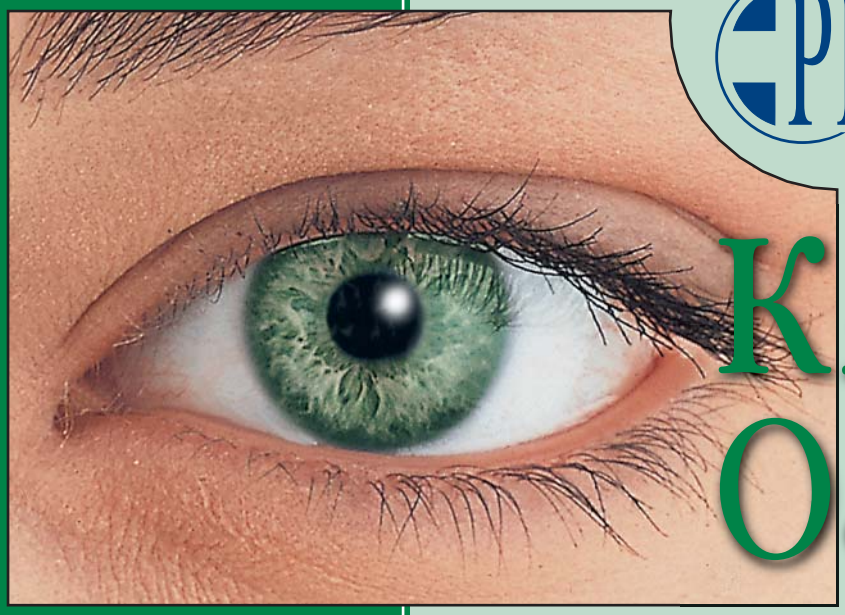
ISSN 2311-7729



РМЖ Клиническая Офтальмология

Межрегиональная общественная организация «Глаукомное общество»

ТЕМА НОМЕРА: Глаукома

Оригинальные статьи

Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой 1
Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, В.П. Еричев, Э.В. Бойко, А.В. Дога, А.А. Рябцева, В.П. Сергеев, Аули Ропо

Возможности понижения высокого внутриглазного давления при помощи одного гипотензивного препарата у больных с впервые выявленной открытоугольной глаукомой 7
О.И. Лысенко, А.В. Малышев, С.В. Янченко, И.В. Грищенко

Пролатан® (латанопрост 0,005%) в лечении первичной открытоугольной глаукомы 11
Е.А. Егоров, А.В. Селезнев

Влияние слезозаместительной и корнеопротекторной терапии на состояние глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» 15
Г.Б. Егорова, А.А. Федоров, Т.С. Митичкина, А.Р. Шамсудинова, Т.Н. Сафонова

Пилотное исследование препарата Озурдекс в лечении макулярного отека после тромбоза ЦВС и ее ветвей 21
А.Е. Егоров, М.А. Гукасян

Оптимизация критериев диагностики центральной серозной хориоретинопатии 24
А.Г. Щуко, А.Н. Злобина, Т.Н. Юрьева

Обзоры

Каротиноиды или макулярные пигменты. Что мы о них знаем? (обзор литературы) 28
Е.А. Егоров, А.А. Гветадзе

Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний 32
С.А. Алпатов

Возрастная макулярная дегенерация. Современный взгляд на проблему (обзор литературы) 37
А.А. Гветадзе, И.А. Королева

Перспективы практического применения биомеханических исследований в офтальмологии 41
С.Ю. Петров, А.Э. Асламазова 1, В.С. Рещикова, С.В. Вострухин, Т.М. Агаджанян

Конференции

XII Международный конгресс Российского глаукомного общества «Глаукома: теории, тенденции, технологии» 46

Отчет о XXI Экспертном совете по глаукоме 47

Самые полезные конференции по офтальмологии с марта по июнь 2015 года! 49

Юбилеи

Юбилей офтальмологической службы МОНИКИ 52

Santen

2015 № 1

www.RMJ.ru

Оцените достоинства нашего сайта в Интернете. Современный способ представления печатных изданий позволяет Вам, не покидая рабочего места, получить необходимую информацию, а также проконсультироваться со своими коллегами.

RMJ.ru сегодня – это:

- Полные тексты (без сокращений) всех изданий Русского Медицинского Журнала, начиная с 1995 года.
- Поиск ключевых слов по статьям журнала.
- Медицинские словари.
- Календарь выставок и другая справочная информация.
- Подборка ссылок в Интернете: медицинские ресурсы, учреждения, фирмы и производственные предприятия.
- Подписка на печатное издание.
- **Электронные конференции** для обмена опытом между специалистами–медиками, консультаций и поиска различной информации.

РМЖ

Благодарим Вас за внимание к нашему изданию! РМЖ надеется и впредь быть Вашим надежным другом и помощником.

РМЖ:

- Независимое издание для практикующих врачей. Издается с 1995 года.
- Область распространения: вся Россия и СНГ.
- Современная полная информация о диагностике и лечении заболеваний для врачей всех специальностей.
- Авторы статей – ведущие профессионалы в своих областях.
- 36 тематических выпусков в год.
- **Распространяется по подписке** в редакции и бесплатно среди специалистов и медучреждений страны.

Реклама

Клиническая Офтальмология

научно–клиническое рецензируемое издание

№ 1, 2015
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:
д.м.н. А.В. Куроедов

Члены редколлегии:
профессор В.Н. Алексеев *(СПб)*
профессор Ю.С. Астахов *(СПб)*
профессор М.М. Бикбов *(Уфа)*
профессор В.В. Бржеский *(СПб)*
академик РАН, профессор А.Ф. Бровкина *(Москва)*
профессор А.В. Золотарев *(Самара)*
профессор А.Е. Егоров *(Москва)*
профессор В.П. Еричев *(Москва)*
профессор Е.С. Либман *(Москва)*
академик РАН, профессор Л.К. Мошетова *(Москва)*
член-корреспондент РАН, профессор Е.И. Сидоренко *(Москва)*
профессор В.В. Страхов *(Ярославль)*
профессор А.Г. Щуко *(Иркутск)*

Редакционный совет:
профессор Т.М. Бирич *(Белоруссия)*
профессор Т.К. Ботабекова *(Казахстан)*
профессор Э.М. Касимов *(Азербайджан)*
член-корреспондент НАМН, профессор З.Ф. Веселовская *(Украина)*

Ответственный секретарь:
к.м.н. Т.Е. Егорова

Научные редакторы:
Ж.Г. Оганезова
А.Н. Хитров

Координатор проекта:
А.М. Шутая

Редактор–корректор:
Т.В. Дека

Дизайн:
Т.В. Литовченко
В.П. Смирнов

Распространение:
М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е. А. Шинтяпина

Техническая поддержка и версия в Интернет:
К.В. Богомазов

Учредитель ООО «ИД РМЖ»

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»
Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4
Заказ № 20009. Тираж 7000 экз.
Свидетельство о регистрации средства массой 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
Статьи опубликованы на безвозмездной основе

Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой

Е.А. Егоров[1], Ю.С. Астахов[2], В.П. Еричев[3], Э.В. Бойко[4], А.В. Дога[5], А.А. Рябцева[6], В.П. Сергеев[7], Аули Ропо[8]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва
[2] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
[3] Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца
[4] ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;
[5] ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва
[6] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
[7] Санкт-Петербургский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
[8] Сантэн АО, Тампере, Финляндия

Резюме

Цель: оценить возможные преимущества перевода пациентов с симптомами изменения эпителия глазной поверхности после лечения 0,005% раствором латанопроста с консервантом (Ксалатан®, Пфайзер) на бесконсервантную форму 0,0015% раствора тафлупроста (Тафлотан®, Сантэн АО).

Методы: в анализ включили данные мультицентрового исследования III b стадии. Пациенты, включаемые в исследование, должны были иметь 2 симптома (i) или 1 жалобу и 1 симптом (ii) изменения эпителия глазной поверхности на первом визите на фоне предыдущего лечения латанопростом, включающим консервант бензалкония хлорид (БАХ), длительностью не менее 6 мес. Латанопрост с консервантом был заменен на офтальмологический раствор тафлупроста без консерванта, который назначался пациентам на период длительностью 12 нед. Жалобы пациентов и офтальмологические симптомы оценивали при первичном обследовании, через 2, 6 и 12 нед. после начала лечения тафлупростом без консерванта. Уровень внутриглазного давления (ВГД), дискомфорт при закапывании и предпочтения пациентов в отношении препаратов во время исследования регистрировали с целью изучения клинической эффективности и результатов лечения согласно оценке пациентов.

Результаты: всего в исследование включили 185 пациентов. Доля пациентов с жалобами на глазной дискомфорт (жжение, зуд, слезотечение, чувство раздражения глаза, инородного тела или сухости в глазу) к концу 12-недельного периода лечения бесконсервантной формой тафлупроста уменьшилась до 1/3 по сравнению с общим количеством пациентов, ранее лечившихся латанопростом, с такими же жалобами при первичном обследовании. Также вдвое уменьшилась доля пациентов с проявлениями блефарита или прокрашиванием роговицы или конъюнктивы флуоресцеином. Выраженность конъюнктивальной гиперемии снизилась в 2 раза за время лечения тафлупростом. Также наблюдалось статистически достоверное увеличение времени разрыва слезной пленки. Дальнейшее снижение уровня ВГД (на 1,5 мм рт. ст. от исходного среднего значения) отмечалось через 12 нед. лечения тафлупростом без консерванта в сравнении с данными первичного обследования.

Abstract

Evaluation of efficacy and safety of preservative-free tafluprost 0.0015% eye drops in patients with POAG and ophthalmohypertension

Egorov E.A.[1], Astahov Yu.S.[2], Erichev V.P.[3], Boiko Ae.V.[4], Doga A.V.[5], Ryabtseva A.A.[6], Sergeev V.P.[7], Auli Ropo[8]

[1] The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow
[2] St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg
[3] Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases;
[4] FGBVOU VPO Military Medical Academy named after S.M. Kirov, of the Ministry of Health of the Russian Federation, St.-Petersburg;
[5] FGBU Eye microsurgery named after acad. Fedorov S.N. of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
[6] GBUZ MO Moscow Regional scientific and research clinical institute named after M.F. Vladimirsky
[7] St.-Petersburg department of FGBU Eye microsurgery named after acad. Fedorov S.N. of the Ministry of Health of the Russian Federation
[8] Santen OY, Finland

Purpose: to investigate whether patients with signs and symptoms while using preserved 0.005% latanoprost eye drops (Xalatan®; Pfizer) gain from switching to preservative-free 0.0015% tafluprost eye drops (Taflotan®; Santen Oy).

Methods: the underlying analysis was based on a data of multicenter phase-III b clinical trial. Eligible patients were required to have (i) two symptoms or (ii) one sign and one symptom of ocular surface disease at the baseline visit and at least 6 months preceding treatment with latanoprost eye drops preserved with benzalkonium chloride (BAC). Latanoprost eye drops were then switched to preservative-free tafluprost eye drops for a total of 12 weeks. Ocular symptoms were queried and ocular signs evaluated at baseline, and at 2, 6 and 12 weeks after commencing the treatment with preservative-free tafluprost. Intraocular pressure (IOP), drop discomfort and treatment preference were evaluated during

Степень комфорта при закапывании увеличивалась при лечении бесконсервантной формой тафлупроста.

Заключение: согласно данным исследования, после перевода пациентов на бесконсервантную форму тафлупроста наблюдалось дополнительное снижение уровня ВГД. В результате лечения тафлупростом существенно снизилась выраженность симптомов поражения эпителия глазной поверхности и уменьшились жалобы пациентов на глазной дискомфорт в сравнении с таковыми в период лечения латанопростом, в состав которого включен консервант. Тафлупрост определенно превосходил латанопрост по уровню комфорта при закапывании.

Ключевые слова: тафлупрост без консерванта, Тафлотан®, латанопрост с консервантом, изменения эпителия глазной поверхности, ВГД.

Results: 185 glaucoma patients were enrolled into the clinical trial. The proportions of patients complaining of an ocular symptom (irritation/burning/stinging, itching, foreign body sensation, tearing or dry eye sensation) at the end of the 12-week treatment period with preservative-free tafluprost had diminished by one third of those reported for preserved latanoprost at baseline. Alike, the proportions of patients experiencing blepharitis or fluorescein staining (in cornea, conjunctiva) had decreased to a half of those reported for preserved latanoprost. The severity of conjunctival hyperemia was halved during the treatment with preservative-free tafluprost, and the tear break-up time and tear secretion results improved statistically significantly as well. A further reduction of IOP (about 1.5 mmHg) was seen with preservative-free tafluprost after the 12 weeks treatment period compared to preserved latanoprost at baseline. Drop comfort was improved clearly during the preservative-free tafluprost treatment.

Conclusion: the analysis confirmed that there is additional IOP- lowering effect after the replacing of BAC-preserved latanoprost eye drops with preservative-free tafluprost eye drops. Preservative-free tafluprost also significantly decreased the symptoms and signs of ocular surface disease in comparison with preserved latanoprost. Moreover, tafluprost clearly outrated latanoprost in drop comfort and treatment preference.

Key words: preservative-free tafluprost, Taflotan®, latanoprost, Xalatan®, ocular surface disease, IOP.

Введение

В нескольких исследованиях было показано, что большое количество пациентов с глаукомой, получающих местное лечение в виде глазных капель, имеет сопутствующее поражение эпителия глазной поверхности [1–3]. Согласно результатам данных исследований, не менее чем у 50% пациентов с глаукомой отмечаются проявления синдрома «сухого глаза». В дальнейшем были получены данные, что консерванты, а БАХ в большей степени, являются фактором возникновения ощущения «сухости» глаза. Таким образом, побочное действие консервантов можно расценить как серьезную клиническую проблему в лечении глаукомы.

БАХ в составе антиглаукомных препаратов в основном используется в концентрациях от 0,004 до 0,025%. Данный консервант проявляет токсичность даже в низких концентрациях, но эффект является дозозависимым.

БАХ характеризуется наличием прямой токсичности по отношению к ряду тканей и эпителию глазной поверхности и способен вызывать такие побочные эффекты, как конъюнктивальная гиперемия, точечная кератопатия и эрозия эпителия.

Также может отмечаться следующий симптомокомплекс: чувство раздражения глаза, жжения и зуда в глазу, ощущение инородного тела, слезотечение и чувство «сухости» в глазу [4, 5]. Антиглаукомные препараты, содержащие консервант, считаются причиной уменьшения количества бокаловидных клеток [6], увеличения отложения коллагена в субэпителиальном слое [7], роста объема собственного вещества роговицы за счет инфильтрации клетками хронического воспаления [8–10] и даже проявлений проапоптозного процесса в конъюнктиве [11].

Тафлупрост 0,0015% (Тафлотан® или Сафлутан®; «Сантэн АО», Тампере, Финляндия) был первым из препаратов простагландинового ряда для лечения глаукомы, не включающим в состав консервант и имеющим доказан-

Таблица 1. Критерии выраженности симптомов и жалоб пациентов для включения в исследование

Жалобы	Степень выраженности	Критерии включения
Раздражение глаза/жжение/покалывание	0–4[1]	Степень не менее 2
Ощущение инородного тела	0–4[1]	Степень не менее 2
Слезотечение	0–4[1]	Степень не менее 2
Зуд	0–4[1]	Степень не менее 2
Ощущение «сухости» глаза	0–4[1]	Степень не менее 2
Симптомы/показатели	**Показатель/степень**	**Критерии включения**
Время разрыва слезной пленки	сек[2]	< 10 сек
Прокрашивание роговицы флуоресцеином	0–V[3]	Степень не менее I
Прокрашивание конъюнктивы флуоресцеином	0–X[4]	Степень не менее II
Блефарит	0–3[5]	Степень не менее I
Конъюнктивальная гиперемия	0–4[6]	Степень не менее I
Продукция слезы	мм[7]	⩽ 10 мм

[1] 0 = нет, 1 = незначительно, 2 = умеренно, 3 = выражено, 4 = сильно выражено
[2] биомикроскопия
[3] Оксфордская шкала (0–V)
[4] суммарная степень прокрашивания в назальном (0–V) и темпоральном сегментах (0–V) по Оксфордской шкале
[5] 0 = нет, 1 = незначительный, 2 = умеренный, 3 = выраженный
[6] шкала степени гиперемии с примерами (допускаются половинные значения);
0 = нет, 1 = незначительная, 2 = умеренная, 3 = выраженная, 4 = сильно выраженная
[7] тест Ширмера

ное в доклинических и клинических исследованиях местное гипотензивное действие [12–18]. Тафлупрост представляет собой синтетический аналог простагландина $F_{2\alpha}$ ($ПГF_{2\alpha}$) и обладает высокой афинностью и селективностью по отношению к простаноидным рецепторам (FP). Фармакологический механизм действия аналогичен таковому 0,005% раствора латанопроста (Ксалатан®, «Пфайзер», Нью-Йорк), 0,004% раствора травопроста (Траватан®, «Алкон», США) и 0,03% биматопроста (Люмиган®, «Аллерган», Ирвин, США).

В этой статье приведены данные анализа результатов клинического исследования III b стадии. В него включали пациентов с проявлениями поражения эпителия глазной поверхности, возникшими в результате лечения глазными каплями латанопроста с консервантом (с высокой концентрацией БАХ – 0,02%).

Глазные капли латанопроста с консервантом после первичного обследования пациентов были заменены на период длительностью 12 нед. на бесконсервантную форму тафлупроста. Оценивались глазные симптомы и жалобы, уровень ВГД и глазного дискомфорта.

Методы

Мультицентровое рандомизированное клиническое исследование было проведено в России в 2010 г. Общее количество участников составило 185 пациентов в 7 клинических центрах. Исследование проводилось как открытое, т. к. капли тафлупроста без консерванта выпускаются только в виде тюбик-капельниц для однократного применения, а не в виде флаконов, содержащих мультидозы, как латанопрост с консервантом.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Международной конференции по гармонизации (МКГ), качественной клинической практики (ККП) и Хельсинкской декларацией.

Отобранные пациенты должны были иметь диагноз открытоугольной глаукомы (в т. ч. первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ)) и псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ) или офтальмогипертензии (ОГ) на одном из глаз или на обоих глазах и в течение по меньшей мере 6 мес. получать инстилляции глазных капель латанопроста с консервантом.

