по сравнению с tPA) и рядом недостатков. Так, было показано, что в терапевтических концентрациях в плазме проурокиназа индуцирует системный фибринолиз, что значительно повышает риск кровотечений [35]. Кроме того, имеются данные и о том, что внутривенное

введение больших доз нативной немодифицированной проурокиназы может повлиять на вероятность активизации и метастазирования опухолей [38–41]. Однако перечисленные нежелательные эффекты проурокиназы проявляются, по всей видимости, только при ее системном применении и достижении терапевтической или более высокой концентрации в плазме крови. Что касается местного применения проурокиназы в офтальмологии, то сведений о подобных эффектах как в литературе, так и в наших клинических наблюдениях пока не обнаружено.

Важно отметить, что в препарате рекомбинантной проурокиназы человека используется не природная проурокиназа, а фермент, относящийся к классу модифицированных проурокиназ с измененным N-концевым рецептор-связывающим доменом [28]. Имеются сведения о том, что эти модифицированные протеазы, в отличие от их природной формы, не связываются с урокиназными рецепторами на поверхности клеток и, следовательно, не участвуют в процессах миграции и ремоделирования тканей, в т. ч. в активизации процесса метастазирования опухолей [28, 38].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования посвящены применению фибринолитиков при тромбозах ЦВС с использованием различных путей введения [4, 9, 15–17, 25, 42–44].

Так, ряд исследований был посвящен анализу эффективности и безопасности системного введения таким больным различных препаратов рассматриваемой группы, в частности, фибринолизина, стрептокиназы, tPA и др. [9, 25, 42–44]. Исследователи отметили повышение остроты зрения пораженного глаза в течение нескольких месяцев, что свидетельствует об эффективности системного применения фибринолитиков. Однако данная методика так и не получила широкого распространения вследствие высокой вероятности развития системных геморрагических осложнений.

В то же время в большинстве современных исследований предпочтение закономерно отдается местному применению фибринолитиков, позволяющему добиться высокой концентрации препарата в зоне локализации тромботического процесса при минимальном риске развития системных побочных эффектов.

В отечественной офтальмологии, как известно, наиболее распространенными методами инъекционного введения ферментов являются субконъюнктивный, пара- и ретробульбарный [4, 7]. Их преимущество состоит в малой травматичности и высокой доступности для практикующего врача, в т. ч. и в амбулаторном звене офтальмологической помощи. Однако необходимость преодоления ферментом барьера в виде фиброзной капсулы глаза служит причиной недостаточной эффективности рассматриваемых методов и обуславливает необходимость разработки и внедрения в практику альтернативных способов введения ферментных препаратов. При этом особого внимания заслуживают ряд методов подведения лекарственного вещества максимально близко к зоне локализации тромба в венозном русле сетчатки: интравитреальные инъекции, канюлирование ретинальной вены, а также суб- и эпиретинальное его введение [17].

В частности, С.В. Сдобниковой с соавт. (2007) предложен способ лечения тромбоза ЦВС [17], заключающийся в проведении витрэктомии (в т. ч. с пилингом внутренней пограничной мембраны) совместно с канюлированием ретинальной вены. Эта методика позволяет под визуальным контролем ввести тромболитический препарат максимально близко к месту окклюзии, что обеспечивает высо-

кую концентрацию препарата непосредственно в зоне формирования тромба. Кроме того, в ходе этого вмешательства осуществляется механическое воздействие на тромб турбулентным током раствора фибринолитика, что также может привести к его смещению в проксимальном направлении [17]. К недостаткам метода относятся его относительная техническая сложность, а также потребность в дорогостоящем специальном оборудовании (микроманипулятор и микроинжектор) для обеспечения дозированной инфузии препарата. Велик также и риск достаточно серьезных осложнений такой операции: развития гемофтальма в ходе сквозной перфорации сосуда, а также повреждения и отслойки сетчатки [17, 45–49].

Достаточно оригинальным способом интраокулярного введения фибринолитического препарата также является его субретинальная инъекция, осуществляемая из витреальной полости после витрэктомии в сочетании с газожидкостным обменом [17, 30, 50]. Фибринолитик вводят в перипапиллярную область, где таким путем создается депо препарата. В дальнейшем трансневрально и с остаточным кровотоком через ретинальные капилляры происходит постепенное проникновение тромболитика к месту окклюзии. Данный способ введения препарата позволяет достичь его высокой концентрации в зоне тромбоза, однако все же обладает рядом недостатков. К ним, в частности, относятся риск механического повреждения нейроэпителия и нервных волокон в перипапиллярной области при отслаивании сетчатки вводимым препаратом и повышение вероятности проявления ретинотоксического эффекта последнего.

Несколько менее инвазивна методика, включающая проведение субтотальной витрэктомии, выполнение стандартной процедуры газожидкостного обмена и эпиретинальное введение фибринолитика [17, 51–53]. Однако и этот метод оказался не лишенным недостатков, одним из которых явилась большая вероятность проявления токсического эффекта фибринолитика за счет его воздействия в высокой концентрации на макулярную и перипапиллярную области сетчатки [17]. Также в ходе проведения рассматриваемых исследований в ряде случаев были отмечены такие свойственные витреальным хирургическим вмешательствам осложнения, как гемофтальм и формирование эпиретинальных мембран [52, 53].

Также описан способ суперселективного введения раствора фибринолитика в *arteria ophthalmica*. Процедура проводилась под местной анестезией в отделении нейрорадиологии специалистом по катетеризации интракраниальных сосудов. Техника манипуляции заключается в следующем. Через бедренную артерию проводится катетеризация внутренней сонной артерии катетером диаметром 5 Fr, после чего выполняется ангиография для локализации места изгиба *arteria carotis interna*. Затем катетер перемещают в проксимальную экстракраниальную часть внутренней сонной артерии. Далее микрокатетер диаметром 1,8 Fr или 1,5 Fr проводят в устье *arteria ophthalmica* и вновь выполняют ангиографию, чтобы удостовериться в правильности положения микрокатетера, после чего осуществляют медленную инфузию раствора фибринолитика в течение 40 мин. Вся процедура занимает около 1 ч, а после ее завершения пациенту показан строгий постельный режим в течение 12–24 ч. Помимо очевидной технической сложности данной процедуры следует отметить, что в послеоперационном периоде у части пациентов отмечались местные геморрагические осложнения в виде интратретинальных кровоизлияний и гемофтальма [54].

В силу рассмотренных обстоятельств упомянутые методы доставки фибринолитических препаратов к месту локализации тромба так и не получили широкого практического применения.

В настоящее время при лечении окклюзий ЦВС и ее ветвей из методов внутриглазного введения препарата наиболее часто используется техника интравитреальной инъекции фибринолитика (500 МЕ проурокиназы или 50 мкг tPA) через плоскую часть цилиарного тела. В ходе манипуляции на первом этапе проводят эпibuльбарную анестезию и закапывают 5–10% раствор поливидон-йода. Затем инъекционную иглу диаметром 30G или даже тоньше вводят внутрь глаза перпендикулярно склере на отдалении 3,5–4 мм от лимба между зонами прикрепления вертикальной и горизонтальной прямых мышц и инъецируют раствор препарата в стекловидное тело [55]. При использовании этого пути введения препарат диффундирует через внутреннюю пограничную мембрану сетчатки и проникает в венозную систему через капилляры, поврежденные при тромбозе в результате нарушения гематоретинального барьера. Далее, с остаточным венозным кровотоком, препарат достигает места окклюзии ЦВС или ее ветви и вызывает лизис находящегося там тромба. Достоинствами данного метода являются его техническая простота и относительно небольшая травматичность [17, 55, 56]. Однако имеются сведения, что интравитреальное введение фибринолитика может все же привести к развитию геморрагических осложнений и способствовать усилению макулярного отека за счет лизиса мелких вторичных тромбов на уровне ретинальных капилляров с последующим повышением венозного давления (при сохранении окклюзии ЦВС) и усилением экссудации [17]. Кроме того, при любой интравитреальной инъекции существует риск повреждения хрусталика, а также развития эндофтальмита и отслойки сетчатки. Тем не менее описанные осложнения встречаются достаточно редко, и, к тому же, большинство из них может быть предотвращено. В частности, частота развития эндофтальмита после интравитреальных инъекций различных препаратов сегодня не превышает 0,05% [55, 57]. При этом целый ряд отечественных и зарубежных исследователей отмечают высокую эффективность и относительную безопасность данного метода лечения [4, 14–16, 18–23, 56].

В целом необходимо отметить, что применение фибринолитических препаратов в терапии тромбозов ЦВС и ее ветвей является патогенетически оправданным. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют об эффективности и высоком профиле безопасности данной группы лекарственных средств, прежде всего tPA и проурокиназы, при их местном внутриглазном введении. Наиболее эффективным является применение данных препаратов в течение первых 7–14 дней от момента сосудистой катастрофы за счет полного или частичного тромболизиса, однако и в более поздние сроки их использование также может быть оправдано в целях индуцирования отслойки задней гиалоидной мембраны и последующего уменьшения отека сетчатки.