Пациенты, включаемые в исследование, должны были иметь 2 симптома (i) или 1 жалобу и 1 симптом (ii) изменения эпителия глазной поверхности на фоне предыдущего лечения латанопростом. Критерии оценки жалоб и симптомов приведены в таблице 1.

Не соответствующими критериям включения считались пациенты с закрытоугольной или вторичной глаукомой, при которой повышение ВГД было обусловлено другими факторами, чем отложение псевдоэксфолиативного материала на трабекуле, а также пациенты с уровнем ВГД более 22 мм рт. ст. на скрининговом визите на фоне лечения латанопростом с консервантом. Наличие офтальмологических операций в анамнезе (включая трабекулэктомию и другие лазерные вмешательства) в течение последних 6 мес., беременность, кормление грудью, детородный возраст (для женщин) в сочетании с отсутствием использования адекватных методов контрацепции также считались критериями исключения.

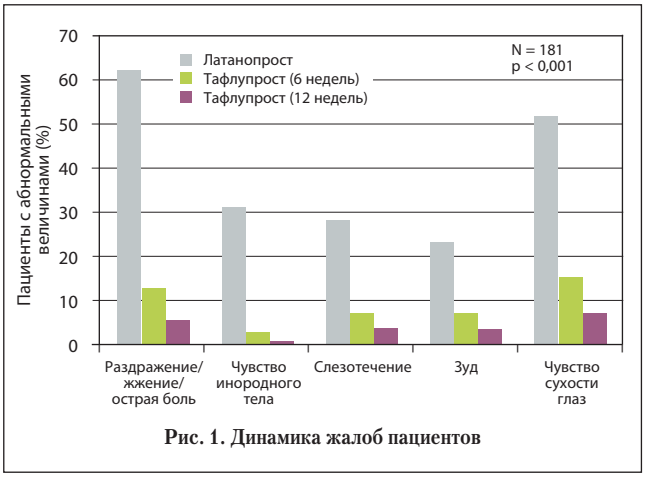


Рис. 1. Динамика жалоб пациентов

В течение 2 нед. до начала исследования исключались инстилляции других глазных капель с консервантом, кроме латанопроста, а в течение всего исследования – ношение контактных линз. К критериям исключения также относилось любое изменение состояния роговицы (в т. ч. и в результате рефракционной операции в анамнезе), которое могло бы повлиять на выполнение аппланационной тонометрии.

Для обследования пациентов применялись стандартные офтальмологические методики. Жалобы и симптомы оценивались с помощью опроса пациентов, а также тестов и шкал, приведенных в таблице 1. Уровень ВГД определяли в мм рт. ст. с помощью аппланационной тонометрии. Дискомфорт при закапывании фиксировали на основании шкалы, описывающей 4 степени выраженности дискомфорта: «отсутствие», «умеренный», «выраженный» и «сильно выраженный» дискомфорт. Для оценки качества жизни в каждой из клиник использовали валидированную версию опросника «Сравнение переносимости офтальмологических препаратов» (Comparison of Ophthalmic Medications for Tolerability (COMTol) [12]. Чтобы оценить предпочтения в отношении препаратов (латанопрост с консервантом или тафлупрост без консерванта), пациентам предлагали выбрать из 3-х вариантов: «латанопрост», «тафлупрост» или «ни один из перечисленных».

Дополнительно для оценки безопасности лечения регистрировали полученную со слов пациентов информацию о побочных эффектах, остроту зрения (по шкале logMAR), состояние полей зрения, данные биомикроскопии и офтальмоскопии.

План исследования включал 5 визитов: объединенный скрининговый/начальный визит и последующие визиты на 2-й, 6-й и 12-й нед. после начала инстилляций бесконсервантной формы тафлупроста 1 р./сут вечером. Также был запланирован 1 визит через 1–3 нед. после прекращения лечения тафлупростом на 12-й нед. Обследования проводились на начальном визите (в т. ч. гониоскопия для оценки величины угла передней камеры, степень ⩾2 по Шаффера). На 2-й, 6-й и 12-й нед. все обследования проводились повторно за исключением периметрии и офтальмоскопии. Периметрия и офтальмоскопия выполнялись повторно только на 12-й нед. исследования.

На визите после окончания исследования выполнялись все процедуры согласно описанным методикам, кроме оценки жалоб и симптомов, уровня дискомфорта при закапывании и предпочтений пациентов в отношении лечения (качество жизни).

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов

Количество пациентов	185
мужчины женщины	75 (40,5%) 110 (59,5%)
Медиана возраста (максимум – минимум)	63 (23–84)
Первичная открытоугольная глаукома	183 (98,9%)
Псевдоэксфолиативная глаукома	1 (0,5%)
Офтальмогипертензия	1 (0,5%)

Все процедуры исследования проводили в приблизительно одинаковое время суток.

Снижение частоты появления единичных жалоб или симптомов на 10% рассматривалось как достаточное основание для расчета размеров выборки. Используя эту гипотезу и тест Мак-Немара (с двусторонней ошибкой I типа 5% и мощностью 80%), высчитывали минимальное количество пациентов для включения в исследование (150 человек).

ВГД, гиперемию конъюнктивы, время разрыва слезной пленки и объем слезопродукции оценивали с помощью параметрических методов, а для оставшихся показателей использовали соответствующие непараметрические методы [13].

Результаты

Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 2. Все результаты для непрерывных переменных приведены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (СО) и в виде чисел (%) для ранговых переменных, если только не указано иначе. Выборка пациентов с ОУГ/ОГ была репрезентативной со сравнимым распределением по возрасту и полу.

Только 24 пациента (13,0%) выбыли из исследования. Главными причинами этого были побочные эффекты, потребовавшие исключения из исследования согласно протоколу, – 9 пациентов (4,9%); отсутствие соответствия критериям включения – 9 пациентов (4,9%), желание пациента – 4 (2,2%), 1 из них выбыл из исследования до начала лечения. Также пациенты исключались по причине неявки на контрольные осмотры – 2 случая (1,1%).

На рисунке 1 приведено распределение пациентов (в процентах от общего количества (табл. 1) в зависимости от типа предъявляемых жалоб и описываемых симптомов. На фоне лечения латанопростом с консервантом на начальном визите жалобы на все 5 оцениваемых симптомов были выражены у значительного числа пациентов. Более чем у 90% пациентов наблюдалось улучшение через 6 нед. после перевода на тафлупрост без консерванта. Через 12 нед. терапии улучшение отмечалось более чем у 95% пациентов (табл. 3). Наблюдалось достоверное уменьшение степени выраженности жалоб пациентов на раздражение глаза, покалывание, ощущение «сухости» глаза, слезотечение, зуд, чувство инородного тела (табл. 4). При первич-

Рис. 2. Динамика глазных симптомов (худший глаз)

Таблица 3. Динамика наиболее выраженных жалоб пациентов

Пациенты с улучшением		Пациенты с ухудшением	
Через 6 нед.	Через 12 нед.	Через 6 нед.	Через 12 нед.
90,1% (146)	95,7% (154)	0,0%	0,0%

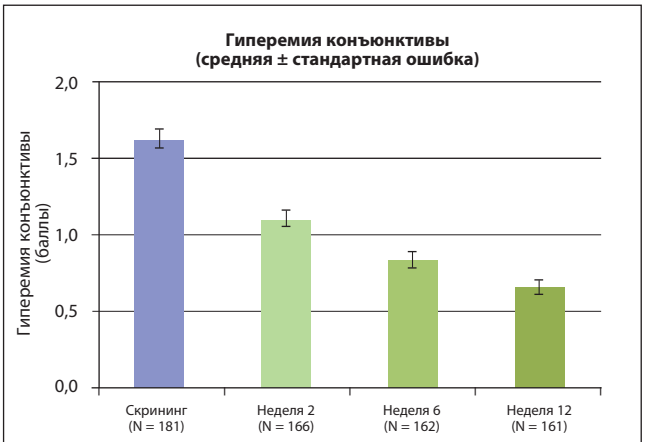


Рис. 3. Динамика гиперемии конъюнктивы

Таблица 4. Динамика выраженности жалоб пациента

	Среднее значение исходно	Среднее значение через 6 нед.	Среднее значение через 12 нед.
Выраженность в баллах (0–20)	5,5± 3,00	1,8±2,13	1,0±1,84

Таблица 5. Время разрыва слезной пленки (сек). Проба Норна

Визит	N	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Минимум	Медиана	Максимум
Исходно	181	6,4	5,39	0,40	1	5	36
Неделя 2	166	7,7	4,96	0,38	2	6	40
Неделя 6	162	8,6	4,19	0,33	2	8	25
Неделя 12	161	9,5	4,52	0,36	3	8	26

Таблица 6. Динамика внутриглазного давления по Гольдману (мм рт. ст.)

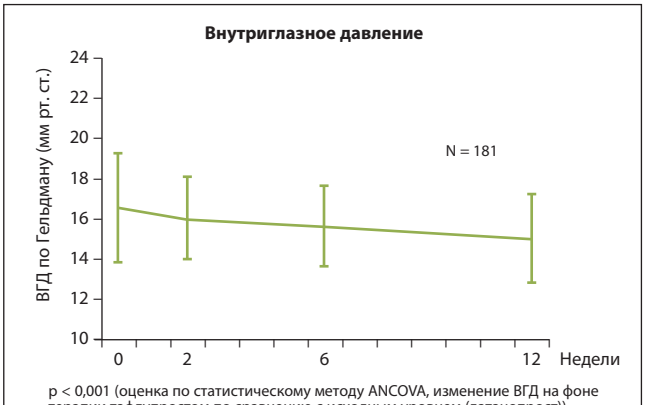
Визит	N	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Минимум	Медиана	Максимум
Исходно	181	16,53	2,705	0,201	9,50	16,75	21,75
Неделя 2	166	15,97	2,072	0,161	8,50	16,00	20,75
Неделя 6	162	15,62	1,998	0,157	10,00	16,00	21,00
Неделя 12	161	14,99	2,193	0,173	9,75	15,00	21,00

ном обследовании при оценке по шкале от 0 до 20 средняя выраженность жалоб составляла 5,5±3,0, через 6 нед. – 1,8±2,13, через 12 нед. – 1,0±1,84. Через 6 и 12 нед. после перевода на тафлупрост без консерванта достоверно сократился процент пациентов с отклонениями показателей глазных клинических симптомов ($p < 0,001$) (рис. 2).

Нестабильность слезной пленки из-за нарушения ее качества является характерной патологией поверхности глаза. В данном исследовании стабильность слезной пленки оценивалась при помощи пробы Норна. Среднее время разрыва слезной пленки к 12-й нед. лечения тафлупростом увеличилось на 3,1 сек по сравнению с исходным значением. Наблюдалось достоверное улучшение стабильности слезной пленки после перевода пациентов на тафлупрост без консерванта, т. е. существенно улучшилось ее качество (табл. 5).

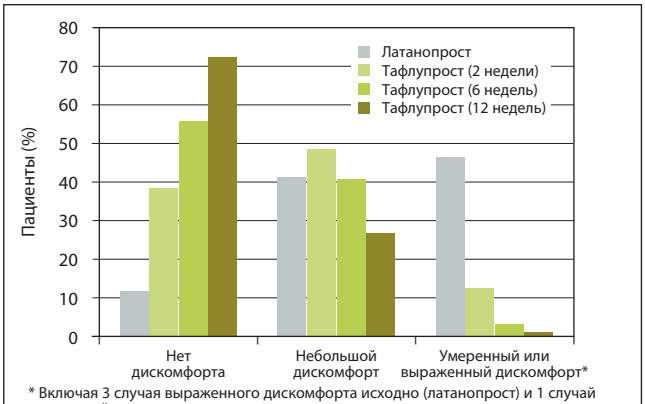
Гиперемия конъюнктивы оценивалась в баллах от 0 до 4. Исходное среднее значение ее выраженности составляло 1,63, через 2 нед. – 1,10, через 6 нед. – 0,83 и через 12 нед. лечения тафлупростом без консерванта – 0,65 (рис. 3).

При переходе от латанопроста с консервантом на терапию тафлупростом без консерванта эффект снижения ВГД сохранялся. Средний уровень ВГД на фоне лечения латанопростом на начальном визите составил 16,53±2,7 мм рт. ст., через 6 нед. лечения тафлупростом среднее значение ВГД было15,62±1,9 мм рт. ст., а на 12-й нед. – 14,9±2,1 мм рт. ст. (табл. 6). Таким образом, средний уровень ВГД на фоне лечения тафлупростом был несколько ниже, чем на фоне лечения латанопростом на обоих визитах ($p<0,001$) (рис. 4). Улучшение переносимости назначенного лечения достигалось без ущерба для его эффективности.



p < 0,001 (оценка по статистическому методу ANCOVA, изменение ВГД на фоне терапии тафлупростом по сравнению с исходным уровнем (латанопрост))

Рис. 4. Динамика внутриглазного давления по Гольдману (мм рт. ст.)



* Включая 3 случая выраженного дискомфорта исходно (латанопрост) и 1 случай на второй неделе исследования

Рис. 5. Количество пациентов, сообщавших о дискомфорте на фоне инстилляции

Количество пациентов, которые не испытывали дискомфорта после инстилляции, последовательно возрастало после перевода на тафлупрост без консерванта, увеличившись в 3 раза уже через 2 нед. лечения тафлупростом и достигнув уровня более 70% через 12 нед. лечения. Ни один из пациентов, получавших тафлупрост, не сообщал о выраженном дискомфорте после инстилляции через 6 и 12 нед. после перевода на терапию тафлупростом, в то время как на фоне предшествующей терапии латанопростом количество таких пациентов составило 3 (1,6%) (рис. 5).

В течение 12-недельного периода исследования нежелательные побочные явления отмечались у 43 пациентов (23,4%). При этом глазные нежелательные побочные явления, возможно, связанные с назначенным препаратом, регистрировались лишь у 21 пациента (11,4%). Серьезных нежелательных побочных явлений, связанных с применением тафлупроста, зарегистрировано не было. Нестабильная стенокардия, развившаяся у 1 пациентки на фоне терапии тафлупростом, вероятно, не была связана с применением препарата.

По результатам обработки данных опросника к 12-й нед. лечения количество пациентов, сообщавших об отсутствии влияния побочных эффектов (включая объективные и субъективные симптомы) назначенного лечения на качество жизни, возросло на 20%. После перевода на тафлупрост без консерванта лишь 0,6% пациентов сообщали о выраженном влиянии побочных эффектов на их качество жизни, в то время как на фоне предшествующей терапии латанопростом таких пациентов было 7,8% (рис. 6).

Обсуждение

Целью данной работы было изучить возможные преимущества перевода пациентов с симптомами непереносимости глазных капель с консервантом бензалкония хлоридом (БАХ) на лечение аналогом простагландина тафлупростом в бесконсервантной форме.

В последние годы обращало на себя внимание возрастающее количество публикаций на тему токсического действия БАХ на поверхность глаза. БАХ проявлял токсические свойства как в отношении клеток микроорганизмов, так и животных. Побочные эффекты при закапывании глазных капель могут быть обусловлены входящим в их состав БАХ в качестве консерванта. К усилению повреждающего действия на ткани глаза приводит одновременное закапывание нескольких видов глазных капель, включающих в состав БАХ в виде консерванта, как, например, при лечении глаукомы.

Следовательно, появление нового поколения антиглаукомных препаратов без консервантов является чрезвычайно важным.

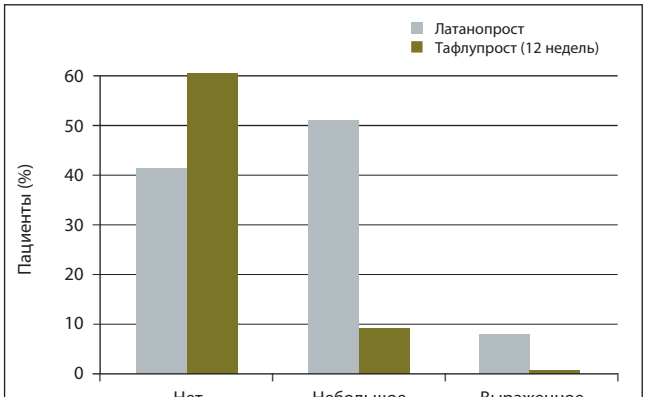


Рис. 6. Влияние побочных эффектов на качество жизни пациентов

Было установлено, что за счет своих детергентных свойств БАХ может усиливать действие некоторых местных препаратов, увеличивая степень их прохождения через оболочки глаза. Анализ результатов исследования опровергает это утверждение и доказывает, что 2 антиглаукомных препарата одного класса – тафлупрост без консерванта и латанопрост, имеющий в составе БАХ в качестве консерванта, обладают сравнимой гипотензивной активностью.

Существенное и устойчивое уменьшение числа и выраженности характерных симптомов и жалоб отмечалось на протяжении всего исследования после перевода пациентов с терапии латанопростом на тафлупрост. На начальном визите, на фоне лечения латанопростом жалобы пациентов были незначительными (т. е. наличие 2 симптомов или 1 симптома и 1 жалобы были минимальными требованиями для оценки).

Степень выраженности конъюнктивальной гиперемии уменьшилась вдвое в течение 12 нед. применения тафлупроста без консерванта. Гиперемия при инстилляциях латанопроста в значительной мере может быть обусловлена наличием в его составе БАХ (0,02%). Это может быть подтверждено и данными ранее проведенного рандомизированного двойного слепого исследования III стадии, когда не обнаруживалось явных различий в степени выраженности конъюнктивальной гиперемии при лечении латанопростом и тафлупростом, включающими в состав консервант [18].

Хотя гиперемия как таковая не является опасным для пациента побочным эффектом, ее появление может привести к снижению приверженности лечению, и, таким образом, более предпочтительным будет препарат, не вызывающий гиперемии или характеризующийся ее незначительной выраженностью.

По оценке пациентами уровень дискомфорта при закапывании значительно снизился в течение 12 нед. лечения тафлупростом.

В исследовании не было предусмотрено групп контроля. Тем не менее следует учитывать тот факт, что в ранее проведенном исследовании III фазы не отмечалось существенной разницы в проявлении побочного действия латанопроста и тафлупроста, содержащих консервант [14]. Принимая во внимание вышесказанное, можно считать, что БАХ способствует возникновению повреждающего действия на ткани глаза и обусловливает проявления побочных эффектов со стороны глазной поверхности.

Заключение

Перевод пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией, имевших жалобы и клинические признаки раздражения глаз / патологии глазной поверхности, с глазных капель латанопроста 0,005% с консервантом на глазные капли тафлупроста 0,0015% без консерванта (Тафлотан®) приводил к достоверному улучшению всех исследовавшихся параметров:

– значимому сокращению жалоб пациентов на раздражение глаза, покалывание, ощущение «сухости» глаза, слезотечение, зуд, чувство инородного тела;

– значимому сокращению клинических признаков раздражения глаз;

– поддержанию хорошего контроля ВГД;

– значимому улучшению качества жизни;

– уменьшению дискомфорта при инстилляции капель.

Результаты настоящего анализа подтверждают лучшую переносимость лечения 0,0015% тафлупростом без консерванта в сравнении с 0,005% латанопростом, включающим в состав консервант. Очевидно, что наличие консерванта БАХ в составе как оригинального препарата латанопрост, так и его дженериков, является основным условием развития непереносимости лечения. Наряду с улучшением переносимости отмечалось снижение уровня ВГД по сравнению с данными на начальном визите на фоне лечения латанопростом. Тафлупрост без консерванта значительно превосходил офтальмологический раствор латанопроста с консервантом по уровню комфорта при закапывании и предпочтениям пациентов. Таким образом, можно говорить о повышении уровня приверженности лечению пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией, что будет способствовать увеличению эффективности проводимой терапии и более длительному сохранению зрительных функций.

Литература

1. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008. Vol. 246. P. 1593–1601.

2. Rossi G.C., Tinelli C., Pasinetti G.M., Milano G., Bianchi P.E. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients // Eur J Ophthalmol. 2009. Vol. 19. P. 572–579.

3. Fechtner R.D., Godfrey G.D., Budenz D., Stewart J.A., Stewart W.C., Jasek M.C. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications // Cornea. 2010. Vol. 29. P. 618–621.

4. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication // Br J Ophthalmol. 2002. Vol. 86. P. 418–423.

5. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., Manni G., Figueiredo A., Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications // Eur J Ophthalmol. 2007. Vol. 17. P. 341–349.

6. Steuhl K.P., Knorr M., Frohn A., Thiehl H.J. The influence of topically applied anti-glaucomatous eye drops on conjunctival cell differentiation // Fortsch Ophthalmol. 1991. Vol. 88. P. 865–869.

7. Schwab I.R., Lindberg J.V., Gioia V.M., Benson W.H., Chao G.M. Foreshortening of the inferior fornix associated with chronic glaucoma medications // Opthalmolology. 1992. Vol. 99. P. 197–202.

8. Broadway D.C., Grierson I., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva // Br J Ophthalmol. 1993. Vol. 77. P. 590–596.

9. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications II: the outcome of filtration surgery // Arch Ophthalmol. 1994. Vol. 112. P. 1446–1454.

10. Baudouin C., Pisella P.J., Fillacier K. et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucomatous drugs: human and animal studies // Ophthalmology. 1999. Vol. 106. P. 556–563.

11. Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P. et al. Conjunctival Proinflammatory and Proapoptotic Effects of Latanoprost and Preserved and Unpreserved Timolol: An Ex Vivo and In Vitro Study // Inv Ophthalmol Vis Sci. 2004. Vol. 45. P. 1360–1368.

12. Barber B.L., Strahlman E.R., Laibovitz R., Guess H.A., Reines S.A. Validation of questionnaire for comparing the tolerability of ophthalmic medications // Ophthalmology. 1997. Vol. 104. P. 334–342.

13. Pocock S.J. Clinical trials – a practical approach. John Wiley & Sons. 1983. P. 110–122.

14. Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost (0.0015%) versus latanoprost (0.005%) eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study // Acta Ophthalmol. 2010. Vol. 88. P. 12–19.

Для корреспонденци:
egorovrgmu@mail.ru Е.А. Егоров

Возможности понижения высокого внутриглазного давления при помощи одного гипотензивного препарата у больных с впервые выявленной открытоугольной глаукомой

О.И. Лысенко, А.В. Малышев, С.В. Янченко, И.В. Грищенко

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава РФ, Краснодар
ГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края

Резюме

Цель: оценить возможности монотерапии в достижении давления цели у пациентов с впервые выявленной открытоугольной глаукомой с высоким уровнем внутриглазного давления (ВГД).
Методы: пациенты с впервые выявленной открытоугольной глаукомой (начальной и развитой стадиями) с высоким ВГД наблюдались в течение 6 мес. Выполнялись обследования, позволявшие оценить функциональные и морфологические характеристики состояния зрительного нерва и побочные эффекты проводимой терапии: стандартное офтальмологическое обследование, ОКТ, периметрия, оценка слезопродукции и времени разрыва слезной пленки. Для снятия тревожного состояния пациентам назначали Феназепам 0,5–1,0 мг за 1 ч до отхода ко сну на протяжении от 2 нед. до 2 мес. с постепенной отменой. Назначали Дуотрав на 2 нед., который затем заменяли на Траватан (1 капля на ночь) или Траватан без БАХ при наличии синдрома «сухого глаза». Больным со сниженными показателями функциональных тестов Ширмера и Норна или слезотечением рекомендовали Траватан без БАХ.
Результаты: в исследование включили 33 пациента (60 глаз) с впервые выявленной открытоугольной глаукомой с высоким уровнем ВГД. Через 2 нед. лечения Дуотравом у 54 пациентов (98,2%) было достигнуто давление цели (средний уровень составил 18±0,02 мм рт. ст.). У остальных пациентов в результате проводимой терапии через 1 мес. после начала лечения на 27 глазах (49,1%) появилась тенденция к гипотонии (уровень ВГД – 14±0,02 мм рт. ст.). После перевода этих пациентов на Траватан давление приблизилось к уровню давления цели (18 мм рт. ст.). Морфологические данные, характеризующие состояние зрительного нерва и сетчатки, оставались стабильными в течение всего времени исследования.
Заключение: такое лечение позволило нормализовать офтальмотонус, сохранить зрительные функции, улучшить общее самочувствие и уменьшить прямые денежные затраты больных глаукомой.
Ключевые слова: глаукома, синдром «сухого глаза», монотерапия.

Abstract

Decrease of high intraocular pressure by means of one hypotensive preparation in patients with primary open-angle glaucoma

Lysenko O. I., Yanchenko S.V., Grishchenko I.V.

KUBGM of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Eye Diseases;
2GBUZ KKB No. 1 named after prof. S. V. Ochapovsky of the Ministry of the Health of the Russian Federation , Krasnodar Region, Krasnodar

Purpose: to estimate possibilities of IOP decrease by monotherapy in patients with newly diagnosed open-angle glaucoma with high level of intraocular pressure.
Methods: patients with open-angle glaucoma (initial and developed stages) with high intraocular pressure were under clinical observation during 6 months. A standard ophthalmologic examinations and OCT, perimetry and Norn and Shirmer tests were performed. Patients were prescribed Phenazepam for the period from 2 weeks to 2 months for decreasing of anxiety. Duotrav was instilled during 2 weeks, then patients were switched to Travatan and preservative-free Travatan (in case of dry eye syndrome) according to the level of IOP.
Results: 33 patients (60 eyes) with POAG with high IOP level were enrolled into the study. In 2 weeks after Duotrav instillations started in 54 patients (98.2%) target IOP level of 18 mm Hg was reached. 27 patients (49.1%) were switched to Travatan because of tendency for ocular hypotony.
The morphological data characterizing a condition of an optic nerve and retina remained stable during all the of study.
Conclusion: treatment allowed normalizing IOP level, maintaining visual functions and general health condition.
Keywords: glaucoma, dry eye syndrome, monotherapy.

Повышение ВГД – основная причина повреждения зрительного нерва при глаукоме. Немалую роль в патогенезе этого заболевания играют сосудистые нарушения, вызванные дисфункцией корково-подкорковых структур центральной нервной системы (ЦНС). ЦНС играет важную роль в регуляции офтальмотонуса. Наличие выраженного психотравмирующего воздействия имеет место в анамнезе примерно у 2/3 больных глаукомой [4–6, 9, 10].

Изменения привычного образа жизни, связанные с болезнью, необходимость четко выполнять рекомендации врача, финансовые затраты на приобретение лекарственных препаратов могут отрицательно влиять на эмоциональное состояние таких пациентов. Негативное воздействие этих факторов увеличивается, если для достижения давления цели возникает необходимость усиления режима инстилляций и длительного использования более одного гипотензивного препарата. Более поло-

вины глаукомных больных нарушают режим закапывания [1–3].

Консервант бензалкония хлорид (БАХ) выполняет важную роль в предотвращении распада активного компонента и сохранении стерильности и стабильности содержимого флакона. В случае длительного ежедневного применения БАХ оказывает прямое и опосредованное негативное влияние на конъюнктиву, роговицу и слезную пленку, снижает слезопродукцию. Возможно наличие синдрома «сухого глаза» (ССГ) уже на момент постановки диагноза глаукомы. Поэтому все чаще встречаются данные о плохой переносимости пациентами гипотензивной терапии в силу развития нежелательных эффектов препаратов. Такие симптомы, как ощущение дискомфорта, жжения, сухости, чувства инородного тела в глазу, зуд век после инстилляции могут наблюдаться до 48% случаев в группе больных, использующих препараты с консервантами. Эти же симптомы у пациентов, использующих медикаментозные средства без консервантов, наблюдаются реже (от 10 до 22%) [7, 11, 16].

Многочисленные исследования показали, что при простом режиме дозирования и минимальных побочных эффектах пациенты охотнее выполняют назначения лечащего врача. Монотерапия является предпочтительным вариантом длительного лечения глаукомы. Использование фиксированных комбинированных форм приводит к снижению частоты инстилляций и уменьшению токсического влияния консерванта [8, 12, 15, 17].

Целью исследования было оценить возможности монотерапии в достижении давления цели у пациентов с впервые выявленной открытоугольной глаукомой с высоким уровнем ВГД.

Соответственно указанной цели были поставлены следующие задачи:

1) изучить эффективность инстилляций комбинированного гипотензивного средства, включающего тимолол и травопрост (Дуотрав), у данной категории пациентов;

2) оценить эффективность купирования психотравмирующего фактора, связанного с патологией органа зрения, в обеспечении перехода указанных пациентов на монотерапию травопростом (Траватан);

3) изучить эффективность и безопасность вышеперечисленных лечебных мероприятий.

Методы

Работа была выполнена на базе офтальмологического отделения краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского. Под нашим наблюдением в течение 6 мес. находились 33 пациента (60 глаз) с впервые выявленной открытоугольной глаукомой (начальной и развитой стадиями) с высоким (выше 30 мм рт. ст.) уровнем ВГД.

Стандартное офтальмологическое обследование было дополнено методиками, позволявшими более углубленно оценить функциональные и морфологические характеристики состояния зрительного нерва и побочные эффекты проводимой терапии. Динамика периферического зрения изучалась путем выполнения статической автоматизированной периметрии на аппарате «Optos» AP-300. Пациенты обследовались по программе «Глаукома» (быстрая пороговая стратегия) с расчетом индексов MD и PSD (dB). При помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе «OptoVue» (США) оценивали динамику следующих показателей: соотношения диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва (C/D ratio V); средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL, мкм) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC, мкм).

Местные побочные эффекты учитывали путем расчета интегрального показателя субъективного дискомфорта (по Бржескому В.В., 2003). Состояние слезопродукции оценивали с помощью тестов Ширмера (мм) и Норна (сек).

Лечение начинали с инстилляций Дуотрава по обычной схеме – 1 р./день, на ночь.

Для снятия тревожного состояния пациентам назначали Феназепам 0,5–1,0 мг за 1 ч до отхода ко сну на протяжении от 2 нед. до 2 мес. с постепенной отменой и коррекцией дозы в зависимости от общего самочувствия. Для усиления мозгового кровообращения и улучшения состояния вегетативной нервной системы назначались 10–15 процедур массажа головы и воротниковой зоны [13, 14]. Постепенно на фоне понижающегося ВГД уменьшалась медикаментозная нагрузка на глаз путем перехода с инстилляций Дуотрава на Траватан (1 капля на ночь). Больным со сниженными показателями функциональных тестов Ширмера и Норна или слезотечением рекомендовали Траватан без БАХ.

Статистическая обработка результатов исследования включала: расчет среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения (s); оценку достоверности различий (критерий Стьюдента). Различия считали достоверными при $p<0,05$. Также проводили корреляционный анализ на основе расчета коэффициента Пирсона. Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS.

Результаты и обсуждение

Из исследования выбыли 3 человека (5 глаз), т. к. гипотензивный эффект к концу 1 мес. терапии оказался у них недостаточным. Это было связано с нерегулярными инстилляциями (из-за недостаточности личных денежных средств и плохого льготного обеспечения по месту жительства). Поэтому далее приведены результаты обследования 30 пациентов (55 глаз), продолживших участие в исследовании.

Через 2 нед. гипотензивной терапии препаратом Дуотрав на 54 глазах (98,2%) ВГД понизилось до давления цели (средний уровень составил 18±0,02 мм рт. ст.). У половины пациентов давление цели сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. У остальных пациентов в результате проводимой терапии через 1 мес. после начала лечения на 27 глазах (49,1%) появилась тенденция к гипотонии (уровень ВГД – 14±0,02 мм рт. ст.). Возможно, что у этих пациентов гипотензивный эффект Дуотрава был усилен вегетонормализующим действием Феназепама и массажа головы и воротниковой зоны [3, 4]. Ситуация была расценена нами как возможность перевода этих пациентов на монотерапию Траватаном. При осмотре через 2 нед. ВГД несколько повысилось до давления цели и сохранялось стабильным на протяжении всего периода наблюдения.

Что же касается морфологических данных, характеризующих состояние зрительного нерва и сетчатки, то, как показано в таблице 1, указанные параметры оставались стабильными в течение всего времени исследования (6 мес.). По всей видимости, стабилизация показателя C/D ratio V, а также толщины RNFL и GCC у глаукомных пациентов была обусловлена непрямым нейропротекторным действием гипотензивных препаратов. Функциональным результатом нейропротекторного действия была

ТРАВАТАН®

травопрост 40 мкг/мл, глазные капли

НОВЫЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ ВГД

НОВАЯ ФОРМУЛА ПРЕПАРАТА *ТРАВАТАН®* ЗНАЧИТЕЛЬНО БЕЗОПАСНЕЕ ДЛЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОНЪЮНКТИВЫ И РОГОВИЦЫ[1]

Аналог простагландина в мультидозе без бензалкония хлорида, содержащий в качестве консерванта ПОЛИКВАД®

Ссылки:

1. Ammar DA, Kahook MY. Effects of Benzalkonium Chloride-preserved, Polyquad-preserved, and SofZia-preserved topical glaucoma medication on human ocular epithelial cells. Adv Ther 2010 27(11) (Аммар, Кахук. Влияние на клетки эпителия глаза антиглаукомных препаратов с консервантами: бензалкония хлорид, Поликвад и SofZia. Adv Ther 2010 27(11)

Реклама

Октябрь 2014. Действительно до: Октябрь 2015. RUS14TRA010

Номер регистрационного удостоверения: П N015625/01 от 08.04.2009

ООО «Алкон Фармацевтика»
Тел.: (495) 258 52 78. Факс: (495) 258 52 79

Alcon®

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

достоверная положительная динамика периметрических индексов MD и PSD на фоне терапии.

Препараты хорошо переносились пациентами. Выраженность местных побочных эффектов составила 0,4±0,01 балла по 4-балльной шкале (0 – 1 – 2 – 3 балла) [7]. Характеризуя влияние местной гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности, хочется отметить, что до включения в исследование примерно у половины пациентов функциональные тесты Ширмера и Норна были в пределах возрастной нормы, а у остальных больных отмечалось незначительное снижение их показателей (тест Ширмера – 15–10 мм; проба Норна – 7 сек). На протяжении всего времени наблюдения не отмечалось достоверной динамики показателей вышеуказанных тестов у пациентов, получавших Траватан без БАХ. В то же время у 2 пациентов, получавших Дуотрав в течение 6 мес., было зафиксировано легкое снижение показателей функциональных тестов слезопродукции. Однако эти изменения не сопровождались усилением субъективного дискомфорта, а также появлением объективных признаков синдрома «сухого глаза».

Жалобы на легкое ощущение «сухости в носу» были зафиксированы у 2 пациентов (6,0%). Улучшение наступало после надавливания на место проекции слезных точек в течение 2 мин после инстилляции. Указанные побочные эффекты характеризовались пациентами как «несущественные».

Одного флакона глазных капель хватало на 1 мес. лечения даже в тех случаях, когда требовалось закапывание сразу в 2 глаза. Только 1 пожилой больной с низкой остротой зрения использовал 2 флакона гипотензивных капель. Это случилось из-за неправильного проведения инстилляций (обрезал ножницами кончик флакона с дроп-тейнером).

29 пациентов (96,7%) сообщили об улучшении общего самочувствия (уменьшение проявления астенического синдрома: улучшение настроения и снижение тревожности).

Прямые затраты денежных средств пациентов, переведенных с фиксированной комбинации на монотерапию, уменьшились примерно на 150–200 руб. в месяц на фоне приема Феназепама. После прекращения приема транквилизатора экономия составит 225–275 руб. ежемесячно.

Выводы:

1. Анализ результатов лечения показал высокую эффективность и безопасность препаратов Дуотрав и Траватан без БАХ.

2. Гипотензивное действие этих лекарственных средств усиливается на фоне лечения, направленного на уменьшение негативного влияния психотравмирующей ситуации, связанной с фактом заболевания.

3. Предложенная схема лечения может позволить снизить медикаментозную нагрузку на глаз и сохранить на протяжении всего лечения минимальный режим дозирования 1 раз на ночь.

4. Назначение Траватана без БАХ при сниженной слезопродукции позволило избежать негативного влияния на состояние глазной поверхности.

Таблица 1. Динамика морфологических и функциональных показателей на фоне терапии препаратами Дуотрав и Траватан

Морфологические и функциональные данные	Период наблюдения	
	До начала терапии, M±S	К 6 мес. терапии, M±S
C/D ratio (V)	0,71±0,041	0,72±0,053
RNFL, мкм	79,3±6,4	80,5±9,1
GCC, мкм	72,2±4,2	73,1±8,1
MD, dB	-5,31±0,4	-3,6±0,1*
PSD, dB	6,3±0,5	4,9±0,1*

C/D ratio (V) – отношение диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва
RNFL – средняя толщина нервных волокон сетчатки, мкм
GCC – средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки, мкм
Достоверность различий: * p<0,05

Литература

1. Алексеев В.Н., Захарова Н.С. Основные медико-социальные факторы, влияющие на статистику отказов пациентов от консервативного, лазерного и хирургического гипотензивного лечения ПОУГ // Клиническая офтальмология. 2009. Т. 10. № 3. С. 81–83.

2. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. Современные представления о «compliance» при первичной глаукоме. М.: Апрель, 2012. 35 с.

3. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Надер Самих Ел Хаж. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой // Офтальмологические ведомости. 2010. № 4. С. 37–39.

4. Архангельский В.Н. Руководство по глазным болезням. Т. 1. Кн. 1. М.: Медгиз, 1962. С. 91, 337.

5. Басинский С.М., Басинский А.С. Нейропротекторная эффективность препарата Фенотропил при нестабилизированной первичной глаукоме // Клиническая офтальмология. 2007. № 4. С. 148–150.

6. Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Басинский А.С., Рогачев И.Н. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с глаукомой и возможности их фармакокоррекции в комплексном лечении заболевания // Клиническая офтальмология. 2009. Т. 10. № 4. С. 133–136.

7. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-коньюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). СПб.: Левша, 2003. 157 с.

8. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М., 2004. С. 954.

9. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М.: Медицина, 2001. 119 с.

10. Лакосина Н.Д. Клиническая психология. М.: МЕДпресс-информ, 2003. С. 141–143.

11. Лебедев О.И., Калижникова Е.А., Яворский А.Е. Механизмы действия бензалкония хлорида на ткани глаза // Клиническая офтальмология. 2012. № 2. С. 63–64.

12. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8. № 4. С. 176–180.

13. Курпатов А.Г., Аверьянов Г.Г. Пространство психосоматики. Пособие для врачей общей практики. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2006. С. 190–192.

14. Разумов А.Н., Овечкин И.Г. Восстановительная офтальмология. М.: Воентехиздат, 2006. С. 150–156.

15. Рябцева А. А. Некоторые современные гипотензивные препараты для лечения офтальмогипертензии и глаукомы // Клиническая офтальмология. 2001. Т. 2. № 2. С. 70–73.

16. Baudouin C. Detritmental effect of preservatives of preservatives in eye drops: implications for the treatment of glaucoma // Acta Opftalmol. 2008. Vol. 86. № 7. P. 716–726.

17. Bloch S. Patient compliance in glaucoma / S. Bloch [et al.] // British Journal of Ophthalmology. 1977. № 61. P. 531–534.

Для корреспонденци:
Lysenko.OI@gmail.com О.И. Лысенко
corpus@ksma.ru Кафедра глазных болезней ГБОУ ВПО КубГМУ

Пролатан® (латанопрост 0,005%) в лечении первичной открытоугольной глаукомы

Е.А. Егоров[1], А.В. Селезнев[2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
[2] Ивановская государственная медицинская академия

Резюме

Цель: оценка эффективности и безопасности препаратов Пролатан® и Ксалатан® у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией.
Методы: были сформированы 2 группы пациентов по 30 человек. В 1-й группе пациенты получали лечение препаратом Пролатан®, во 2-й (группа контроля) – Ксалатан® по одной схеме в течение 12 нед. (84 дня). В течение 12 нед. было запланировано 6 визитов. Субъективные симптомы и выраженность дискомфорта при закапывании оценивали по специальным шкалам. Объективные критерии оценки включали динамику остроты зрения, уровня внутриглазного давления (ВГД), данных периметрии («Периком 300» – программа тотальной периметрии).
Результаты: после применения обоих препаратов значительное и статистически значимое снижение истинного ВГД происходило уже в течение первых суток после начала лечения ($p<0,01$). Максимум гипотензивного эффекта был достигнут в группе Пролатана® ко 2-й нед. лечения, а в группе Ксалатана® – к 12-й. У большинства пациентов (46 человек) выраженной динамики показателей периметрии не отмечалось. Ухудшение состояния поля зрения было у 4-х пациентов. Положительная динамика состояния полей зрения наблюдалась у 10 пациентов. Выраженность местных побочных эффектов была практически одинакова в обеих группах.
Заключение: исследуемый препарат Пролатан® и зарегистрированный оригинальный препарат Ксалатан® были сопоставимы по эффективности в отношении снижения ВГД и сравнимы по профилю безопасности.
Ключевые слова: латанопрост, ПОУГ, офтальмогипертензия, дженерики.

Abstract

Prolatan® (latanoprost 0.005%) in treatment of primary open-angle glaucoma

Egorov E.A.[1], Seleznev A.V.[2]

[1] Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow
[2] Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

Purpose: to evaluate efficacy and safety of Prolatan® and Xalatan® in patients with POAG and ophthalmohypertension.
Methods: 2 groups (30 patients) in each, were formed. During 12 weeks patients of the 1st group instilled Prolatan® ophthalmic solution and in the 2nd group – Xalatan®. 6 visits were performed during the study period. To estimate subjective symptoms and local discomfort during the treatment special scales were used. All patients underwent visual acuity test, evaluation of IOP level and perimetry.
Results: evident and statistically significant decrease of IOP level was noted in the first day after the beginning of the treatment ($p<0,01$). Maximum hypotensive effect was reached in Prolatan® group by 2 weeks of treatment and in the second group – by 12 weeks. Perimetric indices didn't differ much in 46 patients. Worsening of the eye field condition was registered in 4 patients and improvement – in 10 cases. Severity of local side effects was almost equal in both groups.
Conclusion: Prolatan® and Xalatan® efficacy and safety were relatively similar.
Key words: latanoprost, POAG, ophthalmohypertension, generics.

По данным ВОЗ, общее количество больных глаукомой в мире превышает 100 млн, причем ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев слепоты в результате заболевания глаукомой.

В традиционном алгоритме комплексного лечения первичной глаукомы местным гипотензивным препаратам отводится первостепенная роль. Как правило, назначение этих препаратов длительное, а эффективность лечения достигается только при адекватном уровне комплаентности (приверженности к лечению). Исходя из этого, требованиями к гипотензивным препаратам являются как выраженный эффект в отношении снижения уровня ВГД, так и хорошая переносимость, минимум побочных эффектов и удобство применения.

В настоящее время этим требованиям в наибольшей степени отвечают аналоги простагландинов, применяемые как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами других групп антиглаукомных препаратов.

Аналоги простагландинов стимулируют FP-рецепторы и снижают уровень ВГД за счет улучшения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути. Данные лекарственные средства обладают самым выраженным гипотензивным эффектом среди всех других препаратов, применяемых для монотерапии ПОУГ. Снижение уровня офтальмотонуса отмечается уже через 2 ч после инстилляции. Гипотензивный эффект сохраняется до 24 ч после последней инстилляции [5].

Аналог простагландина 0.005% раствор латанопроста характеризуется высокой эффективностью в отношении снижения ВГД и хорошей переносимостью. В сравнении с другими аналогами простагландинов латанопрост отличается меньшей частотой таких побочных эффектов, как гиперемия конъюнктивы, усиление роста ресниц и возникновение пигментации в периокулярных зонах [7]. На основании результатов 2-х метаанализов (32 и 15 рандомизированных контролируемых исследований) был сделан вывод о наилучшем профиле безопасности латанопроста и сравнимом гипотензивном действии в ряду других аналогов простагландинов (биматопрост, травопрост и тафлупрост) [6, 8]. Латанопрост также относится к препара-

там с наиболее сбалансированным соотношением пользы/риска [10].

Однако выбор среди аналогов простагландинов не единственный, который приходится делать врачу при назначении консервативного лечения пациенту с глаукомой. В настоящий момент на рынке присутствует целый ряд дженериков 0,005% латанопроста. Важным моментом является наличие информации об эквивалентности дженерика оригинальному препарату в отношении его терапевтического действия и состава. Эти два ключевых звена определяют соответствие эффективности и переносимости дженерического и оригинального препаратов.

В последнее время стали проводиться сравнительные исследования как дженериков с оригинальным препаратом, так и препаратов-аналогов между собой. Как правило, для определения состава этих препаратов используют метод хроматографии. В опубликованных отечественных и зарубежных работах гипотензивный эффект сравниваемых препаратов оказывался сопоставимым, а состав – практически идентичным. Различия при оценке побочных явлений и общей переносимости, а также отдельных объективных критериев были недостоверны [1–4, 9]. Эти данные подтверждают, что значение дженериков в терапии офтальмологических заболеваний недооценено.

Препарат Пролатан (производство компании «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия) был зарегистрирован в Российской Федерации в 2014 г. и включает в качестве действующего вещества латанопрост.

С целью оценки эффективности и безопасности назначения у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией проведено двойное слепое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы препаратов Пролатан® и Ксалатан®.

Методы

Общее количество пациентов составило 60, из них 28 мужчин и 32 женщины. Возраст пациентов – от 33 до 70 лет, в среднем – 51,5±18,5 года. Были сформированы 2 группы по 30 человек. В 1-й группе пациенты получали лечение Пролатаном®, во 2-й (группа контроля) – Ксалатаном® по одной схеме в течение 12 нед. (84 дня). В течение 12 нед. было запланировано 6 визитов. Оценка субъективных и объективных симптомов проводилась во время скрининга, в 1-й день лечения, через 1, 3, 6 и 12 нед. лечения.

Субъективные симптомы и выраженность дискомфорта при закапывании оценивали по специальным шкалам. Объективные критерии оценки включали динамику остроты зрения, уровня ВГД, данных периметрии («Периком 300» – программа тотальной периметрии).

Результаты

Исходная острота зрения проверялась по таблицам Головина – Сивцева. Среднее значение наилучшей корригированной остроты зрения в группе Пролатана® на скрининговом визите составило 0,78±0,04, на 6-м визите – 0,78±0,06. Разница была статистически недостоверна. В группе Ксалатана® среднее значение остроты зрения с коррекцией было 0,80±0,03, на 6-м визите – 0,75±0,07 (табл. 1).

Максимум гипотензивного эффекта был достигнут в группе Пролатана® ко 2-й нед. лечения, а в группе Ксалатана® – к 12-й нед. лечения. Его среднее значение составило в основной группе 31,8% от исходного уровня, а в группе контроля – 30,9%. При этом максимальный гипотензивный эффект в группе, которой был назначен Ксалатан®, был зафиксирован позднее, чем в контрольной. Однако эффект снижения ВГД был несколько стабильнее (разница между показателями на последних двух визитах составляла не более 3%). Различия средних значений истинного ВГД между группами исследования на всем протяжении лечения были статистически недостоверны (табл. 2).

В результате применения обоих препаратов статистически значимое снижение истинного ВГД наблюдалось уже в течение первых суток после начала лечения ($p<0,01$). После отмены лечения в обеих группах отмечался подъем истинного ВГД, который, однако, был значительно ниже исходного уровня ($p<0,01$). Разница в мини-

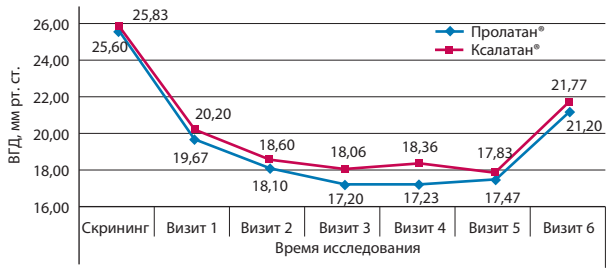


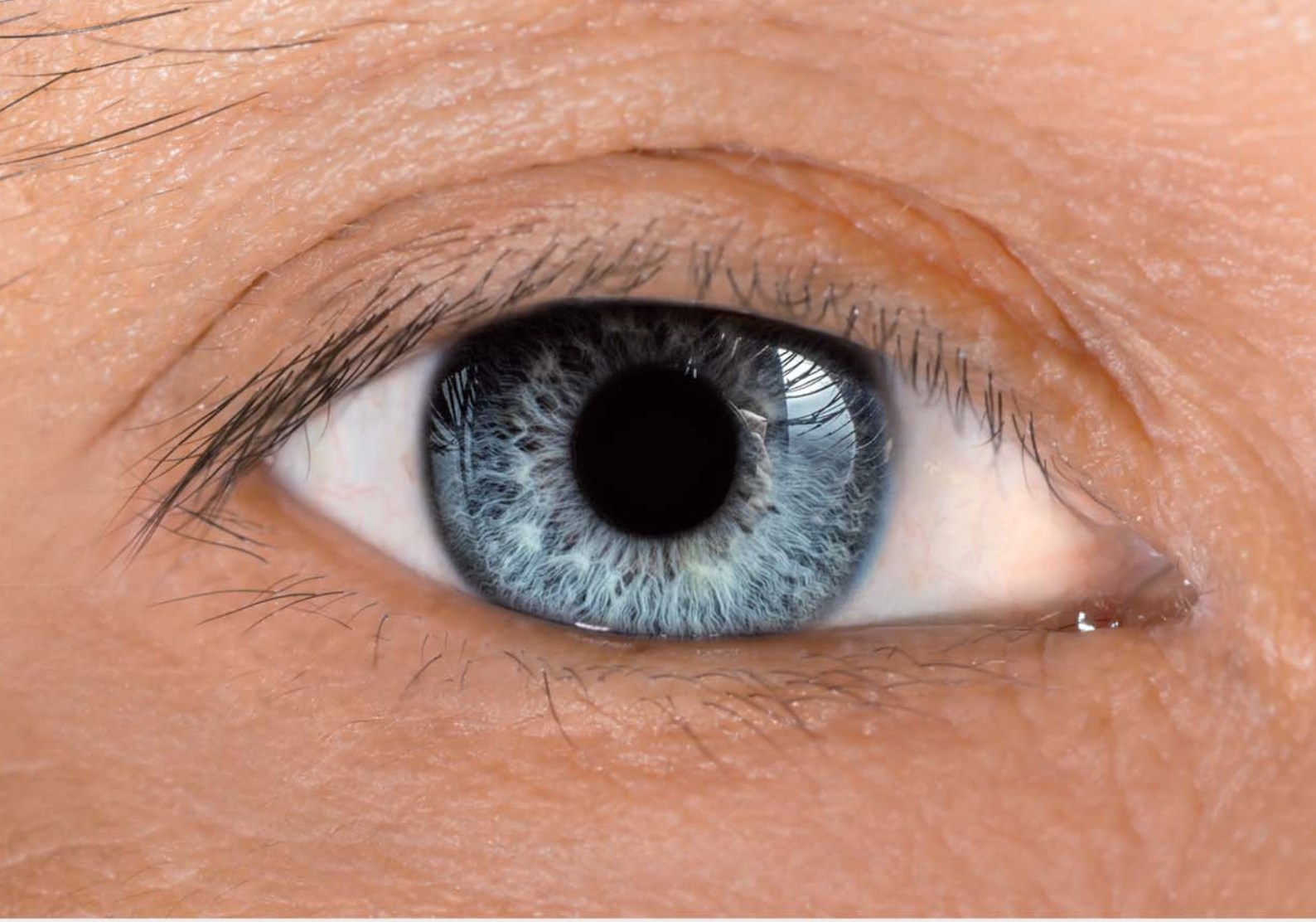
Рис. 1. Динамика истинного ВГД

Таблица 1. Динамика остроты зрения (с коррекцией)

Группа исследования	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Пролатан® (Латанопрост)	0,78±0,04	0,82±0,02	0,85±0,06	0,84±0,05	0,82±0,04	0,79±0,06	0,78±0,05
Ксалатан®	0,80±0,03	0,84±0,04	0,83±0,03	0,83±0,04	0,81±0,07	0,82±0,08	0,75±0,07

Таблица 2. Средние значения истинного ВГД в группах исследования в зависимости от времени наблюдения

Группа исследования	Уровень истинного ВГД (мм рт. ст.)						
	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Пролатан®	25,6±0,19	19,67±0,38	18,1±0,22	17,2±0,18	17,23±0,20	17,47± 0,18	21,2±0,32
Ксалатан®	25,83±0,19	20,2±0,44	18,6±0,29	18,07±0,23	18,37±0,27	17,83± 0,23	21,77± 0,28
Различие между группами Пролатан®/ Ксалатан®, %	0,89	2,62	2,69	4,81	6,21	2,02	2,62



ПРОЛАТАН®

латанопрост 0,005%

Эффективное, безопасное и комфортное лечение глаукомы

- **Эффективно снижает внутриглазное давление[1]**
- **Действует 24 часа, не допуская колебаний ВГД в течение суток[1]**
- **Обладает хорошей переносимостью и безопасностью[1]**
- **Используется 1 раз в сутки[2]**

ЛП-002748 от 10.12.2014

1. Camras CB et al. Latanoprost, a prostaglandin analog for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. Ophthalmology. 1996 Nov; 103 (11): 1026-24. **2.** Инструкция по медицинскому применению препарата Пролатан

SENTISS

ООО «Сентисс Рус» 111033, г. Москва, Золоторожский вал, д. 11, стр. 21.
Тел.: +7 (495) 229-76-63, факс: +7 (495) 229-76-64
e-mail: sentiss@sentisspharma.com

Реклама

мальных значениях истинного ВГД, достигнутого назначением гипотензивной терапии, в группах исследования составила 0,63 мм рт. ст. и была статистически незначима (p=0,01) (рис. 1).

Кроме того, была проанализирована доля (%) пациентов, истинное ВГД у которых снизилось более чем на 30% к 12-й нед. лечения. Так, в группе Пролатана® эта доля составила 70,0% пациентов, в группе Ксалатана® – 66,7% (табл. 3). Доля пациентов, истинное ВГД у которых к 12-й нед. лечения было ниже 18 мм рт. ст., составила в основной группе 43,3%, в группе контроля – 40,0%.

Патологические изменения поля зрения (сужение носовых изоптер не более чем до 15° от точки фиксации, дугообразная скотома, парацентральные скотомы с обнажением слепого пятна) на первом визите имели место у 38 (63,3%) пациентов. За время лечения у большинства пациентов (46 человек) выраженной динамики показателей периметрии не отмечалось. Ухудшение состояния поля зрения (сужение носовых изоптер, увеличение назальной ступеньки, размера и количества парацентральных скотом) было выявлено у 4-х пациентов. Положительная динамика состояния полей зрения (уменьшение размеров и количества парацентральных скотом, расширение периферических границ поля зрения) наблюдалась у 10 пациентов (рис. 2).