### Литература/References

1. Сосновский В.В., Сдобникова С.В. Использование тромболитических препаратов при инвазивных методах лечения окклюзии ретинальных сосудов. Вестник офтальмологии. 2007;5:51-54 [Sosnovskij V.V., Sdobnikova S.V. The use of thrombolytic drugs for invasive ways of retinal vessels occlusion treatment. Journal of ophthalmology. 2007;5:51-54 (in Russ.).]
2. Ponto K.A., Elbaz H., Peto T. et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. J. Thromb. Haemost. 2015;13(7):1254-1263.
3. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: Н-Л, 2010;112 с. [Tultseva S.N., Astahov Yu.S. Retinal vein occlusion (etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment). Saint Petersburg: N-L, 2010;112 p. (in Russ.).]



4. Данилова Л.П., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Современное состояние проблемы тромбоза вен сетчатки: клинико-эпидемиологические аспекты, этиопатогенез, классификация, основные принципы диагностики, лечения и профилактики заболевания. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014;61(3):92-102 [Danilova L.P., Egorov V.V., Smolyakova G.P. Current state of the problem of a retinal vein occlusion: clinical-epidemiological aspects, etiopathogenesis, classification, basic diagnostic principles, treatment and prevention of the disease. *Far East healthcare*. 2014;61(3):92-102 (in Russ.).]
5. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Meuer S.M. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2000;98:133-141.
6. Varma D.D., Cugati S., Lee A.W., Chen C.S. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye*. 2013;27(6):688-697.
7. Терапевтическая офтальмология. Под ред. Краснова М.Л., Шульпиной Н.Б. М.: Медицина, 1985;360 с. [Therapeutic ophthalmology. Ed. Krasnov M.L., Shulpina N.B. M.: Medicine, 1985;360 p. (in Russ.).]
8. Green W.R., Chan C.C., Hutchins G.M., Terry J.M. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981;1(1):27-55.
9. Elman M.J. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1996;94:471-504.
10. Физиология человека. Под ред. Шмидта Р.Ф., Тевса Г. М.: Мир, 1996; 2:313 [Human physiology. Second, completely revised edition. Ed. Schmidt R.F., Tevs G. M.: Mir, 1996; 2:313 (in Russ.).]
11. Фролов В.А. Патологическая физиология. М.: Экономика, 1999;616 с. [Frolov V.A. *Physiopathology*. M.: Economy, 1990;616 p. (in Russ.).]
12. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2013;400 с. [Volkova S.A., Borovkov N.N. *Fundamentals of Clinical Hematology: the study guide*. N. Novgorod: Publisher NizhGMA, 2013;400 p. (in Russ.).]
13. Куприна А.А., Упницкий А.А., Белоусов Ю.Б. Алтеплаза: клиническая фармакология, перспективы применения при остром инфаркте миокарда, фармакоэкономические аспекты. *Фарматека*. 2004;19(20):1-7 [Kuprina A.A., Upnitskiy A.A., Belousov Yu.B. Alteplase: Clinical pharmacology, the prospects for use in acute myocardial infarction, pharmacoeconomic aspects. *Farmateka*. 2004;19(20):1-7 (in Russ.).]
14. Варганова Т.С. Оптимизация патогенетического лечения окклюзии центральной вены сетчатки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 21 с. [Varganova T.S. Pathogenetic treatment of central retinal vein occlusion optimization: *Cand. med. sci. diss. Saint Petersburg*, 2009. 21 p. (in Russ.).]
15. Запужкалов И.В. Способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. Патент РФ № 2337656. 2007 [Zapuskalov I.V. The method of treatment of central retinal vein and branch retinal vein occlusions. *Patent RF № 2337656*. 2007 (in Russ.).]
16. Петрачков Д.В., Кривошеина О.И., Запужкалов И.В. Наш опыт лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей с помощью эпиретинального введения геммазы. *Офтальмохирургия*. 2008;4:32-34 [Petrachkov D.V., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Our experience in the central retinal vein and branch retinal vein occlusions treatment by epiretinal gemazey injection. *Ophthalmosurgery*. 2008;4:32-34 (in Russ.).]
17. Сдобникова С.В., Сосновский В.В., Сургух В.К. и др. Способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки. Патент РФ № 2352304. 2007 [Sdobnikova S.V., Sosnovskiy V.V., Surguch V.K. et al. The treatment method of central retinal vein occlusion. *Patent RF, № 2352304*; 2007 (in Russ.).]
18. Credo R.B., Burke S.E. Fibrinolytic mechanism, biochemistry, and preclinical pharmacology of recombinant prourokinase. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1995;6:8-18.
19. Elman M.J., Raden R.Z., Carrigan A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2001;99:219-221.
20. Ghazi N.G., Noureddine B., Haddad R.S. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina*. 2003;23(6):780-784.
21. Lahey J.M., Fong D.S., Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg. Lasers*. 1999;30(6):427-434.
22. Murakami T., Takagi H., Ohashi H. et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(8):1031-1037.
23. Shahid H., Hossain P., Amoaku W.M. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90(5):627-639.
24. Collen D., Stassen J.M., Verstraete M. Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. Effect of molecular form and dose of activator, age of the thrombus, and route of administration. *J. Clin. Invest.* 1983;71(2):368-376.
25. Howden C.G. Successful treatment of case of central retinal vein thrombosis with intravenous fibrinolysis. *Can. Med. Assoc. J.* 1959;81:382-384.
26. Loren M., Garc a Frade L.J., Torrado M.C. Thrombus age and tissue plasminogen activator mediated thrombolysis in rats. *Thromb. Res.* 1989;56(1):67-75.
27. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;2:118-129 [Boyko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2017;2:118-129 (in Russ.).]
28. Шмыков А.В. Индукция задней отслойки стекловидного тела в хирургическом лечении отслойки сетчатки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014;143 с. [Shmykov A.V. Induction of posterior vitreous detachment associated with the surgical treatment of retinal detachment: *Cand. med. sci. diss. M.*, 2014;143 p. (in Russ.).]
29. Scott I.U., VanVeldhuisen P.C., Oden N.L. et al. Baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009;116(3):504-512.
30. Lam H.D., Blumenkranz M.S. Treatment of central retinal vein occlusion by vitrectomy with lysis of vitreopapillary and epipapillary adhesions, subretinal peripapillary tissue plasminogen activator injection, and photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;134(4):609-611.
31. Hattenbach L.O., Friedrich A.C., Lerche R. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29(7):932-940.
32. Chen S.N., Yang T.C., Ho C.L. et al. Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator: case report and literature review. *Ophthalmology*. 2003;110(4):704-708.
33. Oh H.S., Kwon O.W., Chung I. et al. Retinal toxicity of commercial tissue plasminogen activator is mediated by the induction of nitric oxide in the mouse retinal primary cells. *Curr. Eye Res.* 2005;30(4):291-297.
34. Yamamoto T., Kamei M., Kunavisarut P. et al. Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008;46(4):509-514.
35. Pannell R., Li S., Gurewicz V. Highly effective fibrinolysis by a sequential synergistic combination of mini-dose tPA plus low-dose mutant proUK. *PLoS One* 2015;10(3). Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122018>. (Accessed 5 November 2017).
36. Meyer J., Bar F., Barth H. et al. Randomised double-blind trial of recombinant pro-urokinase against streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1989;1:863-868.
37. Weaver W.D., Hartmann J.R., Anderson J.L. et al. New recombinant glycosylated prourokinase for treatment of patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994;24(5): 1242-1248.
38. Староверов И.И., Коткин К.Л. Пулолаза – отечественный тромболитический препарат третьего поколения. Использование при остром инфаркте миокарда. *РМЖ. Кардиология, эндокринология*. 2004;9:538-542 [Staroverov I.I., Kotkin K.L. The use of Puroloza, the domestic third-generation thrombolytic agent, in acute myocardial infarction treatment. *RMJ. Cardiology, Endocrinology*. 2004;9:538-542 (in Russ.).]
39. Andreasen P.A., Kjoller L., Christensen L., Duffy M.J. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int. J. Cancer*. 1997;72(1):1-22.
40. Bekes E.M., Deryugina E.I., Kupriyanova T.A. et al. Activation of pro-uPA is critical for initial escape from the primary tumor and hematogenous dissemination of human carcinoma cells. *Neoplasia*. 2011;13(9):806-821.
41. Moran P., Li W., Fan B. et al. Pro-urokinase-type plasminogen activator is a substrate for hepsin. *J. Biol. Chem.* 2006;281(41):30439-30446.
42. Clifton E.E. Use of plasmin in humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1957;68(1):209-229.
43. Kohner E.M., Pettit J.E., Hamilton A.M. et al. Streptokinase in central retinal vein occlusion: a controlled clinical trial. *Br. J. Med.* 1976;1:550-553.
44. Ottolander C.J., Craandijk A. Treatment of thrombosis of the central retinal vein with streptokinase. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1968;20(3):415-419.
45. Felten N., Junker B., Agostini H., Hansen L.L. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114(4):716-723.
46. Hattenbach L.O., Puchta J., Hilgenberg I. Experimental endoscopic endovascular cannulation: a novel approach to thrombolysis in retinal vessel occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(1):42-46.
47. Hu Y.T., Ma Z.Z., Zhang X.L. et al. Experiment study of infusing tPA in retinal vein for treatment of retinal vein occlusion. *Zhonghua Yan. Ke. Za. Zhi.* 2003;39(11):645-649.
48. Weiss J.N. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;126(1):142-144.
49. Weiss J.N., Bynoe L.A. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2249-2257.
50. Ameri H., Kim J.G., Ratanapakorn T. et al. Intravitreal and subretinal injection of tissue plasminogen activator (tPA) in the treatment of experimentally created retinal vein occlusion in rabbits. *Retina*. 2008;28(2):350-355.
51. Петрачков Д.В. Новый комплексный способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;1:99-101 [Petrachkov D. V. Treatment of thrombosis of central retinal vein and branch retinal vein: the new integrated method. *Bulletin of the Siberian medicine*. 2008;1:99-101 (in Russ.).]
52. Christodoulakis E.V., Tsilimbaris M.K. The role of vitrectomy assisted rt-PA injection for the management of branch retinal vein occlusion: case report. *Semin Ophthalmol.* 2007;22(2):89-93.
53. Christodoulakis E.V., Tsilimbaris M.K. Post-vitrectomy tissue plasminogen activator injection for central retinal vein occlusion. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*. 2008;39(3):252-256.
54. Paques M., Vall e J.N., Herbreteau D. et al. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84:1387-1391.
55. Avery R.L., Bakri S.J., Blumenkranz M.S. et al. Intravitreal injection technique and monitoring. Updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014;34(12):1-18.
56. Крылова А.А., Хороших Ю.И., Запужкалов И.В., Кривошеина О.И. Современные тенденции хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;28(4):8-14 [Krylova A.A., Khoroshikh Yu.I., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Modern trends in surgical treatment of central retinal vein and branch retinal vein thrombosis. *Siberian Medical Journal*. 2013;28(4):8-14 (in Russ.).]
57. Nentwich M.M., Ta C.N., Kreutzer T.C. et al. Incidence of postoperative endophthalmitis from 1990 to 2009 using povidone-iodine but no intracameral antibiotics at a single academic institution. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015;41(1):58-66.