За все время лечения и наблюдения ни один из пациентов не отмечал системных нежелательных явлений, связанных с инстилляциями лекарственных препаратов.

У 28 (46,7%) пациентов были отмечены местные нежелательные явления. Так, гиперемию конъюнктивы констатировали у 22 (36,7%) пациентов, из них у 12 (40%) – в группе Пролатана® и 10 (33,3%) – в группе Ксалатана®. Увеличение длины и усиление пигментации ресниц наблюдались у 11 (36,7%) и 9 (30%) пациентов соответственно. У 2 (6,7%) пациентов в каждой группе обнаружили усиление пигментации радужной оболочки. Выраженность местных нежелательных явлений у пациентов обеих групп была практически одинакова.

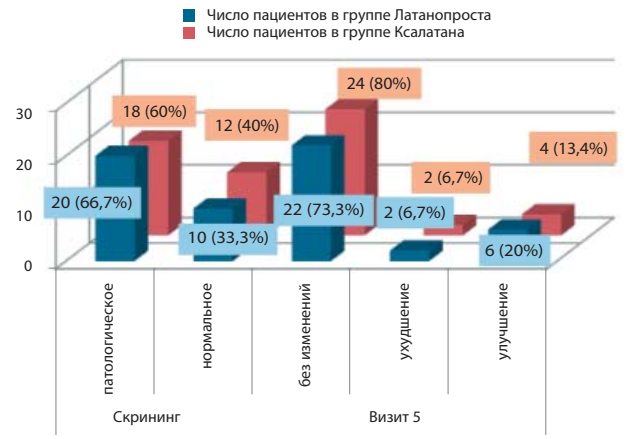


Рис. 2. Динамика состояния полей зрения на фоне проводимой терапии

Заключение

Лекарственный препарат Пролатан®, капли глазные 0,005%, является эффективным гипотензивным средством, вызывающим значительное снижение ВГД уже в первые сутки терапии, обеспечивающим стабильно низкие значения этого показателя на протяжении всего периода лечения.

Исследуемый препарат Пролатан® и зарегистрированный оригинальный препарат Ксалатан® были сопоставимы по эффективности в отношении снижения ВГД и сравнимы по профилю безопасности.

Литература

1. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Александрова Л.А. Так ли важна проблема дженериков в глаукоматологии? // Всеросс. шк. офтальмолога: 11-я. Сб. научн. тр. 2012. С. 85–88.

2. Ходжаев Н.С. Дженерики или оригинальные препараты? // Мир офтальмол. 2011. № 2. С. 6.

3. Алексеев В.Н., Левко М.А., Калаххири М. Сравнение эффективности и безопасности ксалатамакса и ксалатана при их применении в качестве монотерапии открытоугольной глаукомы // Офтальмол. ведомост. 2013. № 1. С. 11–15.

4. Алексеев В.Н., Левко М.А., Малеванная О.А. Сравнение эффективности применения бетофтана и бетоптика в составе комбинированной терапии первичной глаукомы // Российск. офтальмол. журн. 2011. № 4. С. 4–6.

5. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 190–197.

6. Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T., Sng C.C., Wong H.T., Yip L.W., Wu T.S., Bautista D., Teng M., Khoo A.L., Lim B.P.. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension // Ann Pharmacother. 2014 Dec. Vol. 48 (12). P. 1585–1593.

7. Lee A.J., McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension // Clin. Ophthalmol. 2010 Jul 30. Vol. 4. P. 741–764.

8. Eyawo O., Nachega J., Lefebvre P., Meyer D., Rachlis B., Lee C.W., Kelly S., Mills E. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a metaanalysis // Clin. Ophthalmol. 2009. Vol. 3. P. 447–456.

9. Golan S., Rosenfeld E., Shemesh G., Kurtz S. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: Are they really the same? // Clin. Exp. Pharmacol.Physiol. 2015. Feb. Vol. 42 (2). P. 220–224.

10. Daka Q., Trkulja V. Efficacy and tolerability of mono-compound topical treatments for reduction of intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension: an overview of reviews // Croat Med J. 2014 Oct. Vol. 55 (5). P. 468–480.

Для корреспонденци:
egorovrgmu@mail.ru Е.А. Егоров

Таблица 3. Изменение уровня истинного ВГД относительно исходных значений (%)

Группа исследования	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Пролатан®	100,00	76,84*	70,70*	67,19*	67,30*	68,24*	82,81*
Ксалатан®	100,00	78,20*	72,01*	69,96*	71,12*	69,03*	84,28*

* – достоверность различий от исходных значений, p<0,01

Влияние слезозаместительной и корнеопротекторной терапии на состояние глазной поверхности при синдроме «сухого глаза»

Г.Б. Егорова, А.А. Федоров, Т.С. Митичкина, А.Р. Шамсудинова, Т.Н. Сафонова

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

Резюме

Цель: оценить влияние слезозаместительной и корнеопротекторной терапии на состояние глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» (ССГ), индуцированного длительным ношением контактных линз (КЛ) и применением препаратов, содержащих консерванты.

Методы: все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе – пациенты с миопией, миопическим астигматизмом и кератоконусом I–IV стадии, которые были обследованы на фоне длительного ношения мягких и жестких КЛ, во 2-й группе – пациенты с глаукомой, длительно применяющие антиглаукоматозные препараты, содержащие консерванты.

Для купирования признаков ССГ были использованы слезозаменители, осмопротекторы, корнеопротекторы, режим назначался индивидуально, длительность курса лечения составляла от 1 (носители КЛ) до 3 мес. (больные с глаукомой).

Для контроля эффективности медикаментозной терапии применялись следующие методы исследования: биомикроскопия, проба Норна, проба Ширмера, импрессионная цитология, конфокальная микроскопия, тиаскопия.

Результаты: под наблюдением находилось 37 пациентов (74 глаза): в 1-й группе – 27 пациентов, во 2-й – 10. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика исследуемых показателей в виде повышения переносимости КЛ, уменьшения дискомфорта при закапывании антиглаукоматозных препаратов. На фоне инстилляции слезозаменителей в течение 1 мес. в 1-й группе отмечено увеличение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки на 62,8%. Во 2-й группе пациентов было выявлено отсутствие тенденции к дальнейшему снижению стабильности слезной пленки. После курса слезозаместительной терапии в течение 1 мес. отмечено повышение среднего уровня суммарной слезопродукции в 1-й группе на 22,7%, через 3 мес. во 2-й группе – на 35%. По данным конфокальной микроскопии через 1–3 мес. выявлено восстановление структуры клеток поверхностного и базального слоев эпителия роговицы, с помощью импрессионной цитологии отмечено появление бокаловидных клеток. По данным тиаскопии через 1–3 мес. после назначения слезозаменителей выявлено перераспределение толщины липидного слоя слезной пленки в сторону увеличения зоны с наибольшей толщиной и уменьшения зоны неопределенности и зоны ее наименьших значений.

Заключение: при ССГ на фоне длительного ношения КЛ и применения препаратов, содержащих консерванты, назначение слезозаместительной и корнеопротекторной терапии позволяет улучшить состояние эпителия роговицы и конъюнктивы.

Ключевые слова: контактные линзы, глазная поверхность, слезная пленка, слезозаменители, антиглаукоматозные препараты, корнеопротекторы, консерванты.

Abstract

Influence of tear substitutes and corneoprotective therapy on a condition of ocular surface in patients with dry eye syndrome

Egorova G.B., Fedorov A.A., Mitichkina T.S., Shamsutdinova A.R., Saphonova T.N.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

Purpose: to evaluate an influence of tear substitutes and corneoprotective therapy on a condition of ocular surface in patients with dry eye syndrome caused by long-term wearing of contact lenses and instillations of ophthalmologic solutions containing preservatives.

Methods: all patients were divided into 2 groups: 1st one included contact lenses wearers with myopia, myopic astigmatism and keratoconus of I–IV stages, 2nd one – patients with glaucoma that had been treated for a long time with instillations of drugs containing preservatives. For decreasing of dry eye symptoms frequency and time duration of treatment with tear substitutes, osmotic and corneal protectors were set individually. Period of treatment varied from 1 (wearers of contact lenses) to 3 months (glaucoma), biomicroscopy, Norn test, Shirmer test, impression cytology, confocal microscopy and tearscopy were carried out to estimate the efficacy of treatment.

Results: 37 patients (74 eyes) were enrolled into the study. 1st group included 27 patients, 2nd one – 10 patients. Increase of contact lenses tolerability, lowering of eye discomfort after the instillation of antiglaucomatous drus were registered. In the 1st group tear film breakup time increased by 62.8% in 1 month after beginning of the treatment with tear substitutes. In the 2nd group there was no tendency towards a further decrease of tear film stability. Average index of total tear production in the 1st group elevated by 22,7% in 1 month, and in the 2nd one - by 35% in 3 months. In 1–3 months after the beginning of the treatment restitution of superficial and basal layers of corneal epithelium was registered by confocal microscopy and appearance of goblet cells – by impression cytology. By tearscopy in 1–3 months after tear substitutes were prescribed a redistribution of a lipid layer thickness (LLT) of the tear film with increase of the area of maximum thickness and decrease of the area with minimal or undetectable thickness was noted.

Conclusion: In patients with dry eye syndrome on the background of long-term wearing of contact lenses and instillations of preservative- containing drugs, tear substitutes and corneoprotective treatment allow improving of condition of conjunctival and corneal epithelium.

Key words: contact lenses, ocular surface, tear film, tear substitutes, antiglaucomatous drugs, corneoprotectors, preservatives.

Глазная поверхность представлена передним эпителием роговицы, в области лимба переходящим в эпителий бульбарной и тарзальной конъюнктивы. Эпителий, покрывающий поверхность роговицы, представлен 5–6 слоями клеток неороговевающего эпителия. Клетки базального слоя мигрируют из лимбальной ростковой зоны к центру, продолжая делиться. В процессе дифференцировки они перемещаются кнаружи, образуя слои крыловидных и плоских клеток. Свободная поверхность плоских клеток содержит микроворсинки для удержания муцинового слоя прекорнеальной слезной пленки. По мере отмирания эти клетки десквамируются и уносятся с током слезы.

Бульбарная конъюнктива покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием с включениями из бокаловидных клеток, секретирующих муцин. Вблизи лимба роговицы эпителий конъюнктивы без резкой границы переходит в передний эпителий роговицы.

Конъюнктива переходной складки покрыта 5–6-слойным цилиндрическим эпителием с большим количеством бокаловидных клеток. Тарзальная конъюнктива покрыта двуслойным цилиндрическим эпителием и содержит у края век бокаловидные клетки, а у дистального конца хряща – крипты Генле, которые также секретируют муцин [1].

Слезная пленка, покрывающая поверхность роговицы, носит название прероговичной слезной пленки, выполняет защитную функцию и способствует транспорту кислорода и питательных веществ к эпителиальным слоям роговицы и конъюнктивы, а также удалению отмерших эпителиальных клеток.

Толщина слезной пленки у здоровых людей колеблется от 7 до 40 мкм. Она формирует переднюю поверхность главной преломляющей среды оптической системы глаза. Для осуществления данных функций и обеспечения условий для нормального функционирования эпителия роговицы и конъюнктивы слезная пленка должна иметь определенный состав, структуру и обладать достаточной стабильностью [2, 3].

Слезная пленка представляет собой водно-муциновый гель, содержащий растворенные мукопротеиды, концентрация которых возрастает по направлению к эпителиальной мембране. Бокаловидные клетки конъюнктивы секретируют гель-формирующий муцин 5, который представлен гетерогенной комбинацией высокомолекулярных гликопротеинов. Секрет бокаловидных клеток, взаимодействуя с молекулами воды, образует водно-муциновый слой слезной пленки с максимальной концентрацией мукопротеидов у поверхности эпителиальных клеток [4].

Клетки эпителия конъюнктивы и роговицы синтезируют трансмембранные муцины 1, 2 и 4 типа, которые образуют гликокаликс и удерживают муцины на гидрофобной поверхности клеток эпителия. Муцин придает слезной пленке вязкость и стабилизирует ее при мигательных движениях век [5].

Водная составляющая водно-муцинового слоя (98% его состава) является продуктом добавочных и основной слезных желез, имеет толщину 7 мкм и содержит растворимые в воде электролиты и органические низко- и высокомолекулярные вещества.

Наружный слой представлен тонкой липидной пленкой, состоящей из 2 слоев. По водно-липидной границе располагается слой полярных липидов (фосфолипиды, сфингомиелины и др.), воздушно-липидную границу формирует слой неполярных липидов (свободные жирные кислоты, холестерол, триглицериды). Составляющие липидного слоя продуцируются голокриновыми мейбомиевыми железами, расположенными в тарзальной пластинке век, и железистыми клетками конъюнктивы Цейса и Моля. Секрет мейбомиевых желез выделяется и распределяется на поверхности глазного яблока во время мигательных движений [6].

Липидная часть слезной пленки обладает защитными свойствами, участвует в теплоотдаче с поверхности эпителия роговицы и конъюнктивы, а также препятствует чрезмерному испарению водного слоя слезной пленки, что влияет на ее стабильность. Толщина липидного слоя варьирует от 1 до 100 нм [7].

Структура и стабильность слезной пленки нарушаются при возникновении ССГ. Провоцирующими факторами могут быть длительное ношение КЛ, инстилляции препаратов, содержащих консерванты [8–10]. Снижение стабильности слезной пленки сопровождается возникновением эпителиопатии, нарушением структуры эпителиального слоя, что также дестабилизирует слезную пленку.

Цель работы: оценить влияние слезозаместительной и корнеопротекторной терапии на состояние глазной поверхности при ССГ, индуцированного длительным ношением КЛ и применением препаратов, содержащих консерванты.

Методы

Под наблюдением находилось 37 пациентов (74 глаза). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе – 27 пациентов с миопией, миопическим астигматизмом и кератоконусом I–IV стадии, которые были обследованы на фоне длительного ношения мягких и жестких КЛ, во 2-й группе – 10 пациентов с глаукомой, длительно применяющие антиглаукоматозные препараты, содержащие консерванты.

У всех пациентов были жалобы на чувство сухости глаз, покраснение глаз к концу дня, дискомфорт при длительной работе с компьютером, ощущение «отсутствия слезы», ухудшение переносимости КЛ, нестабильность и снижение остроты зрения в течение дня.

Все пациенты были обследованы с применением методов биомикроскопии, пробы Ширмера, пробы Норна.

Для оценки толщины липидного слоя прекорнеальной слезной пленки был использован метод тиаскопии, разработанный в ФГБНУ «НИИГБ», основанный на фоторегистрации цветового феномена интерференции [11]. Липидный слой слезной пленки является единственным из ее составляющих, визуализация которого возможна только с помощью данного метода [12, 13].

В результате взаимодействия световых волн, отраженных от двух поверхностей, наблюдается характерное пространственное распределение интенсивности света (интерференционная картина). Цвет интерференционной картины в каждой точке определяется длиной волны луча света, проходящего через липидный слой и отражающегося от его внутренней поверхности. А толщина липидного слоя может быть вычислена исходя из цвета интерференции в каждой точке исследуемой зоны [14, 15].

Цифровые изображения интерференционной картины липидного слоя прекорнеальной слезной пленки получают с помощью фотощелевой лампы со специальным осветителем. С целью объективизации результатов исследования и получения более подробной информации нами была разработана компьютерная программа «Lacrima», позволяющая на основе анализа цифрового изображения интерференционной картины получать данные о толщине липидного слоя, оценивать площадь исследуемой зоны с

определенной толщиной липидного слоя (в %), а также судить о равномерности распределения липидов. В алгоритм программы введен коэффициент распределения липидов (регистрационный номер программы «Lacrima» 2010613451). Компьютерный анализ изображений может быть представлен в виде диаграммы и компьютерной модели слезной пленки.

Для оценки изменений эпителия глазной поверхности были использованы методы конфокальной микроскопии и импрессионной цитологии. Обследование было проведено для определения исходного состояния эпителия глазной поверхности и состояния слезной пленки и после курса лечения.

Для купирования признаков ССГ были использованы слезозаменители, препараты на основе гиалуроновой кислоты (Оксиал, Хило-Комод, Хилозар-Комод), Систейн баланс, осмопротекторы (Оптив), корнеопротекторы (Корнерегель, Солкосерил). Режим назначался индивидуально, длительность курса лечения составляла от 1 (носители КЛ) до 3 мес. (больные с глаукомой).

Результаты

При биомикроскопии наиболее типичными были изменения конъюнктивы в виде гиперемии, отека переходных складок, «шероховатости», фолликулеза различной степени выраженности. Эпителиопатию роговицы регистрировали в виде точечных дефектов поверхностного слоя эпителия.

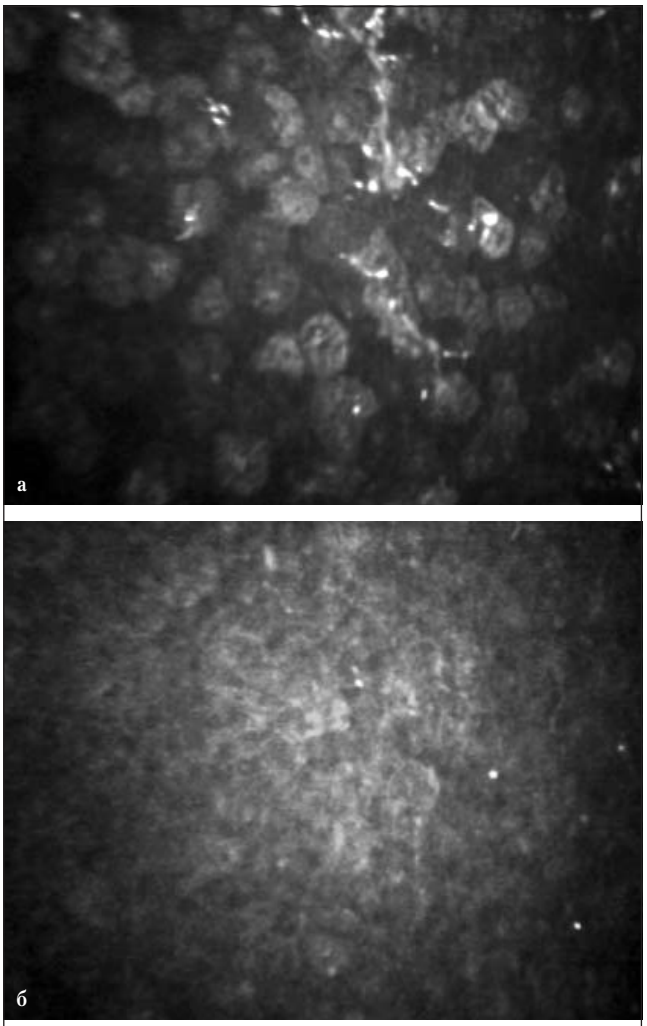


Рис. 1. Микроскопическая картина поверхностного слоя эпителия на фоне длительного ношения КЛ

После курса слезозаместительной терапии уменьшилось чувство дискомфорта при ношении КЛ, закапывании антиглаукомных препаратов. При биомикроскопии было отмечено уменьшение гиперемии и отека переходных складок. Признаки эпителиопатии в 1-й группе отсутствовали в 60% случаев, во 2-й группе – в 33% случаев, в остальных случаях отмечено уменьшение степени выраженности эпителиопатии.