**Сведения об авторах:** Баранов Андрей Юрьевич – врач-офтальмолог; Бржеский Владимир Всеволодович – д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. **Контактная информация:** Баранов Андрей Юрьевич, e-mail: [homeandrey@rambler.ru](mailto:homeandrey@rambler.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 05.09.2017.**

**About the authors:** Andrei Yu. Baranov – ophthalmologist; Vladimir V. Brzheshky – professor. Saint Petersburg State Medical Pediatric University, 2, Lithuanian Str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. **Contact information:** Andrei Yu. Baranov, e-mail: [homeandrey@rambler.ru](mailto:homeandrey@rambler.ru). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 05.09.2017.**

# Клинико-анатомические особенности глаза у пациентов с сочетанием миопии высокой степени и ювенильной глаукомы

А.М. Юлдашев, В.А. Усенко

Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, Бишкек

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить клинико-анатомические особенности (длину переднезадней оси (ПЗО) глаза, толщину роговицы, наличие роговичного астигматизма) у больных с высокой степенью миопии и ювенильной глаукомой.

**Материал и методы:** обследовано 32 больных (64 глаза) с миопией высокой степени без глаукомы (контрольная группа) и 56 больных (104 глаза) с сочетанием глаукомы и высокой степени близорукости (основная группа). Пациентов в возрасте от 15 до 25 лет (I подгруппа) было 28 человек (56 глаз), от 26 до 35 лет (II подгруппа) – 28 (48 глаз). Наряду с общепринятыми методами исследования проводились офтальмометрия, кератотопография, определение ПЗО и тонометрия грузами по Маклакову 5,0 и 10,0 г.

**Результаты:** среди больных с миопией до 10,0 Д в возрасте 26–35 лет удлинение ПЗО выше 28,0 мм наблюдалось у 25% пациентов. При миопии выше 10,0 Д в обеих возрастных группах отмечалось удлинение ПЗО, в контрольной группе – у 28%. У больных с близорукостью до 10,0 Д достоверное уменьшение толщины центральной зоны роговицы выявлено только в возрастной группе старше 26 лет. При близорукости выше 10,0 Д наблюдалось истончение роговицы в обеих возрастных группах против нормальных значений в контрольной группе. Роговичный астигматизм более 2,0 Д имел место у всех пациентов основной группы, в то время как в контрольной группе – только у 9% человек. У всех пациентов основной группы выявлено повышение ВГД, причем самый высокий уровень ВГД зафиксирован в возрастной группе 15–25 лет у больных с миопией до 10,0 Д и нормальной толщиной роговицы.

**Выводы:** 1. Для диагностики ювенильной глаукомы у пациентов с высокой степенью прогрессирующей миопии необходимо проводить пахиметрию, измерение ПЗО глаза, офтальмо- и рефрактометрию, тонометрию грузом 5,0 г. 2. На результаты тонометрии оказывают влияние центральная толщина роговицы и наличие роговичного астигматизма в оптической зоне, приводя к получению псевдонормальных показателей уровня ВГД. 3. Наиболее достоверной для диагностики ювенильной глаукомы при наличии у пациента миопии высокой степени является тонометрия грузом 5,0 г.

**Ключевые слова:** ювенильная глаукома, высокая степень миопии, тонометрия, пахиметрия, астигматизм.

**Для цитирования:** Юлдашев А.М., Усенко В.А. Клинико-анатомические особенности глаза у пациентов с сочетанием миопии высокой степени и ювенильной глаукомы // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 244–247.

## ABSTRACT

Clinical and anatomical features of the eye in patients with a combination of high myopia and juvenile glaucoma

Yuldashev A.M., Usenko V.A.

Kyrgyz state medical institute of retraining and advanced training, Bishkek

**Aim.** To study the clinical and anatomical features (the length of the anteroposterior axis of the eye, the corneal thickness, the presence of corneal astigmatism) in patients with high myopia and glaucoma of juvenile age.

**Patients and Methods.** 32 patients (64 eyes) with high myopia without glaucoma (control group) and 56 patients (104 eyes) with a combination of glaucoma and high myopia (the main group) were examined. Among the patients there were 28 persons (56 eyes) aged from 15 to 25 years (group I), 28 patients (48 eyes) aged from 26 to 35 years (group II). Along with the conventional research methods, the study included ophthalmometry and refractometry, keratotopography, determination of anterior-posterior axis of the eye and tonometry by 5.0 g and 10.0 gr loads by method of Maklakov.

**Results.** In patients with myopia up to 10.0 D at the age of 26-35 years, the elongation of anterior-posterior axis of the eye above 28.0 mm was observed in 25% of cases. In both age groups among the patients with myopia above 10.0 D there is an increase in anterior-posterior axis of the eye, in the control group - in 28% of patients. In patients with myopia up to 10.0 D, a significant thickness loss of the central corneal zone was observed only in the age group over 26 years. With myopia above 10.0 D, corneal thinning is observed in both age groups, as compared to the normal values in the control group. Corneal astigmatism of more than 2.0 D occurs in all patients of the main group, while in the control group - only in 9% of patients. All patients of the main group showed an increase of IOP, the highest level of IOP was found in the age group of 15-25 years in patients with myopia to 10.0 D and normal corneal thickness.

**Conclusions.** 1. For diagnostics of juvenile glaucoma in patients with progressing high myopia, it is necessary to perform pachymetry, measurement of anterior-posterior axis of the eye, ophthalmometry and refractometry, tonometry by 5.0 g load. 2. The results of tonometry depend on the central corneal thickness and the presence of corneal astigmatism in the optical zone, leading to pseudo normal levels of IOP. 3. The most reliable method of diagnosing juvenile glaucoma in patients with high degree of myopia is tonometry by 5.0 g load.

**Key words:** juvenile glaucoma, high myopia, tonometry, pachymetry, astigmatism.

**For citation:** Yuldashev A.M., Usenko V.A. Clinical and anatomical features of the eye in patients with a combination of high myopia and juvenile glaucoma // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 244–247.

### Введение

Миопия высокой степени в сочетании с ювенильной глаукомой представляет собой большую проблему в офтальмологии, т. к. нарушение гидродинамики при данной патологии способствует развитию катаракты, деструкции стекловидного тела, оптической нейропатии [1].

Миопия высокой степени значительно повышает риск развития глаукомы (в 6,3–14,4 раза) и при несвоевременной диагностике приводит к инвалидизации вследствие значительного снижения зрения вплоть до слепоты [2, 3]. С увеличением степени миопии повышается и риск развития глаукомы [4, 5].

Актуальными проблемами являются ранняя диагностика глаукомы, трудности в выявлении нарушений гидродинамики, определение уровня толерантного внутриглазного давления (ВГД). Большое значение имеет оценка биомеханических параметров глаза [6].

По данным литературы, у пациентов с высокой степенью осложненной близорукости в зависимости от патогенетических факторов возможны следующие виды нарушения офтальмотонуса:

- повышение уровня ВГД;
- псевдонормальный уровень ВГД.

Причиной повышения ВГД при близорукости высокой степени является ухудшение оттока внутриглазной жидкости через угол передней камеры и по увеосклеральному пути. Отток через угол передней камеры нарушается из-за замедления кровотока в венозной системе при преобладании тонуса парасимпатической нервной системы, особенно у лиц молодого возраста. При преобладании тонуса симпатико-адреналовой системы имеет место дефицит кровотока в артериальном русле, также сопровождающийся замедлением кровотока в сосудах глазного яблока [7–9]. Ухудшение оттока внутриглазной жидкости через увеосклеральный путь объясняется парезом аккомодации, характерным для миопии, сопровождающимся уплотнением мышечных волокон цилиарного тела [10, 11].

Таким образом, нарушение артериовенозного кровотока является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования глаукомы у больных с миопией высокой степени.

Согласно рекомендациям, у эметропа при глаукоме толерантным является ВГД до 19,0 мм рт. ст., при миопии высокой степени и длине ПЗО меньше 25,0 мм – 16,0 мм рт. ст., больше 25,0 мм – 14,0 мм рт. ст. При сочетании глаукомы нормального давления и высокой степени миопии рекомендуемый уровень ВГД должен составлять соответственно 13,0 и 11,0 мм рт. ст. [14].

Погрешности тонометрии и тонографии у лиц с высокой степенью миопии могут иметь место при наличии правильного астигматизма. Миопия и правильный астигматизм приводят к занижению показателей тонометрии. При правильном астигматизме на каждые 4,0 диоптрии следует прибавлять 1 мм рт. ст. к полученным результатам измерения ВГД. Занижение показателей ВГД при миопии высокой степени также происходит из-за уменьшения толщины оптической зоны роговицы вследствие растяжения глазного яблока и снижения роговичного гистерезиса [12, 13]. Более грубые погрешности при тонометрии глаз с высокой степенью близорукости имеют место при роговичном неправильном астигматизме.

Вышеизложенные факторы необходимо учитывать при диагностике глаукомы у больных с высокой степенью близорукости.

**Целью нашего исследования** явилось изучение клинико-анатомических особенностей глаза у больных с высокой степенью миопии и ювенильной глаукомой.

### Материал и методы

Обследовано 88 больных (168 глаз) с близорукостью высокой степени, среди которых 56 больных (104 глаза) с глаукомой – основная группа и 32 больных (64 глаза) без глаукомы – контрольная группа.

Больные основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от степени выраженности миопии: с близорукостью до 10,0 Д – 22 больных (44 глаза), выше 10,0 Д – 34 больных (60 глаз).

По возрасту больные основной группы распределились следующим образом: от 15 до 25 лет (в среднем  $21,0 \pm 0,42$ ) – 28 больных (56 глаз), от 26 до 35 лет (в среднем  $29,0 \pm 0,58$ ) – 28 больных (48 глаз).

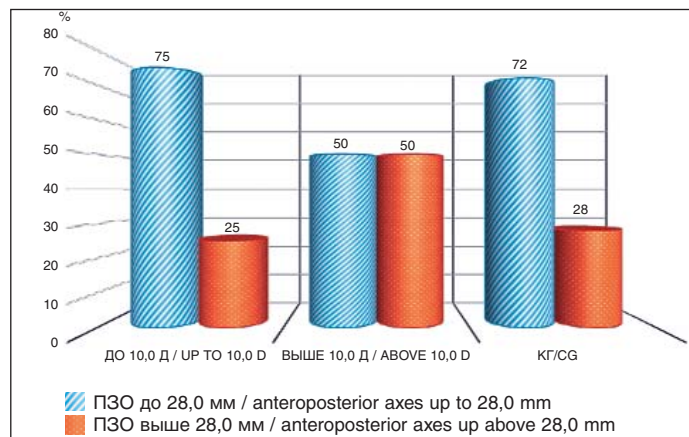
Всем больным наряду с общепринятыми методами исследования проводились:

- ультразвуковое исследование глаз;
- пахиметрия роговицы с определением центральной толщины роговицы (Topcon SP2000P, Japan), CARL ZEISS Cirrus HD OCT Model 4000, Germany);
- кератотопография (кератотопограф Humphrey – Atlas Version A6 Standart, USA);
- офтальморейфрактометрия с определением силы преломления, радиуса кривизны роговицы и степени миопии (Grand Seiko GR-2100, Japan, Topcon KR-7300, Japan);
- тонометрия 5,0 г и 10,0 г грузами по Маклакову (в мм рт. ст.);
- оптическая когерентная томография диска зрительного нерва (CARL ZEISS Cirrus HD OCT Model 4000, Germany);
- компьютерная периметрия (Haag Streit Interzeag Octopus 123 Perimeter, Germany);

Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы SPSS Statistics 20.0.

### Результаты и обсуждение

В связи с тем, что существует зависимость между развитием осложнений у больных с высокой прогрессирующей близорукостью и степенью удлинения переднезадней оси (ПЗО) глаза [2, 3, 8], нами была проведена оценка ПЗО у пациентов с миопией и глаукомой (табл. 1).



**Рис. 1. ПЗО глаз у пациентов с сочетанием миопии и глаукомы (средняя возрастная группа)**

Fig. 1. Anteroposterior axis of eyes with myopia and glaucoma (middle age group)



Как видно из таблицы 1, среди больных с миопией до 10,0 Д в возрастной группе 26–35 лет имеет место удлинение ПЗО глаза выше 28,0 мм у 25% пациентов, а в возрасте до 25 лет у всех больных ПЗО составляет до 28,0 мм.

При миопии выше 10,0 Д в обеих возрастных группах отмечается удлинение ПЗО, причем в возрасте 26–35 лет увеличение длины глаза более 28,0 мм наблюдалось в 50% случаев против 35% в возрастной группе 15–25 лет. В контрольной группе больных удлинение ПЗО глаза выявлено в значительно меньшем проценте случаев – у 28% пациентов (рис. 1).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что увеличение ПЗО глаз у больных с высокой степенью близорукости и глаукомой зависит от степени и длительности миопии, что, вероятно, обусловлено гемодинамическими нарушениями.

Растяжение глазного яблока при прогрессирующей миопии, несомненно, вызывает изменения переднего отдела глаза – роговицы, с углублением передней камеры и нарушением оттока внутриглазной жидкости.

В связи с этим представляет интерес изменение центральной толщины роговицы у больных с глаукомой, которую следует учитывать при тонометрии глаза.

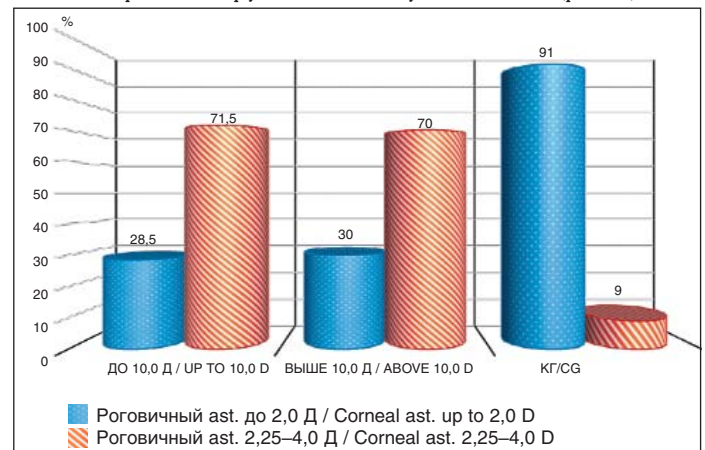
Пахиметрия роговицы (табл. 1) выявила у больных с близорукостью до 10,0 Д достоверное уменьшение толщины центральной зоны роговицы только в возрастной группе старше 26 лет. При близорукости выше 10,0 Д отмечается истончение роговицы в обеих возрастных группах против нормальных значений в контрольной группе.

Таким образом, больным с высокой степенью близорукости в возрасте старше 26 лет и особенно со степенью близо-

рукости выше 10,0 Д необходимо проведение пахиметрии роговицы с последующим проведением офтальмотонометрии и, по показаниям, корректированием ее результатов.

Наряду с этим, по мере растяжения глаза у больных с глаукомой и прогрессирующей миопией высокой степени имеет место неравномерное растяжение роговицы в центральной зоне с развитием роговичного астигматизма, который также затрудняет точное измерение офтальмотонуса, искажая отпечаток при измерении ВГД по методу Маклакова.

Как видно из таблицы 1, роговичный астигматизм более 2,0 Д имеет место во всех возрастных группах пациентов с сочетанием глаукомы и близорукости любой степени, в то время как в контрольной группе – только у 9% человек (рис. 2).