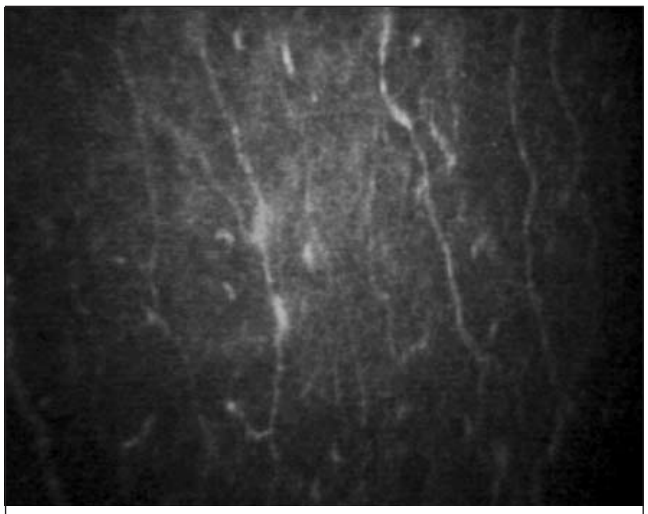


Рис. 2. Микроскопическая картина волокон суббазального нервного сплетения на фоне длительного ношения КЛ

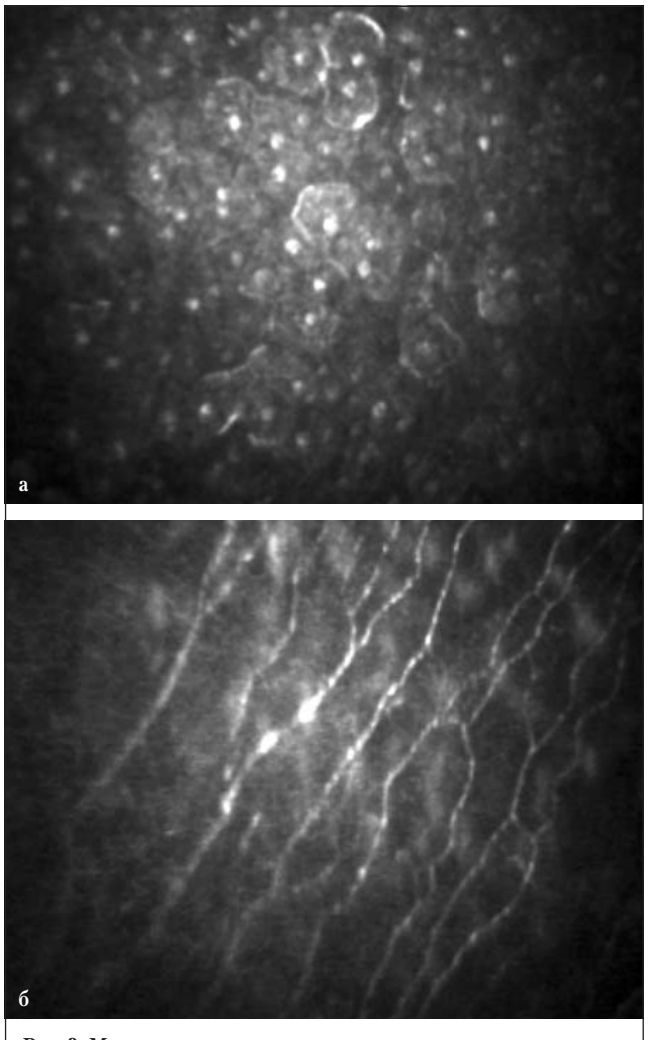


Рис. 3. Микроскопическая картина поверхностного слоя эпителия (а) и суббазальных нервных волокон (б) на фоне ношения КЛ после курса слезозаместительной терапии

При исследовании исходного состояния роговичной поверхности с помощью конфокальной микроскопии были выявлены признаки отека эпителиоцитов с изменением их формы и нарушением адгезии (рис. 1а), нечеткость границ клеток поверхностного слоя эпителия, в большинстве случаев ядра клеток не визуализировались (рис. 1б). В базальном слое имелись точечные участки бесклеточных зон, контур нервных волокон суббазального нервного сплетения был неравномерным и нечетким, правильность хода волокон нарушена (рис. 2).

Через 1 мес. применения слезозаменителей была выявлена положительная динамика с восстановлением четкости границ эпителиоцитов и их ядер (рис. 3а), отмечено улучшение состояния базального слоя. Нервные волокна в суббазальном слое хорошо визуализировались с четкой структурой и правильной ориентацией, что свидетельствовало о положительной динамике состояния передних слоев стромы роговицы (рис. 3б).

Методом импрессионной цитологии при первичном обследовании пациентов было подтверждено наличие признаков сквамозной метаплазии эпителия конъюнктивы. Выявлены изменения в виде нарушения клеточных контактов, полиморфизма клеток, выраженной кератинизации, десквамации поверхностного эпителиального пласта, уменьшения количества бокаловидных клеток или их отсутствия (рис. 4а).

После курса слезозаместительной терапии в течение 1 мес. цитологическая картина характеризовалась восстановлением архитектоники эпителиального пласта, плотными равномерными межклеточными контактами, а также появлением бокаловидных клеток (рис. 4б).

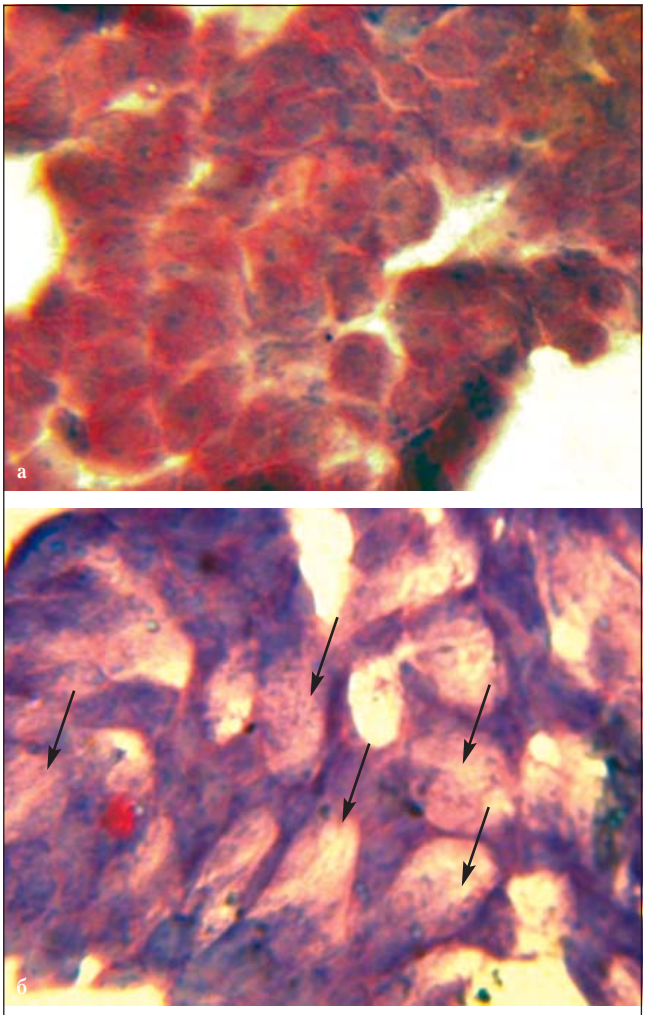


Рис. 4. Цитологическая картина эпителиальной выстилки конъюнктивы на фоне ношения КЛ (а) и после 1 мес. слезозаместительной терапии (б). Стрелки указывают на бокаловидные клетки

При исследовании суммарной слезопродукции с помощью пробы Ширмера выявлено ее снижение в обеих группах. Среднее значение суммарной слезопродукции в 1-й группе составило 7,8±2,3 мм, во 2-й группе – 7,3±7,0 мм. После курса слезозаместительной терапии в течение 1 мес. была отмечена четкая тенденция к повышению среднего уровня суммарной слезопродукции в 1-й группе на 22,7%, через 3 мес. во 2-й группе – на 35%.

При длительном ношении КЛ выявлено уменьшение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки в среднем до 5,3±1,2 сек. На фоне инстилляции слезозаменителей в течение 1 мес. отмечено его увеличение на 62,8%. Во 2-й группе пациентов на фоне длительного использования препаратов, содержащих консерванты, время разрыва прекорнеальной слезной пленки в среднем составило 8,5±1,6 сек. После дополнения основного режима инстилляциями слезозаменителей и корнеопротекторов (режим назначался индивидуально) было отмечено отсутствие тенденции к дальнейшему снижению стабильности слезной пленки.

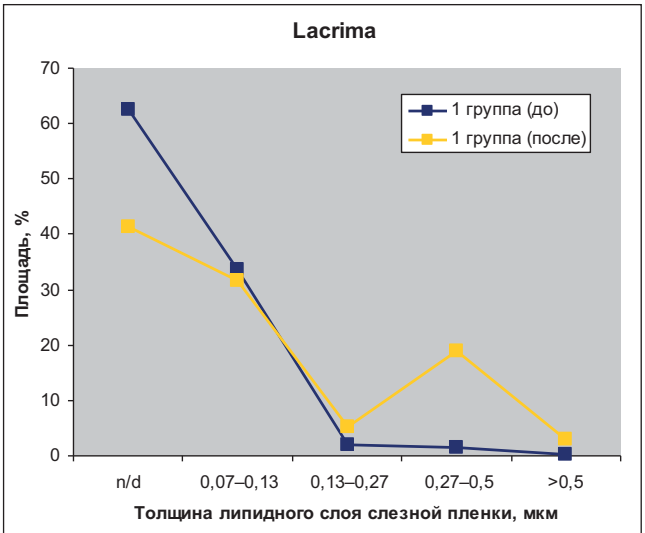


Рис. 5. Распределение толщины липидного слоя прекорнеальной слезной пленки на фоне длительного ношения КЛ до и после назначения слезозаместительной терапии

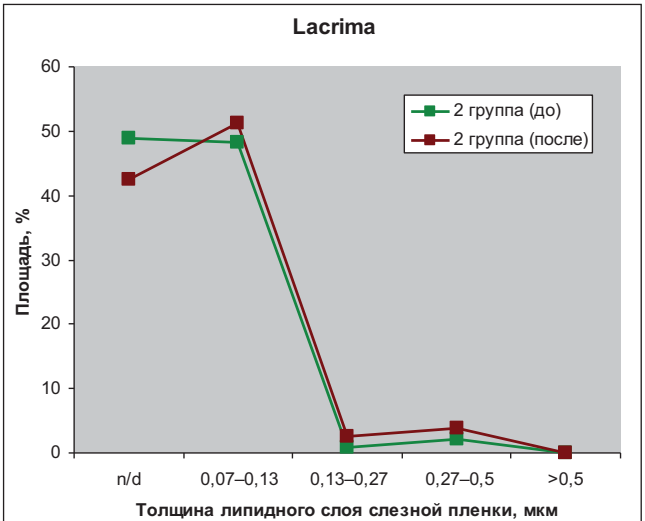


Рис. 6. Распределение толщины липидного слоя прекорнеальной слезной пленки при длительном использовании препаратов, содержащих консерванты, до и после назначения слезозаместительной терапии

С помощью метода тиаскопии была определена толщина липидного слоя слезной пленки. В обеих группах наблюдали преобладание относительной площади зоны неопределенности (n/d) и зоны с наименьшими значениями толщины липидного слоя слезной пленки (0,07–0,13 мкм), а также минимальные значения относительной площади зоны с наибольшей толщиной липидного слоя (0,27–0,5 мкм). После курса слезозаменителей мы наблюдали перераспределение толщины липидного слоя слезной пленки в сторону увеличения зоны с наибольшей толщиной и уменьшения зоны неопределенности и зоны ее наименьших значений. Данная тенденция была выражена в большей степени у пациентов 1-й группы (рис. 5). У пациентов 2-й группы (рис. 6) на фоне слезозаместительной терапии не было выявлено отрицательной динамики в состоянии липидного слоя слезной пленки.

Клинический пример

Данные исследования толщины липидного слоя слезной пленки методом тиаскопии на фоне многолетнего ношения КЛ до и после проведения курса слезозаместительной и корнепротекторной терапии представлены на рисунке 7. После проведенного курса в структуре слезной пленки было зарегистрировано появление цветов интерференции более высокого порядка.

Данные компьютерного анализа представлены в виде диаграмм и компьютерной модели слезной пленки (рис. 8). После курса слезозаместительной терапии отмечается перераспределение относительной площади липидного слоя слезной пленки в сторону ее наибольших значений (0,27–0,5 мкм).

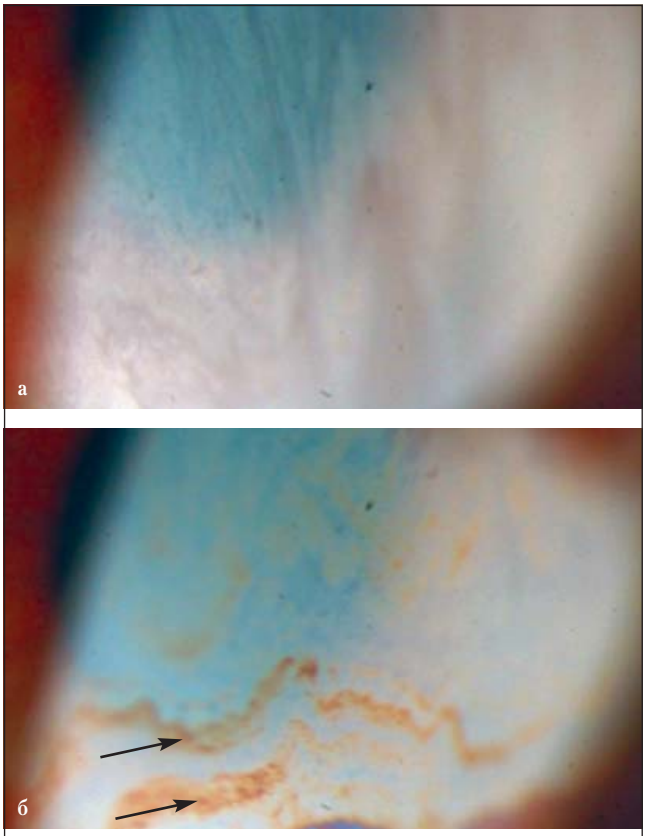


Рис. 7. Интерференционная картина липидного слоя прекорнеальной слезной пленки при длительном ношении КЛ до (а) и после 1 мес. слезозаместительной терапии (б). Стрелками показано появление цветов интерференции более высокого порядка

Реклама

ХИЛОЗАР-КОМОД®
раствор увлажняющий офтальмологический

Феерия увлажнения и комфорта

ХИЛОЗАР-КОМОД® –
эффективная комбинация натрия гиалуроната и декспантенола:

- Увлажняет, смазывает, восстанавливает поверхность роговицы и конъюнктивы
- Приносит быстрое облегчение при сухости и раздражении глаз
- Устраняет дискомфорт при ношении контактных линз (закапывание без снятия линз)
- Снимает усталость при интенсивной зрительной нагрузке
- Не содержит консервантов

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ
107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43
E-mail: ursapharm@ursapharm.ru www.ursapharm.ru

URSAPHARM

Коэффициент распределения липидов увеличился от 0,87 до 2,0, что указывает на более равномерное распределение липидов слезной пленки (рис. 9).

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности получения достоверных данных о состоянии глазной поверхности с помощью современных методов, таких как конфокальная микроскопия, импрессионная цитология, тиаскопия с компьютерным анализом интерференционной картины липидного слоя слезной пленки. Данные методы позволяют оценить степень изменений глазной поверхности и эффективность лечебных мероприятий.

При ССГ, индуцированном длительным использованием КЛ и применением препаратов, содержащим консерванты, назначение слезозаместительной и корнеопротекторной терапии позволяет улучшить состояние эпителия роговицы и конъюнктивы с восстановлением дифференцировки бокаловидных клеток.