**Рис. 2. Роговичный астигматизм у пациентов с сочетанием миопии и глаукомы (средняя возрастная группа)**  
Fig. 2. Corneal astigmatism with myopia and glaucoma (middle age group)

**Таблица 1. Эхобиометрические показатели глаз пациентов основной и контрольной групп**

Table 1. Eyes' echobiometric parameters of patients of the main and control groups

Возраст/Age	15–25 лет 28 больных (56 глаз) / 15–25 years old 28 patients (56 eyes)		26–35 лет 28 больных (48 глаз) / 26–35 years 28 patients (48 eyes)		Контрольная группа (32 больных, 64 глаза) / Control group (32 patients, 64 eyes)
	До 10,0 Д 8 больных (16 глаз) / Up to 10,0 D 8 patients (16 eyes)	Выше 10,0 Д 20 больных (40 глаз) / Above 10,0 D, 20 patients (40 eyes)	До 10,0 Д 14 больных (28 глаз) / Up to 10,0 D 14 patients (28 eyes)	Выше 10,0 Д 14 больных (20 глаз) / Above 10,0 D, 14 patients (20 eyes)	
ПЗО глаз до 28,0 мм / Anteroposterior axis of eyes up to 28 mm	100% 8 больных (16 глаз) / 8 patients (16 eyes)	65% 13 больных (26 глаз) / 13 patients (26 eyes)	75% 10 больных (20 глаз) / 10 patients (20 eyes)	50% 7 больных (10 глаз) / 7 patients (10 eyes)	72% 23 больных (46 глаз) / 23 patients (46 eyes)
ПЗО глаз выше 28,0 мм / Anteroposterior axis of eyes above 28 mm	–	35% 7 больных (14 глаз) / 7 patients (14 eyes)	25% 4 больных (8 глаз) / 4 patients (8 eyes)	50% 7 больных (10 глаз) / 7 patients (10 eyes)	28% 9 больных (18 глаз) / 9 patients (18 eyes)
Толщина роговицы до 520 мкм / Corneal thickness up to 520 microns	–	506±1,18 12 больных (24 глаза) / 12 patients (24 eyes) ΔΔ	487±2,55 7 больных (14 глаз) / 7 patients (14 eyes) ΔΔΔ	487±2,38 6 больных (12 глаз) / 6 patients (12 eyes) ΔΔΔ	515±1,2
Толщина роговицы выше 520 мкм / Corneal thickness above 520 microns	563±17,8 8 больных (16 глаз) / 8 patients (16 eyes)	543±1,55 8 больных (16 глаз) / 8 patients (16 eyes)	546±1,57 7 больных (14 глаз) / 7 patients (14 eyes)	536±0,86 8 больных (8 глаз) / 8 patients (8 eyes)	–
Роговичный астигматизм до 2,0 Д / Corneal astigmatism up to 2,0 D	37,5% 3 больных (6 глаз) / 3 patients (6 eyes)	20% 4 больных (8 глаз) / 4 patients (8 eyes)	28,5% 4 больных (8 глаз) / 4 patients (8 eyes)	30% 4 больных (6 глаз) / 4 patients (6 eyes)	91% 29 больных (58 глаз) / 29 patients (58 eyes)
Роговичный астигматизм 2,25–4,0 Д / Corneal astigmatism 2,25–4,0 D	62,5% 13 больных (26 глаз) / 13 patients (26 eyes)	80% 16 больных (32 глаза) / 16 patients (32 eyes)	71,5% 10 больных (20 глаз) / 10 patients (20 eyes)	70% 10 больных (14 глаз) / 10 patients (14 eyes)	9% 3 больных (6 глаз) / 3 patients (6 eyes)

Достоверность различий / Reliability of difference: ΔΔΔ p<0,001; ΔΔ p<0,01; Δ p<0,05

**Таблица 2. Состояние офтальмотонуса у больных основной и контрольной групп**

Table 2. Level of ophthalmotonus in patients of the main and control groups

Возраст / Age	15–25 лет 28 больных (56 глаз) / 15–25 years old 28 patients (56 eyes)		26–35 лет 28 больных (48 глаз) / 26–35 years 28 patients (48 eyes)		Контрольная группа 32 больных (64 глаза) / Control group 32 patients (64 eyes)
	До 10,0 Д 8 больных (16 глаз) / Up to 10,0 D 8 patients (16 eyes)	Выше 10,0 Д 20 больных (40 глаз) / Above 10,0 D, 20 patients (40 eyes)	До 10,0 Д 14 больных (28 глаз) / Up to 10,0 D 14 patients (28 eyes)	Выше 10,0 Д 14 больных (20 глаз) / Above 10,0 D 14 patients (20 eyes)	
Тонометрия 5,0 г грузом, мм рт. ст. / Tonometry 5.0 g, mm Hg	22,5±0,3 ΔΔΔ	19,5±0,36 ΔΔ	16,9±0,27 Δ	20,2±0,65 ΔΔ	14,3±2,05
Тонометрия 10,0 г грузом, мм рт. ст. / Tonometry 10.0 g, mm Hg	24,5±0,44 ΔΔ	24,0±0,42 Δ	21,5±0,4	23,0±0,35 Δ	20,2±2,44

Достоверность различия / Reliability of difference: ΔΔΔ  $p < 0,001$ ; ΔΔ  $p < 0,01$ ; Δ  $p < 0,05$ 

Для оценки состояния офтальмотонуса пациентам обеих групп было проведено измерение ВГД грузами 5 и 10 г по Маклакову. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, наиболее показательными являются данные измерения грузом 5,0 г. У всех пациентов основной группы выявлено повышение ВГД, причем самый высокий уровень ВГД зафиксирован в возрастной группе 15–25 лет у больных с миопией до 10,0 Д и нормальной толщиной роговицы. У пациентов с истончением центральной зоны роговицы уровень ВГД, измеренного грузом 5,0 г, снижен, в связи с чем необходима корректировка результатов измерения.

При измерении ВГД грузом 10,0 г показатели тонометрии лежат в пределах нормальных значений у всех пациентов. Однако, принимая во внимание уменьшение толщины роговицы в оптической зоне, данные результаты следует оценивать как псевдонормальные.

### Выводы

1. Для диагностики ювенильной глаукомы у пациентов с высокой степенью прогрессирующей миопии необходимо проводить следующие исследования: пахиметрию, измерение ПЗО глаза, офтальмо- и рефрактометрию, тонометрию грузом 5,0 г.

2. На результаты тонометрии у больных с сочетанием глаукомы и высокой степенью близорукости оказывают влияние центральная толщина роговицы и наличие роговичного астигматизма в оптической зоне, приводя к получению псевдонормальных показателей уровня ВГД.

3. Наиболее достоверной для диагностики ювенильной глаукомы при наличии у пациента миопии высокой степени является тонометрия грузом 5,0 г.

### Литература/References

1. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М. и др. Вязко-эластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. Глаукома. 2007;2:14-19 [Aruityunyan L.L., Elichev V.P., Philippova O.M. et al. Viscoelastic properties of the cornea in primary open angle glaucoma. Glaucoma. 2007;2:14-19 (in Russ.)].

2. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 2002;283 [Avetisov E.S. Myopia. M.: Medicine, 2002;283 (in Russ.)].

3. Макашова Н.В. Ранняя диагностика, особенности клинических проявлений и лечения открытоугольной глаукомы при миопии: Дис... докт. мед. наук. М., 2004;240. [Makashova N.V. Early diagnosis, clinical manifestations and treatment of open-angle glaucoma with myopia. Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. M., 2004;240 (in Russ.)].

4. Qiu M., Wang S.Y., Singh K., Lin S.C. Association between myopia and glaucoma in the United States population. Invest. Ophth. Vis. Sci. 2013; 54(1):830-835.

5. Guttman C.K. Association between myopia and glaucoma concerning, but may not be real. Ophth. Times, ART, 15. 2013.

6. Акопян А.Н., Еричев В.П. Ценность биомеханических параметров глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии. Глаукома. 2008;1:9-14 [Akopyan A.N., Elichev V.P. Value of biomechanical parameters of the eye in the treatment of glaucoma, myopia and comorbidity. Glaucoma. 2008;1:9-14 (in Russ.)].

7. Michael W.H. Systemic medications and other risk factors open-angle glaucoma. The Netherlands, 2012. Ter verkrijging van het doctoratand. Medische wetenschappen, p. 165.

8. Вурдафт А.Е. Профилактика прогрессирующей миопии с точки зрения доказательной медицины. Методы стабилизации миопии с позиции медицины, основанной на доказательствах: Матер. XIV Международного форума для практикующих оптиков, оптометристов и офтальмологов. С.-Петербург, 2013 [Vurdaft A.E. Prevention of myopia progression in terms of evidence-based medicine. Methods of stabilizing the position of myopia in terms of evidence-based medicine. XIV Proceedings of the International Forum for practicing opticians, optometrists and ophthalmologists. Saint-Petersburg, 2013 (in Russ.)].

9. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство, 2008;360. [Nesterov A.P. Glaucoma. M.: Medical News Agency. 2008;360 (in Russ.)].

10. Нестеров А.П. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. Глаукома. 2005;3:66-75 [Nesterov A.P. The normotensive glaucoma: modern view of the pathogenesis, diagnosis, and treatment clinic. Glaucoma. 2005;3:66-75 (in Russ.)].

11. Шкробец Г.В., Должич Г.Н. Ведущие патогенетические факторы развития глаукомы у лиц молодого возраста с близорукостью высокой степени. Глаукома. Вестник офтальмологии. 2012;3:22-16 [Shkrebets G.V., Dolzhich G.N. Leading pathogenetic factors of glaucoma in young patients with myopia of high degree. Glaucoma. Journal of ophthalmology. 2012;3:12-16 (in Russ.)].

12. Набиев А.М., Захидов У.Б. Клинические критерии диагностики ювенильной глаукомы при прогрессирующей миопии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011;2:59 [Nabiev A.M., Zakhidov U.B. The clinical criteria for the diagnosis of juvenile glaucoma in progressing myopia. RMJ. Clinical ophthalmology. 2011;2:59 (in Russ.)].

13. Шкробец Г.В., Кулжинская Г.И. и др. Изменения кровотока в магистральных артериях головы и шеи у пациентов с близорукостью в сочетании с глаукомой: Материалы VIII Международной научной конференции офтальмологов Причерноморья. Инновационная офтальмология. BSOS-VIII. Анапа, 2010;153-154 [Shkrebets G.V., Kulzhinskaya G.I. et al. Changes in blood flow in the major arteries of the head and neck in patients with combined myopia and glaucoma. VIII Proceedings of the international scientific conference of ophthalmologists Prichernomorja. Innovative ophthalmology. BSOS-VIII. Anapa. 2010;153-154 (in Russ.)].

14. Мусаев Гальбинур П.И., Ализаде Л.В., Ахмедова С.Н. Миопия и глаукома. Офтальмология. 2014;2:94-106 [Musaev Galbinur P.I., Alizade L.V., Akhmedova S.N. Myopia and glaucoma. Ophthalmology. 2014;2:94-106 (in Azerbaijan)].

**Сведения об авторах:** Юлдашев Азизбек Махамдалиевич – врач-офтальмолог; Усенко Валентина Александровна – к.м.н. Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации. 720040, Киргизия, г. Бишкек, ул. Боконбаева, 144а. **Контактная информация:** Юлдашев Азизбек Махамдалиевич, e-mail: ayueye89@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 07.11.2017. **About the authors:** Azizbek M. Yuldashev – ophthalmologist; Valentina A. Usenko – Ph.D. Kyrgyz state medical institute of retraining and advanced training. 144a, Bokonbayeva str., Bishkek, 720040, Kyrgyzstan. **Contact information:** Azizbek M. Yuldashev, e-mail: ayueye89@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 07.11.2017.**

# Ретинопатия Пурчера (клинический случай)

Л.Н. Колесникова, Ф.Х. Батырбекова

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

## РЕЗЮМЕ

Ретинопатия Пурчера (РП) – это заболевание, характеризующееся изменениями на глазном дне (белые ватообразные очаги, кровоизлияния в сетчатку, отек диска зрительного нерва и пятна Пурчера в виде ишемических зон в глубоких слоях сетчатки) и сопровождающееся снижением остроты зрения. Данное состояние не является следствием прямой механической травматизации глаз. Чаще всего оно развивается при компрессионных травмах, остром панкреатите, почечной недостаточности, преэклампсии, родах, краш-синдроме и других состояниях.

Острый панкреатит является одним из заболеваний, приводящих к активации системы комплемента посредством увеличения содержания в крови ферментов, таких как трипсин. Это в свою очередь сопровождается гиперкоагуляцией и формированием лейкоцитарных агрегантов, приводящих к эмболизации ретинальных прекапиллярных артериол и развитию клиники РП.

В данной статье представлен клинический случай РП у пациента с острым панкреатитом, проходившего лечение в многопрофильной больнице. В настоящее время нет методов доказанного эффективного лечения данного заболевания. Поэтому знание основных офтальмоскопических проявлений РП позволит врачу поставить корректный диагноз и выбрать правильную тактику ведения пациентов, не прибегая к необоснованному лечению.

**Ключевые слова:** сетчатка, отек диска зрительного нерва, ватные экссудаты, кровоизлияния в сетчатку, ишемия, клинический случай, острый панкреатит, острое снижение зрения.

**Для цитирования:** Колесникова Л.Н., Батырбекова Ф.Х. Ретинопатия Пурчера (клинический случай) // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 248–251.

## ABSTRACT

Purtscher retinopathy (case report)

Kolesnikova L.N., Bатыrbekova F.H.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Purtscher's retinopathy is a disease characterized by changes of the fundus (white «cotton wool» spots, retinal hemorrhages, optic disc edema and Purtscher spots in the form of ischemic areas of inner retinal whitening) associated with impaired visual acuity. This condition is not caused by direct mechanical injury of the eyes. Most often it is associated with compression injuries, acute pancreatitis, renal failure, preeclampsia, childbirth, crush injury and other conditions.

Acute pancreatitis is a disease that activates a system of complement through increasing the content of enzymes such as trypsin in blood. This, in turn, is accompanied by hypercoagulability and the formation of leukocyte aggregants leading to embolization of retinal precapillary arterioles and the development of Purtscher's retinopathy.

This article presents a clinical case of Purtscher's retinopathy in a patient with acute pancreatitis who was treated in a multidisciplinary hospital. Currently, there is no evidence based effective treatment for this disease. Therefore, knowledge of the main ophthalmoscopic manifestations of Purtscher's retinopathy will allow the doctor to set the correct diagnosis and choose the tactics of patient's management without medication errors.

**Key words:** retina / optic disc edema / cotton wool spots / retinal hemorrhages / ischemia / clinical case / acute pancreatitis / acute vision loss.

**For citation:** Kolesnikova L.N., Bатыrbekova F.H. Purtscher retinopathy (case report) // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 248–251.

Первые сообщения о внезапной потере зрения с развитием ишемической ретинопатии, обширными экссудативными очагами вокруг диска зрительного нерва (ДЗН), геморрагиями, развившимися на фоне компрессионной травмы черепа, принадлежат австрийскому ученому О. Пурчеру [1]. В 1910 г. данная патология сетчатки получила название ретинопатии Пурчера (РП), а ишемические зоны сетчатки – пятна Пурчера. Возникновение данной патологии автор связывал с повышением внутричерепного давления при компрессионной травме, последующим застоем лимфы в периваскулярных пространствах и выходом ее в сетчатку. Развитие РП наблюдалось при компрессионных травмах

грудной клетки с переломом ребер, трубчатых костей конечностей.

В 1975 г. Wals описал развитие РП при остром панкреатите вследствие злоупотребления алкоголем [2]. Аналогичную картину глазного дна можно также наблюдать при почечной недостаточности, газовой и жировой тромбоэмболии, пузырьном заносе, гемолитическом и ДВС-синдромах, как осложнение орбитальных и параорбитальных инъекций. Прослеживается связь развития РП и с инфекционными заболеваниями (бактерии, вирусы, паразитарные инвазии).

Типичная картина ишемической ретинопатии включает [3, 4]:



- одно- или двухстороннее быстрое безболезненное снижение зрения, иногда до светоощущения;
- обширные белые ватообразные очаги (cotton wool spots) с нечеткими границами вокруг зрительного нерва и парамакулярной области;
- кровоизлияние в виде языков пламени (flame shaped retinal haemorrhages), пятен и точек (dot and blot) в центральных отделах сетчатки;
- обширный серо-белый отек сетчатки, распространяющийся на макулярную и парамакулярную области;
- присоединение отека ДЗН в подострую стадию.

Особенности кровообращения ДЗН с наличием большого количества сосудистых анастомозов обуславливают относительно благоприятный исход данного состояния [5].

Патогенез РП до конца не выяснен, но нельзя исключить мультифакторную природу данного заболевания. В зависимости от непосредственной причины возникновения РП запускаются различные патогенетические механизмы. Одной из ведущих теорий развития РП является эмболическая [1]. Природа эмбола зависит от триггерного за-

болевания. Независимо от вида эмбола РП развивается при окклюзии на уровне перепапиллярных артериол [6]. При травматических повреждениях превалирует окклюзия ретинальных артериол и капилляров сетчатки жировыми микроэмболами. Их размер варьирует от 10–50 мкм, но чаще составляет 12–15 мкм. Это значительно меньше диаметра перипапиллярных артериол (15–150 мкм), что позволяет эмболам проникать в капилляры сетчатки.

Такие состояния, как острый панкреатит, почечная недостаточность, сепсис и кровопотеря активируют систему комплемента с формированием лейкоцитарных агрегатов. Последние могут привести к закупорке перипапиллярных артериол, т. к. их диаметр в среднем составляет 60 мкм. Одновременно происходят повышение венозного давления и травматизация сосудистой стенки. Активация системы комплемента является естественной защитной реакцией на различные стрессовые ситуации в организме и часто сопровождается развитием РП. В некоторых случаях активация механизмов дезагрегации и фибринолиза позволяет предупредить развитие РП.



Рис. 1. Глазное дно правого глаза на момент поступления пациента в офтальмологическое отделение  
Fig. 1. Ophthalmoscopic picture of the right eye at the time of admission to the ophthalmology department



Рис. 2. Глазное дно левого глаза на момент поступления пациента в офтальмологическое отделение  
Fig. 2. Ophthalmoscopic picture of the left eye at the time of admission to the ophthalmology department

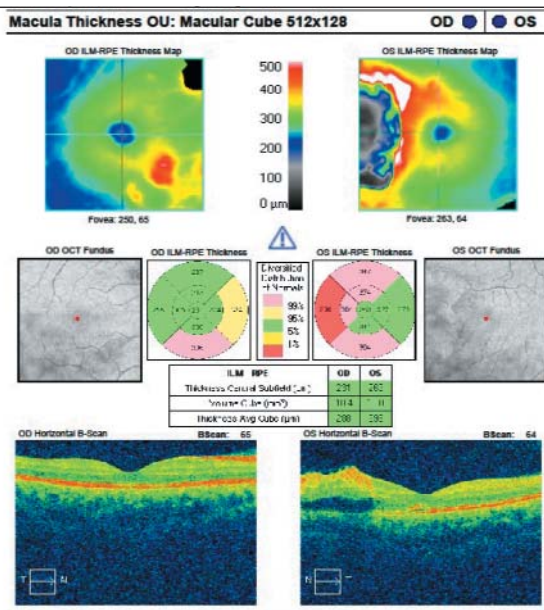


Рис. 3. Данные ОКТ, макулярная область обоих глаз  
Fig. 3. Macular zone by OCT

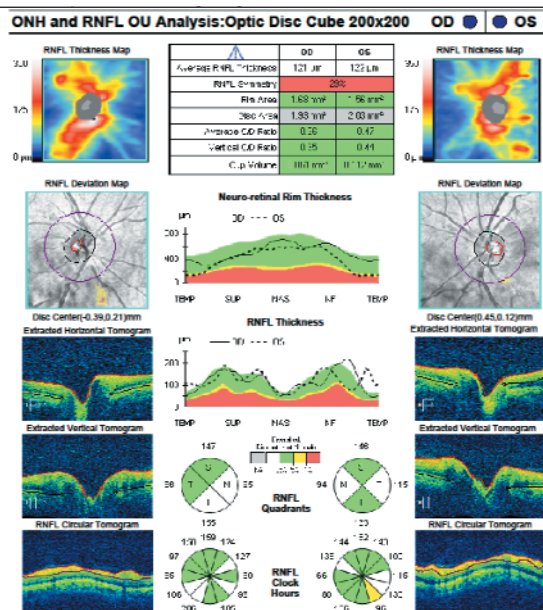


Рис. 4. Данные ОКТ, диски зрительного нерва обоих глаз  
Fig. 4. Optic disc by OCT