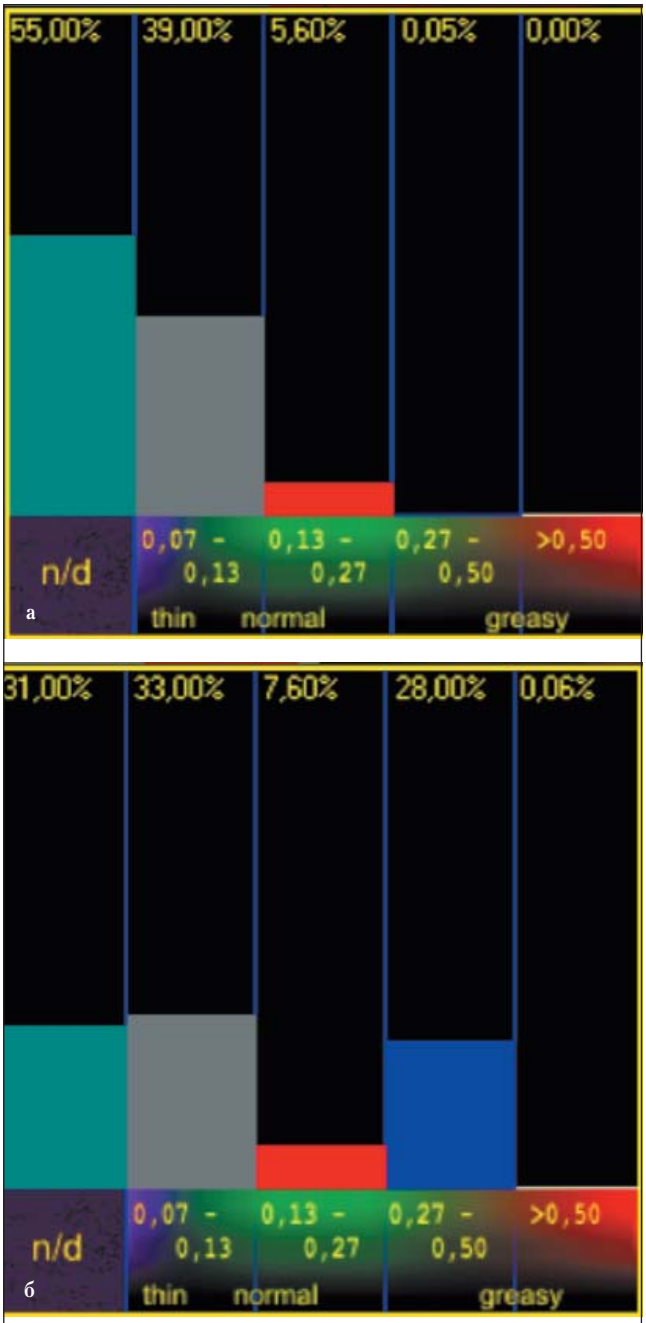


Рис. 8. Результат компьютерного анализа толщины липидного слоя слезной пленки при длительном ношении КЛ (а) и после 1 мес. слезозаместительной терапии (б)

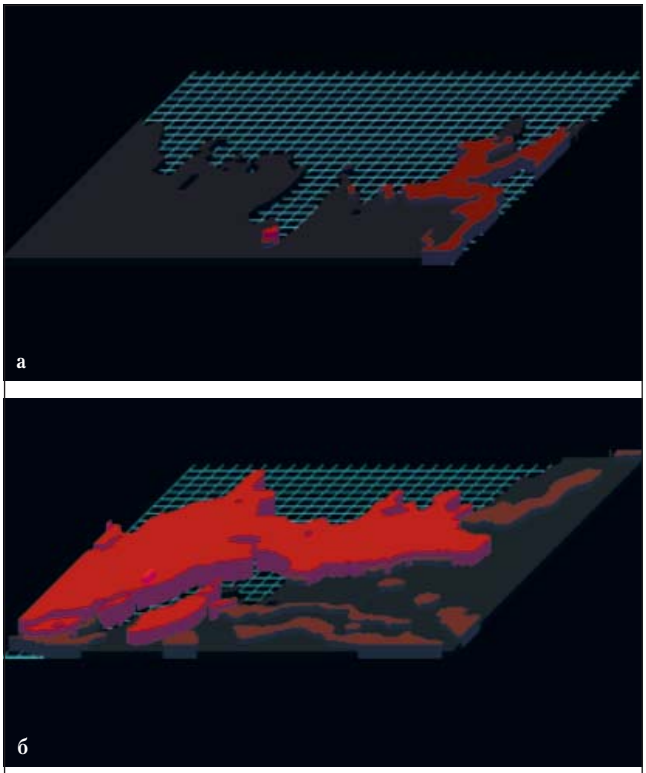


Рис. 9. Компьютерная модель липидного слоя слезной пленки при длительном ношении КЛ (а) и после 1 мес. слезозаместительной терапии (б)

На фоне длительного ношения КЛ применение слезозаменителей позволяет предотвратить дальнейшее снижение стабильности слезной пленки и добиться увеличения времени ее разрыва при ношении КЛ на 62,8%. Отмечена также положительная динамика в восстановлении липидного слоя.

При длительном использовании антиглаукомных препаратов, содержащих консерванты, и дополнительном применении слезозаменителей и корнеопротекторов в течение 3 мес. не было выявлено тенденции к дальнейшему снижению стабильности слезной пленки и отрицательной динамики состояния липидного слоя.

Литература

1. Сомов Е.Е. Клиническая анатомия органа зрения человека (издание второе, переработанное и дополненное). СПб.: Ольга, 1997. 144 с.

2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза» // СПб.: Аполлон, 1998. С. 96.

3. Prydal J.I., Artal P., Woon H., Cambell F.W. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry and confocal microscopy // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992. Vol. 33. P. 2006–2011.

4. Gipson I.K. Distribution of mucins at the ocular surface // Exp Eye Res. 2004. Vol. 78. P. 379–388.

5.Tiffany J.M. The viscosity of human tears // Int Ophthalmol. 1991. Vol. 15. P. 371–376.

6. Tiffany J.M. The role of meibomian secretion in the tears // Trans. Ophthal. Soc. U.K. 1985. Vol. 104. P. 396–401.

7. Bron A.J., Tiffany J.M., Gouveia S.M., Yokoi N., Voon L.W. Functional aspects of the tear film lipid layer // Exp Eye Res. 2004. Vol. 78. P. 347–360.

8. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз // Вестник офтальмологии. 2014. № 130 (2). С. 59–67.

9. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватерию // Глаукома. 2013. № 4. С. 82–96.
10. Лещенко И.А. Проблемы сухости глаз при ношении контактных линз и их решение // Современная оптометрия. 2010. № 1 (31). С. 18–20.
11. Егорова Г.Б., Новиков И.А., Митичкина Т.С. Совершенствование и оценка возможностей метода тиаскопии // Вестник офтальмологии. 2011. № 127 (6). С. 35–39.
12. Bron A.J., Tiffany J.M., Gouveia S.M., Yokoi N., Voon L.W. Functional aspects of the tear film lipid layer // Exp Eye Res. 2004. Vol. 78. P. 347–360.
13. Norn M.S. Semiquantitative interference study of fatty layer of precorneal film // Acta Ophthalmol. 1979. Vol. 57. P. 766–774.
14. Ландсберг Г.С. Оптика. М.: Физматлит, 2006. С. 848.
15. King-Smith P.E., Fink B.A., Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film // Optom Vis Sci. 1999. Vol. 76. P. 19–32.

Для корреспонденции:
egorova1125@gmail.com Г.Б. Егорова

Пилотное исследование препарата Озурдекс в лечении макулярного отека после тромбоза ЦВС и ее ветвей

А.Е. Егоров, М.А. Гукасян

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Резюме

Цель: целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности интравитреального препарата Озурдекс при лечении отека макулы после тромбоза ЦВС и ее ветвей.
Методы: препарат Озурдекс применялся у больных с посттромботическим отеком макулы. Период наблюдения составил 4 мес., всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включавшее оценку остроты зрения, тонометрию, офтальмоскопию и ОКТ до вмешательства, через 1 нед., 1, 2 и 4 мес. после введения имплантата.
Результаты: на сегодняшний день имеются данные наблюдений за 5 больными, которым был введен Озурдекс. По данным ОКТ, до введения препарата высота макулярного отека составляла 680–720 мкм, через 1 мес. данный показатель был в пределах нормы (125 мкм), через 2 мес. показатели существенно не менялись. Отрицательной динамики в период наблюдений до 4 мес. не отмечено. Среднее повышение остроты зрения через 1 мес. после введения Озурдекса составило 0,4.
Заключение: с учетом выраженной положительной динамики оцениваемых показателей при лечении макулярного отека, хорошей переносимости препарата, улучшения качества жизни пациента, сохранения его трудоспособности представляется перспективным продолжить данные исследования для получения дополнительных данных об эффективности, безопасности, переносимости имплантата.
Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, макулярный отек, интравитреальный имплантат Озурдекс.

Abstract

A pilot study of Ozurdex in the treatment of macular edema after thrombosis of a central vein and its branches

Egorov A.E., Gukasyan M.A.

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

Purpose: to examine the efficacy and safety of intravitreal implant Ozurdex in the treatment of macular edema after thrombosis of a CRV and its branches.
Methods: Ozurdex was applied in patients with postthrombotic macular edema. The entire observation period lasted 4 months, all patients underwent an ophthalmic examination, including assessment of visual acuity, tonometry, ophthalmoscopy and OCT before the application of Ozurdex, and in 1 week, 1, 2, and 4 months after its administration.
Results: we analyzed results of the treatment of 5 patients. According to OCT before and after the injection height of macular edema was 680-720 μm, in a month this index reached its normal limits (125 μm), in 2 months the figures have not changed significantly. During the observation period up to 4 months there was no negative dynamics registered. On average, visual acuity improved by 0.4 in a month after the Ozurdex administration.
Conclusion: taking into consideration positive dynamics of visual acuity and OCT indices, good tolerability of the drug, improvement of the quality of life of patients further research to get an additional data of the efficacy, safety and tolerability of the implant looks perspective.
Key words: retinal vein occlusion; macular edema; central vein thrombosis; intravitreal, implant Ozurdex.

Введение

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) занимает одно из лидирующих мест среди причин стойкого снижения остроты зрения. ОВС составляет около 60% всей острой сосудистой патологии органа зрения, при этом наиболее часто встречаются тромбозы ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС).

Уровень распространенности окклюзий ветвей ЦВС среди взрослого населения составляет 1,8%, окклюзий

ЦВС – 0,2% [1]. По данным экспертов, в мире ежегодно регистрируется 16,4 млн случаев заболевания [2]. Окклюзия ветви ЦВС обусловлена сочетанием 3-х основных факторов: компрессией вены в области артериального перекреста, дегенеративными изменениями сосудистой стенки, нарушениями реологических свойств и фибринолитической активности крови.

Снижение остроты зрения при этом заболевании обусловлено нарушением кровообращения в парафовеальных капиллярах, наличием макулярного отека и осложнениями, связанными с неоваскуляризацией.

Условно все методы лечения ОВС можно подразделить на 2 группы: борьба с главной причиной основных клинических проявлений – тромбозом вены и воздействие непосредственно на основной симптом – макулярный отек. К 1-й группе относят все варианты тромболитической терапии, ко 2-й – лечение ингибиторами ангиогенеза, стероидами и лазеркоагуляцию сетчатки.

Основной причиной посттромботического макулярного отека является нарушение функций внутреннего гематоретинального барьера, вызванное повышенной активностью фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor (VEGF)) и других медиаторов воспаления. Самым мощным противовоспалительным эффектом, связанным с быстрым подавлением выработки практически всех цитокинов, обладают препараты из группы кортикостероидов [3–8].

В ряде стран разрешено применение в офтальмологии препарата Кеналог ® (KRKA, Словения), однако в РФ препарат не имеет официально зарегистрированных офтальмологических показаний. Применение анти-VEGF препаратов при макулярном отеке после тромбоза ЦВС также малоэффективно, т. к., учитывая преимущественно воспалительный характер данного патологического состояния, их воздействие не является патогенетически ориентированным.

В связи с вышесказанным представляется актуальным появление на нашем рынке специализированного средства для интравитреального введения.

Дексаметазон является одним из самых сильных кортикостероидов [9]. Чтобы обеспечить высокую концентрацию кортикостероида, а также длительный терапевтический эффект, был создан интравитреальный имплантат Озурдекс, содержащий 700 мкг дексаметазона. Препарат Озурдекс (Allergan Pharmaceutical Ireland, Ирландия) официально зарегистрирован для лечения посттромботического макулярного отека. Данный препарат с успехом применяется в США и странах Европейского союза [8].

Имплантат состоит из биоразлагаемого полимера, способного дозированно выделять дексаметазон в течение 6 мес. При необходимости через 6 мес. введение препарата можно повторить. Данная процедура представляет собой интравитреальную инъекцию с использованием специального одноразового аппликатора, содержащего интравитреальный имплантат [10, 12].

В настоящее время доказаны эффективность и безопасность использования Озурдекса для лечения отека макулы, возникшего в результате ОВС. Данный препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration (FDA)) и уже с успехом применяется в США и странах Евросоюза.

В исследовании GENEVA приняли участие 1256 пациентов с ОВС в анамнезе. Критериями включения являлись давность макулярного отека (для окклюзии ветви ЦВС – от 6 нед. до 12 мес., для окклюзии ЦВС – от 6 нед. до 9 мес.); острота зрения – в пределах от 0,1 до 0,4; толщина сетчатки в макулярной зоне – более 300 мкм. Методом рандомизации пациенты были разделены на 3 равные группы. 1-я группа являлась контрольной, в ней проводилась имитация введения имплантата, 2-й группе вводился имплантат, содержащий 0,35 мг дексаметазона, а 3-й группе – содержащий 0,7 мг дексаметазона. На 60-й, 90-й и 180-й день выполнялись исследование зрительных функций, измерение толщины сетчатки, биомикроскопия.

На 180-й день острота зрения превышала 0,2 у 23% больных из группы контроля, 40% больных из 2-й группы и у 41% пациентов, получивших 0,7 мг дексаметазона. Наблюдалась динамика толщины сетчатки: от 85 до 173 мкм в группе контроля, от 177 до 1197 мкм во 2-й группе и от 208 до 201 мкм в 3-й группе. Далее наблюдалось постепенное уменьшение противоотечного действия, и на 180-й день данные во всех 3-х группах были одинаковыми.

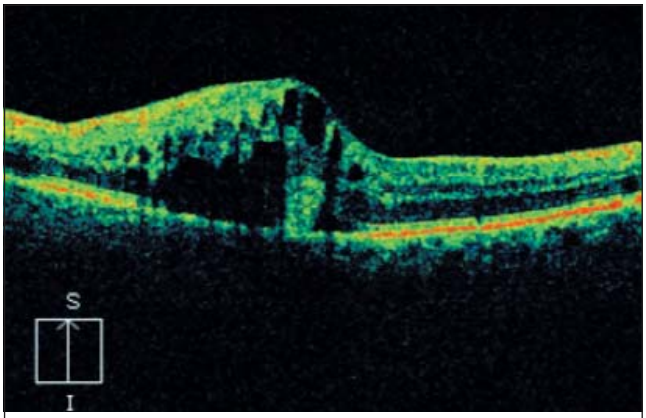


Рис. 1. Пациент Г., 55 лет. Макулярная зона до введения препарата Озурдекс

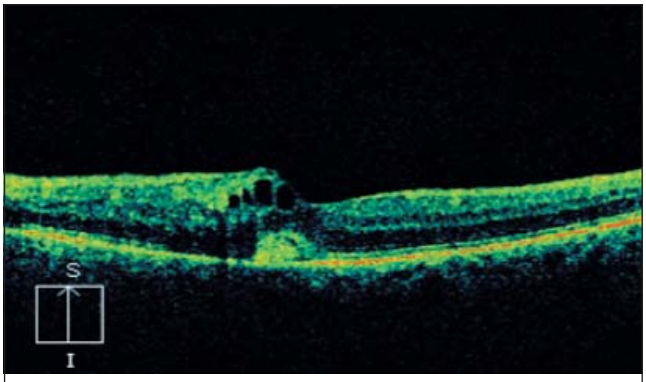


Рис. 2. Пациент Г. Макулярная зона через 1 мес. после введения препарата Озурдекс

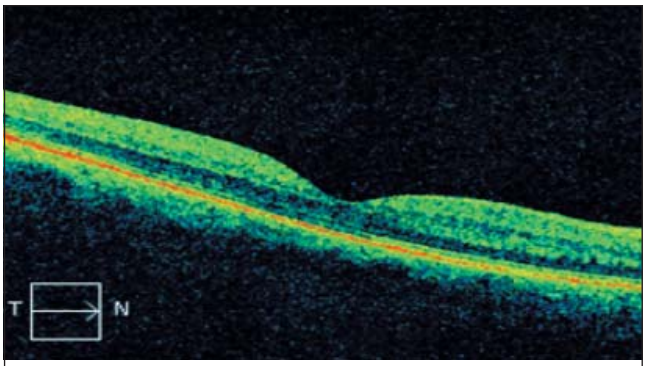


Рис. 3. Пациент Г. Макулярная зона через 2 мес. после введения препарата Озурдекс

Количество больных с ВГД, превышающим исходный уровень на 10 мм рт. ст., на 60-й день после имплантации составляло 26,6%. К 180-му дню частота случаев повышения ВГД в 3-х группах различалась незначительно: 0,7% – группа контроля; 3,9% – группа, получавшая препарат с 0,35 мг дексаметазона, и 4% – 0,7 мг дексаметазона.

Прогрессирование катаракты к 180-му дню наблюдения было выявлено у 4,5% больных в 1-й группе, у 4,1% и 7,3% больных 2-й и 3-й групп.

Так как наилучшие результаты были достигнуты при использовании интравитреального имплантата, содержащего 0,7 мг дексаметазона, именно эта доза была одобрена FDA для лечения макулярного отека после ОВС [13].

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности интравитреального препарата Озурдекс при лечении отека макулы после тромбоза ЦВС и ее ветвей.

Методы

В исследовании, проведенном на кафедре офтальмологии им. А.П. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова, участвовали 5 пациентов с посттромботическим макулярным отеком, которым был введен Озурдекс. Введение витреального имплантата осуществлялось пациентам с неишемическим типом тромбоза ЦВС. Период времени с момента сосудистой катастрофы составлял от 3 до 6 нед. Техника проведения интравитреальных инъекций – стандартная, с формированием склерального тоннеля. Максимальный срок наблюдений составил 4 мес.

Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование перед имплантацией, через 1 нед., 1, 2 и 4 мес. после начала лечения. Комплекс исследований включал в себя оценку остроты зрения, тонометрию, биомикроскомию, офтальмоскопию и ОКТ.

Результаты

Острота зрения до введения препарата не превышала 0,1–0,2. Максимальная острота зрения была достигнута через 1–2 мес. и составила от 0,3 до 0,7. В среднем повышение остроты зрения через 1 мес. после введения Озурдекса составило 0,4.

Также было проведено исследование высоты макулярного отека до и после введения препарата Озурдекс. До имплантации данный показатель находился в пределах 680–720 мкм (рис. 1), через 1 нед. наблюдалось снижение отека до 420–450 мкм, через 1 мес. толщина сетчатки в макулярной зоне оказалась в пределах нормы (125–130 мкм) (рис. 2), через 2 мес. отрицательной динамики показателя толщины сетчатки по данным ОКТ выявлено не было (125 мкм) (рис. 3).

В период наблюдения не было отмечено значимых нежелательных явлений. Тем не менее у 1 пациента наблюдалось повышение истинного ВГД до 24 мм рт. ст., что было компенсировано назначением инстилляций β-блокаторов сроком на 2 мес. Положительные результаты были получены у всех пациентов вне зависимости от сопутствующих заболеваний, давности тромбоза и степени поражения сетчатки.