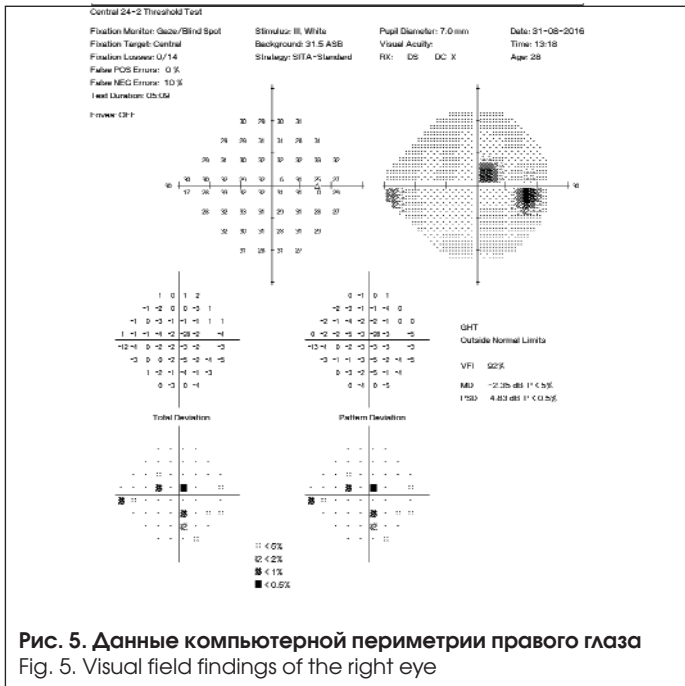


Рис. 5. Данные компьютерной периметрии правого глаза  
Fig. 5. Visual field findings of the right eye

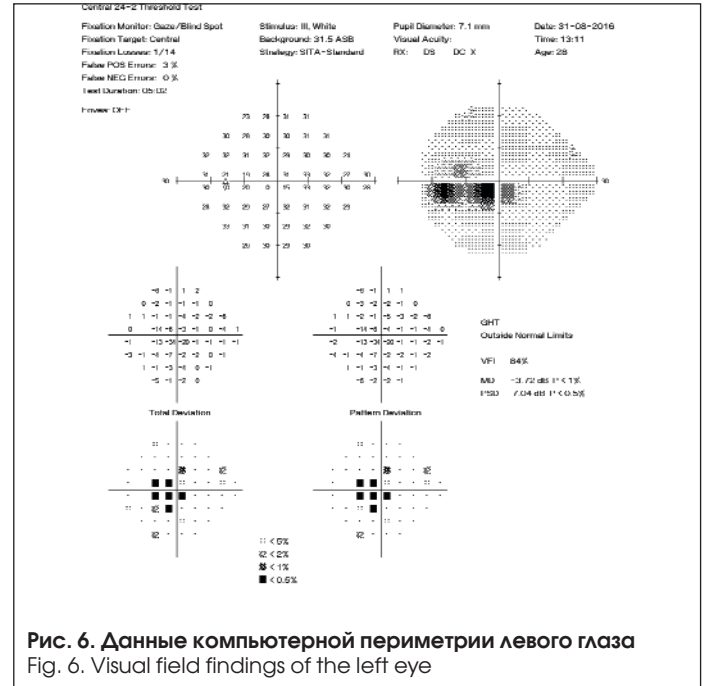


Рис. 6. Данные компьютерной периметрии левого глаза  
Fig. 6. Visual field findings of the left eye



Рис. 7. Глазное дно правого глаза на фоне проводимой терапии  
Fig. 7. Ophthalmoscopic picture of the right eye during therapy



Рис. 8. Глазное дно левого глаза на фоне проводимой терапии  
Fig. 8. Ophthalmoscopic picture of the left eye during therapy

За последние десятилетия значительно возросло количество тяжелых дорожно-транспортных травм, число случаев острой патологии желудочно-кишечного тракта в связи с приемом алкоголя, наркотиков, различных токсических веществ. Все это значительно увеличило количество случаев возникновения РП. Диагностика РП затруднена из-за незнания данной патологии и развития ее у соматически тяжелых больных. Внимание врачей в первую очередь направлено на стабилизацию функций жизненно важных органов, вытесняя проблемы со зрением на второй план. С этой патологией чаще всего сталкиваются офтальмологи в условиях многопрофильной больницы.

За 2016 г. в глазное отделение ГКБ №1 было переведено 5 больных из хирургического отделения с резким снижением зрения обоих глаз на фоне острого панкреатита, им был выставлен диагноз РП.

**Один из клинических случаев представлен ниже.**

Больной Ш., 28 лет, находился на лечении в хирургическом отделении с диагнозом «острый панкреатит» на фоне злоупотребления алкоголем. С момента поступления больной предъ-

являл жалобы на резкое безболезненное снижение зрения обоих глаз. После купирования явлений острого панкреатита больной был переведен в глазное отделение.

Данные клинических анализов при поступлении представлены в таблицах 1–3.

В биохимическом анализе крови выявлено значительное увеличение уровня ферментов, характерное для острого панкреатита. Обращает на себя внимание снижение уровня тромбоцитов в общем анализе крови, что свидетельствует об активации процессов внутрисосудистой агрегации, приводящей к нарушениям микроциркуляции.

Офтальмологический статус: Vis OD = 0,7 н/к, Vis OS = 0,6 эксцентрично н/к.

Подвижность глазных яблок – в полном объеме, прямая и содружественная реакции сохранены справа, а слева – относительно аферентный дефект.

Глазное дно OD (рис. 1): ДЗН бледно-розовый, границы незначительно ступенчаты, сосудистая воронка сохранена, с височной стороны выходит цилиоретинальная артерия, обеспечивающая дополнительное питание сетчатки макулярной области. Вокруг ДЗН имеются одиночные мягкие ватообразные ретинальные

**Таблица 1. Биохимическое исследование крови**  
Table 1. Biochemical blood test

Показатель/ Component	26.08.2016	Единицы/Units	Границы норм/ Normal values
Аспартатаминотрансфераза/ААТ	43,4	Ед/л (U/l)	10,0–40,0
Щелочная фосфатаза/ Alkaline phosphatase	120,5	Ед/л (U/l)	30,0–120,0
Альфа-амилаза/ Alpha-amylase	178,7	Ед/л (U/l)	30,0–118,0

**Таблица 2. Клинический анализ крови**  
Table 2. Clinical blood test

Показатель/ Component	25.08.2016	26.08.2016	Единицы/ Units	Границы норм/ Normal values
Лейкоциты (WBC)	8,3	8,2	10*9/л	4,0–9,0
Эритроциты (RBC)	3,99	3,89	10*12/л	4,00–5,00
Гемоглобин (HGB)	139	123	г/л	130,0–160,0
Гематокрит (HCT)	36,2	36,1	%	40,00–48,00
Тромбоциты (PLT)		148	10*9/л	180–320
Гранулоциты (GRAN)	56,7	76,8	%	48,0–80,0
Лимфоциты (LYM)	20,8	17,3	%	19,0–37,0
Моноциты (MONO)		5,9	%	3,00–11,00

экссудаты различного размера и формы, с незначительными кровоизлияниями вокруг них. Отек парапапиллярной области сетчатки – без захвата макулы. Периферия сетчатки – без изменений. Вены полнокровны, а:в = 1:3.

Глазное дно OS (рис. 2): ДЗН бледно-розовый, границы незначительно ступенчаты, сосудистая воронка сохранена, отсутствует цилиоретинальная артерия. Вокруг ДЗН имеются обширные сливные мягкие ватообразные ретинальные экссудаты. Отек парапапиллярной области сетчатки – с захватом макулы. Периферия сетчатки – без изменений. Вены полнокровны, а:в = 1:3.

С учетом описанного выше мы предполагаем, что более высокая острота зрения правого глаза обусловлена отсутствием отека в макулярной области вследствие ее двойного кровоснабжения за счет цилиоретинальной артерии.

**Таблица 3. Коагулологическое исследование**  
Table 3. Coagulation profile

Показатель/ Component	25.08.2016	Единицы/Units	Границы норм/ Normal values
Протромбиновый индекс/ Prothrombin index	87,3	%	75,0–130,0
МНО (INR)	1,05		0,85–1,15
АЧТВ (APPT)	32,3	С (s)	25,1–36,5

На основании данных офтальмоскопии (обширные «ватные» ретинальные экссудаты, кровоизлияния в слое нервных волокон с типичной локализацией вокруг ДЗН) был выставлен диагноз РП.

Клинический диагноз был подтвержден результатами дополнительных исследований (рис. 3–6).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) выявила утолщение слоев сетчатки, локальную отслойку нейрорепителлия, дефект пигментного эпителия в парамакулярной области левого глаза (рис. 3, 4).

В офтальмологическом отделении больной получал лечение в виде инфузионной терапии, системного и местного применения глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков. Параллельно проводилась нейропротекция.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика (рис. 7, 8).

До настоящего времени данных об эффективном лечении РП нет [7]. В литературе описываются случаи местного применения глюкокортикостероидов [4, 8].

### Заключение

Течение острого панкреатита может сопровождаться внезапной потерей зрения. В задачи офтальмолога входит правильная трактовка результатов осмотра с выставлением корректного диагноза. Двусторонность и безболезненность процесса, наличие ватообразных экссудативных очагов и кровоизлияний, преимущественно вокруг ДЗН, отек макулярной и парамакулярной областей, некоторое полнокровие вен должны склонять специалиста в пользу РП.

### Литература/References юждз0

- Behrens-Baumann W., Scheurer G., Schroer H. Pathogenesis of purtscher's retinopathy. An experimental study. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1992;230(3):275-280.
- Jacob H.S., Goldstein I.M., Shapiro I. Sudden blindness in acute pancreatitis. Possible role of complement-induced retinal leukoembolization. Archive of Internal Medicine. 1981;6: 134-141.
- Inkeles D.M., Walsh J.B. Retinal fat emboli as sequela to acute pancreatitis. Am J Ophthalmol. 1975;80(5):93.
- Ho A.C., Brawn G.C. Purtscher's retinopathy. Retina. 2009;285-286.
- Jeffrey O., Behnaz R., Naresh M. Sub-Tenon's triamcinolone for post-partum Purtscher's-like retinopathy. Clinical Ophthalmology. 2008;2(1):195-198.
- Sally A. B., Bruce J. Purtscher's retinopathy. Postgrad Med J. 1996; 72:409-412.
- Miguel A.I., Henriques F., Azevedo L.F. Systematic review of Purtscher's and Purtscher-like retinopathies. Eye. 2013;27(1):13.
- Nor-Masniwati S., Azhany Y., Zunaina E. Purtscher-like retinopathy following valsalva maneuver effect: Case report. J Med Case Rep. 2011;5:338.

**Сведения об авторах:** Колесникова Лидия Николаевна – к.м.н.; Батырбекова Фатима Хамзатовна – ординатор. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1. **Контактная информация:** Батырбекова Фатима Хамзатовна, e-mail: juldus07@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. **Статья поступила 19.09.2017.**

**About the authors:** Lydia N. Kolesnikova – PhD; Fatima H. Bатырбекова – resident. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Fatima H. Bатырбекова, e-mail: juldus07@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 19.09.2017.**



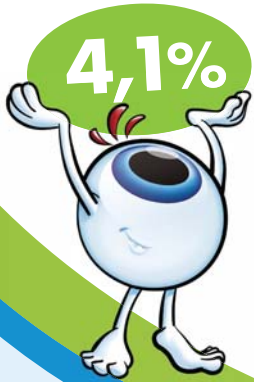
Удобные  
тюбик-капельницы

# тафлотан

15 мкг/мл тафлупрост

Первый в мире\*  
простагландин без консерванта

Низкий риск развития  
гиперемии конъюнктивы<sup>(1)</sup>



на фоне доказанной  
высокой  
эффективности<sup>(2,3)</sup>



15 мкг/мл тафлупрост

## тафлотан

Простагландин без консерванта.

**Краткая информация по применению** (перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по медицинскому применению): **ТАФЛОТАН®**. Рег. номер: ЛП-002287. МНН: Тафлупрост. Состав: 1 мл глазных капель содержит: Активное вещество: Тафлупрост - 15 мкг; Вспомогательные вещества: Глицерол, натрия гидрофосфата дигидрат, динатрия эдетат, полисорбат-80, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота для коррекции pH, вода для инъекций до 1 мл. **Код АТХ:** S01EE05.

**Фармакологические свойства:** Механизм действия: Тафлупрост - фторированный аналог простагландина F2α. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простагландинного рецептора человека. Средство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем средство латанопроста. Тафлупрост снижает внутриглазное давление (ВГД), усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги. Клинический эффект: Снижение ВГД начинается в течение 2-4 часов после первой инстилляции препарата, а максимальный эффект достигается примерно через 12 часов. Продолжительность эффекта сохраняется, по меньшей мере, в течение 24 часов. Тафлупрост эффективен в качестве монотерапии, а так же обладает аддитивным эффектом при применении его в качестве дополнительной терапии к тимололу. **Показания к применению:** Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. В качестве монотерапии у пациентов которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта; пациентам с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии; пациентам не переносящим препараты первой линии или имеющим противопоказания к этим препаратам. В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам. Тафлупрост предназначен для пациентов старше 18 лет. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата. Женщинам с детородным потенциалом не следует применять Тафлотан®, если они не используют адекватные средства контрацепции. Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения. Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза - одна капля Тафлотан® в конъюнктивный мешок пораженного глаза один раз в день, вечером. Содержимого одной тюбик-капельницы достаточно для закапывания в оба глаза. При применении нескольких офтальмологических препаратов местного действия, интервалы между их применением должны быть не менее 5 минут. **Побочные эффекты:** В исследовании фазы III при сравнении тафлупроста 0,0015% без консерванта с тимололом гиперемия глаз отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших Тафлупрост. Следующие побочные эффекты, связанные с лечением были зарегистрированы в ходе клинических исследований: Офтальмологические: Часто встречающиеся (от ≥ 1/100 до < 1/10): зуд глаз, раздражение глаз, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы/глаз, увеличение длины, толщины и числа ресниц, синдром «сухого глаза», ощущение инородного тела в глазах, изменение цвета ресниц, эритема век, поверхностный точечный кератит, фотофобия, повышенное слезоотделение, затуманивание зрения, снижение остроты зрения и повышенная пигментация радужной оболочки. Не часто встречающиеся (от ≥ 1/1000 до < 1/100): пигментация век, отек век, астенония, отек конъюнктивы, появление отделяемого из глаз, блефарит, воспаление передней камеры, ощущение дискомфорта в глазах, фибр передней камеры глаза, пигментация конъюнктивы, конъюнктивальные фолликулы, аллергический конъюнктивит, и типичное ощущение в глазу. Нарушения нервной системы: Часто встречающиеся (от ≥ 1/100 до < 1/10): головная боль. Нарушения кожи и подкожных тканей: Не часто встречающиеся (от ≥ 1/1000 до < 1/100): гипертрихоз век. **Особые указания:** До начала лечения пациенты должны быть предупреждены о возможности чрезмерного роста ресниц, потемнения кожи век и усиления пигментации радужной оболочки глаза. Нет опыта применения тафлупроста в случаях неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукомы. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении тафлупростом пациентов с офтаким, артифактом, поврежденной задней капсулой хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, а так же пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ирита/увеита. Нет никакого опыта применения препарата у пациентов с тяжелой астмой. В связи с этим пациентам этой группы следует лечить с осторожностью. Тафлупрост не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Как и при применении любых других офтальмологических средств, после инстилляции препарата может возникнуть кратковременное затуманивание зрения. В этом случае пациент должен подождать пока зрение полностью восстановится, и только после этого управлять автомобилем или эксплуатировать механическое оборудование. **Форма выпуска:** Капли глазные 0,0015%. По 0,3 мл в тюбик-капельнице. 10 тюбик-капельниц, спаянных в виде пластмассовой ленты, в пакетах из ламинированной фольги. 3 пакета вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. После первого вскрытия пакета - 4 недели. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке. Хранение: Хранить при температуре 2 - 8 °С в недоступном для детей месте. После вскрытия пакета с тюбик-капельницами хранить тюбик-капельницы в пакете при температуре не выше 25 °С. После однократного использования тюбик-капельницу следует выбросить вместе с имеющимся остатком. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производитель:** Сантэн АО, Нийтэхяанкау 20, 33720 Тампере, Финляндия.

1) Риск развития гиперемии конъюнктивы 4,1%. SPC Taflotan®, 2014. 2) В рандомизированных контролируемых исследованиях Тафлотан® снижал ВГД на 6,9-9,7 мм рт.ст.а-д: a. Uusitalo H, Piilunat LE, Ropo A, et al. Efficacy and safety of tafluprost 0,0015% versus latanoprost 0,0015% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. Acta Ophthalmol. 2010 Feb;88(1):12-19. b. Traverso CE, Ropo A, Papadia M, Uusitalo H. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. Br J Ocul Pharmacol Ther. 2012 Feb;26(1):97-104. c. Konstas AG, Guaranta L, Katsanos A, et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2013 Dec;97(12):1510-5. d. Chabi A, Varma R, Tsai JC, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of preservative-free tafluprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 2012 Jun;153(6):1187-1196. 3) Erb C, Lanzl I, Seidova SF, Kimmich F. Preservative-free tafluprost 0,0015% in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension. Adv Ther. 2011 Jul;28(7):575-585.

\* Ясное зрение для жизни. \*\* Успешно применяется в мире с 2008 г.