По данным биомикроскопии глаза прогрессирования катаракты за период наблюдения пациентов не отмечалось.

С учетом выраженной положительной динамики лечения макулярного отека, хорошей переносимости препарата, улучшения качества жизни пациента, сохранения его трудоспособности представляется перспективным продолжить исследования препарата Озурдекс для получения дополнительных данных о его эффективности и безопасности.

Заключение

Таким образом, можно сделать предварительные выводы о высокой эффективности Озурдекса и достаточной клинической безопасности его применения. Следует продолжить исследование данного витреального имплантата в клинической практике с целью уточнения особенностей действия препарата и выработки практических рекомендаций по его применению и мониторингу пациентов с макулярным отеком после ТЦВС.

Литература

1. Rogers S.L. Mclntosh L., Lim L., Mitchell P. et al. Natural history of branch retinal vein occusion: an evidence-based systematic review // Ophthalmology. 2010. Vol. 117 (6). P. 1094–1101.

2. Lauri M., Chen E., Looman M., Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of theliterature // Eye (Lond). 2011. Vol. 25 (8). P. 98988.

3. Cekic O., Chang S., Tseng J.J. et al. Intravitreal friamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion // Retina. 2005. Vol. 25. P. 845–850.

4. Chen S.D., Sundaram V., Lochhead J., Patel C.K. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vien occlusion // Am. J., Ophthalmol. 2006. Vol. 141. P. 876–883.

5. Ip M.S., Gottlieb J.L.,Kahana A. et al. Intravitreal triancinalone for the treatment of macularedema associated with central retinal vein occlusion // Arch Ophthalmol. 2004. Vol. 122. P. 1131–1136.

6. Jonos J.B., Akkoyun I., Kamppete B. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion // Eur. J. Ophthalmol. 2005. Vol. P. 751–758.

7. Krepler K., Ergun E., Sacu S. et al. intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema due to central retinal vein occlusion // ActaOphthalmol. Scand. 2005. Vol. 83. P. 71–75.

8. Edelman J. Dexamethasoni inhibits high glucose-, THF – alpha-, and IL beta – induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators retinal microvascularpericytes // Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2008. Vol. 49 (5). P. 2030–2038.

9. Kwak H.W., Amico D.J. Evalution of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection // Arch Ophthalmol. 1992. Vol. 110. P. 259–266.

10. Maxwell D. P., Brent B. D., Diamond J.G., Wu L. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopatology in a rabbit model of endophthalmitis // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. P. 1370–1375.

11. Nabih M., Peyman G. A., Tawakol M.E., Naguib K. Toxicity of high-dose intravitreal dexamethasone // IntOphthalmol. 1991. Vol. 15. P. 233–235.

12. Kofoed P.K., Munch I.C., Larsen M. Prufound retinal ischaemia after ranibizumab administration in an eye ocular ischaemic syndrome // ActaOphthalmol. 2010. Vol. 88 (7). P. 808–810.

13. Haller J.A., Bandello F., Belfort R. et al. for the OZURDEX GENEVA Study Group Randomized, Sham-Controlled Trail of Dexaqmethasone intravitreal implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion // Ophtalmology. 2010. Vol. 117 (6). P. 1134–1146.

Для корреспонденци:
alexeye@inbox.ru А.Е. Егоров

Оптимизация критериев диагностики центральной серозной хориоретинопатии

А.Г. Щуко [1,2,3], А.Н. Злобина [1], Т.Н. Юрьева [1,2,3]

[1] Иркутский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
[2] ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
[3] ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Резюме

Цель: оптимизировать критерии диагностики центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХР), определяющие тактику лечебных мероприятий и функциональный прогноз заболевания.
Методы: проведено полное офтальмологическое и соматическое обследование пациентов с ЦСХР. Выполнен сравнительный анализ результатов исследования офтальмологического статуса, данных цветового допплеровского картирования орбитальных сосудов, некоторых гормонов, характеризующих метаболические процессы, и показателей, отражающих степень эндотелиальной дисфункции.
Результаты: в исследование включили 101 пациента мужского пола с ЦСХР. На основании результатов исследования выделено 3 клинические формы заболевания, основным критерием разделения которых служила площадь поражения пигментного эпителия:
1. ЦСХР с локальным повреждением пигментного эпителия (с точкой просачивания).
2. ЦСХР с распространенным повреждением пигментного эпителия с диффузным просачиванием.
3. ЦСХР с распространенным повреждением пигментного эпителия в сочетании с точкой ликеджа (рецидив просачивания).

Критерием, определяющим резистентность к любому виду лечения, являлось комбинированное изменение ретинального интерфейса, сопровождающееся формированием отслойки не только нейро-, но и пигментного эпителия сетчатки.
Заключение: разработка новых классификационных критериев заболевания позволяет уже на этапе диагностики более четко построить алгоритм лечебных мероприятий и определить прогноз течения ЦСХР.
Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, отслойка нейроэпителия сетчатки, отслойка ретинального пигментного эпителия, классификация.

Abstract

Optimization of criteria of diagnostics of central serous chorioretinopathy

Schuko A.G.[1,2,3], Zlobina A.N.[1], Yuryeva T.N.[1,2,3]

[1] Irkutsk department of FGMU MNTK Eye Microsurgery named after acad. Fedorov S.N. of the Ministry of Health of the Russian Federation
[2] GBOU VPO Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
[3] GBOU DPO Irkutsk State Medical Academy of the post-degree education of the Ministry of Health of the Russian Federation

Purpose: to optimize criteria of diagnostics of central serous chorioretinopathy (CSC).
Methods: in patients with CSC ophthalmological and physical examination was carried out including Doppler mapping of orbital vessels, detecting the level of some hormones and indices characterizing endothelial dysfunction.
Results: 101 patients were enrolled into the study. 3 clinical forms of CSC were defined depending on a size of area of deterioration of pigment epithelium.
1. CSC with local deterioration of pigment epithelium (with leakage point).
2. CSC with extensive deterioration of pigment epithelium with diffusive leakage.
3. CSC with extensive deterioration of pigment epithelium and leakage point (recurrent leakage).

Resistance to the treatment was determined by changes of retinal structure which were followed by detachment of both pigment and neuroepithelium.
Conclusion: developed criteria of CSC classification allow more precise planning of treatment and its result.
Key words: central serous chorioretinopathy, detachment of neuroepithelium, detachment of pigment epithelium, classification.

Актуальность

ЦСХР, несмотря на значительное количество исследований, остается одним из наименее изученных заболеваний органа зрения. Согласно обобщенным данным, представленным в Basic and Clinical Course Retina and Vitreous (2001), заболевание имеет многофакторную этиологию, сложный патогенез и характеризуется формированием участка локальной или мультифокальной фильтрации жидкости преимущественно в макулярной области сетчатки в результате нарушения барьерной и насосной функции пигментного эпителия (Щуко А.Г., 2014).

Наличие большого количества разнообразных и в некоторых случаях противоречащих друг другу теорий формирования ЦСХР свидетельствует о том, что этиология заболевания до конца не изучена. Л.И. Балашевич с соавт. (2007), обобщая представления об этиопатогенезе ЦСХР, показал, что до сих пор параллельно существуют следующие гипотезы ее формирования: неврогенная, гормональная, токсическая, сосудистая, аллергическая, инфекционная и наследственная (Yannuzzi L.A.,1979; Marmor M., 1990; Gass J.D., 1991; Guyer D.R., 1994; Moschos M., 2007), большинство из которых не нашли подтверждения в связи с отсутствием достаточного количества доказательного материала.

Предложенное в 1968 г. J.D. Gass и существующее на сегодняшний день разделение ЦСХР на острую и хроническую формы не отражает в полной мере клиническую картину заболевания и тяжесть патологического процесса, т. к. в основе этого деления лежит единственный признак – наличие или отсутствие точки ликеджа на флюоресцентной ангиограмме (Кацнельсон Л.А., 1977; Gass J.M., 1968; Coscas G., 1970; Cohen D., 1983; Marmor M.F., 1988).

Возможно, именно отсутствие целостного представления об особенностях этиопатогенетических механизмов формирования ЦСХР и определяет недостаточную эффективность лечебных мероприятий (Gass J.D., 1987, 1992; Iide T., 2003; Sekiryu T., 2010). Так, широко распространенные и общепринятые методы лечения: медикаментозная терапия, фокальная лазеркоагуляция точки ликеджа носят временный симптоматический характер, не всегда позволяют добиться желаемого клинического эффекта и избежать рецидивов заболевания в 25–44% случаев (ImamuraY., 2009).

Все это определило цель исследования: оптимизировать критерии диагностики ЦСХР, определяющие тактику лечебных мероприятий и функциональный прогноз заболевания.

Методы исследования

Проведены обследование и лечение 101 пациента мужского пола с ЦСХР (22 человека с острой формой заболевания, средний возраст – 40,1±6,3 года; 79 – с хронической, средний возраст – 44,8±11,4 года).

Пациентам с острой формой ЦСХР выполнялась фокальная лазеркоагуляция точки просачивания. Пациентам с хронической формой ЦСХР выполнялась транспупиллярная термотерапия диска зрительного нерва диодным лазером с длиной волны 810 нм по разработанной технологии. После лазерного лечения контрольные диагностические обследования проводились через 1, 3 и 6 мес.

В качестве контрольной группы было обследовано 20 здоровых мужчин (средний возраст – 39,2±5,4 года).

Комплексное обследование, кроме стандартных офтальмологических методов, включало оптическую когерентную томографию (ОКТ) (OCT-HD Cirrus фирмы Zeiss Meditec Inc (США) с определением толщины сетчатки в макулярной зоне, высоты отслойки ретинального пигментного и нейроэпителия сетчатки (Щуко А.Г., Малышев В.В., 2010), флуоресцентную ангиографию (фундус-камера «Topcon» TRC-50DX, Япония) с оценкой степени повреждения пигментного эпителия. Состояние регионарной гемодинамики изучали с помощью ультразвуковой допплерографии (Щуко А.Г., Жукова С.И., Юрьева Т.Н., 2013) с определением систолической, диастолической, общей скорости кровотока и индекса резистентности в глазничной артерии, задних коротких цилиарных артериях, центральной артерии и вене сетчатки. Исследование эндокринного статуса включало: определение концентрации кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови. Исследование степени эндогенного воспаления сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции проводилось на основании определения концентрации hsCRP (С-реактивного белка высокочувствительным методом) в сыворотке крови и микроальбумина в моче.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета программ «Statistica for Windows 8.0» методами вариационной статистики и включал дескриптивный, многофакторный дискриминантный и регрессионный анализы. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Исследование зрительной системы у пациентов с ЦСХР подтвердило изменения основных зрительных функций. Так, острота зрения при острой форме заболевания была снижена до 0,66±0,22, при хронической – до 0,56±0,3 ($p<0,01$), показатель фосфена составил 84,0±14,29 и 111,53±33,6 мкА ($p<0,01$) соответственно. Также выявлено снижение критической частоты слияния мельканий при острой ЦСХР до 35,76±1,96 Гц, при хронической – до 32,9±3,16 Гц ($p<0,01$). Важным является тот факт, что площадь периметрических скотом соответствовала зоне отслойки нейроэпителия, а ее глубина зависела от степени изменений пигментного эпителия (табл. 1).

Такие изменения показателей зрительной системы у пациентов с ЦСХР по сравнению с группой контроля свидетельствуют о нарушении фотохимических процессов, сопровождающихся снижением сенсорной чувствительности и нейропроводимости фоторецепторов, ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва, являются более выраженными при хронической форме ЦСХР с распространенной атрофией пигментного эпителия.

При анализе компьютерных томограмм больных с ЦСХР было выявлено, что толщина сетчатки в централь-

Таблица 1. Сравнительная характеристика изменения периметрических показателей у пациентов с ЦСХР

Показатели	Контрольная группа (1)	Острая форма ЦСХР (2)	Хроническая форма ЦСХР (3)
MD, дБ	0,5±0,08	0,8±0,22	1,6±0,2
DV, дБ deg^2	7,1±1,4	32±12,4	68±16,4

Рис. 1. а) ЦСХР с точкой ликеджа флуоресцеина; б) ЦСХР с диффузным просачиванием флуоресцеина; в) ЦСХР с рецидивом просачивания флуоресцеина

ных отделах при острой форме ЦСХР в среднем составляет 224,9±85,3 мкм, превышая данный показатель при хронической форме заболевания – 213±26,45 мкм. Кроме того, по данным ОКТ было установлено, что ЦСХР может протекать не только с изолированной отслойкой нейроэпителия, но и в комбинации с отслойкой пигментного эпителия сетчатки (рис. 3). Сочетанное изменение ретинальной архитектоники наблюдалось у пациентов с острой формой заболевания в 45% случаев и в 67% у больных с хронической ЦСХР. Морфологическими особенностями отслойки пигментного эпителия являются ее изолированное положение и небольшие размеры: протяженность от 10 до 50 мкм и высота, как правило, не более 60 мкм.

Проведение флуоресцентной ангиографии показало, что для острой формы ЦСХР в ранней фазе исследования характерна визуализация одного или нескольких фокусов гиперфлуоресценции без признаков поражения окружающей ткани, что свидетельствует о наличии локальных дефектов пигментного эпителия и повреждении внешнего гематоретинального барьера (рис. 1а).

При хронической ЦСХР в ранней фазе исследования определились очаги пятнистой гиперфлуоресценции размером от ¼ до 2 диаметров диска (ДД), что соответствовало площади атрофии пигментного эпителия. По данным ФАГ было выделено две клинические формы заболевания.

Первая форма наблюдалась у 59 пациентов (63,9%). В этих случаях в поздней венозной фазе исследования определялось диффузное просачивание флуоресцеина в проекции измененного пигментного эпителия с дальнейшим накоплением красителя под отслоенным нейроэпителием сетчатки (рис. 1б).

Вторая форма наблюдалась у 20 пациентов (36,1%), у которых в поздней венозной фазе исследования на фоне диффузной атрофии пигментного эпителия визуализировалась четко выраженная точка просачивания флуоресцеина с дальнейшим накоплением красителя под отслоенным нейроэпителием сетчатки (рис. 1в).

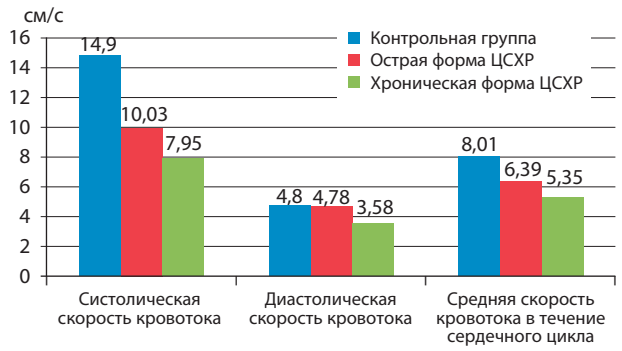


Рис. 2. Изменение показателей региональной гемодинамики в системе задних коротких цилиарных артерий у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР по сравнению с контрольной группой (p<0,01)

При исследовании регионарной гемодинамики выявлено наличие выраженной хориоидальной ишемии, о чем свидетельствовали изменения показателей в системе задних коротких цилиарных артерий: снижение систолической скорости кровотока при хронической форме ЦСХР на 46,6%, при острой – на 32,7%, диастолической скорости кровотока на 18,6% и 14,1%, средней скорости кровотока в течение сердечного цикла на 33,2% и 20,2% соответственно, а также значительное увеличение индекса резистентности сосудистой стенки (рис. 2). Возможно, что хориоидальная ишемия запускает и поддерживает процесс хориоидальной дисфункции, приводя к повышению проницаемости хориокапилляров и образованию отслойки пигментного и нейроэпителия сетчатки в макулярной области.

Дальнейшее выяснение факторов риска и этиологической детерминанты развития ЦСХР было основано на изучении состояния различных звеньев эндокринной регуляции, показателей хронического эндогенного воспаления сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции.

Установлено, что ЦСХР сопровождается значительным изменением эндокринного статуса (табл. 2). Так, уровень кортизола в крови при острой форме заболевания превышал референтное значение на 124,1%, а при хронической – на 85,1%. Кроме того, при острой форме ЦСХР выявлено повышение уровня тестостерона на 40%, а при хроническом течении заболевания – его резкое снижение на 48,6% по сравнению с показателями группы контроля, что свидетельствует о нарушении взаимодействия симпатической и парасимпатической систем, которые участвуют в поддержании метаболизма тканей, а их дисбаланс вызывает ангиоспазм, значительную задержку NaCl в тканях, что может поддерживать их отек (Холодова Е.А., 2011).

В ходе исследования были выявлены изменения в функционировании и гипофизарно-тиреоидной системы. Установлено, что интегральные индексы, отражающие функцию щитовидной железы у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР, были меньше таких показателей контрольной группы в 2 и 4 раза соответственно. Такое состояние можно характеризовать как субклиническую эутиреоидную гипотиремию, стимулирующую продукцию эндотелиального оксида азота, повышение концентрации которого лежит в основе развития эндотелиальной дисфункции (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013).

Многочисленные современные исследования показали, что в клинической практике в отличие от короткожи-

Таблица 2. Изменение уровня гормонов у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР (M±s)

Показатели	Контрольная группа (1) N=20	Острая форма ЦСХР (2) N=22	Хроническая форма ЦСХР (3) N=36	p, кр. Манна – Уитни
Кортизол, нмоль/л	249,4±81,5	558,96±104,5	461,7±147,05	1–2<0,01 1–3<0,01
Тестостерон, нмоль/л	17,2±2,4	24,03±5,08	8,83±3,98	1–2<0,01 1–3<0,01 2–3<0,01
Т3, нмоль/л	1,89±1,61	2,59±1,54	1,75±0,5	
Т4, нмоль/л	67,4±32,1	65,48±32,2	71,48±10,22	
ТТГ, мкМЕ/мл	1,94±0,8	1,41±0,5	2,44±1,11	2–3<0,01
нормир. Т3+Т4/ТТГ	-0,047±0,01	-0,02±0,03	-0,012±0,02	1–2<0,01 1–3<0,01

вущих цитокинов наиболее информативным и показательным маркером эндогенного воспаления сосудистой стенки является hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок (Paimany B., 2002, Paran Y., 2009, Pääkkönen, M., 2013). Определение концентрации hsCRP методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в сыворотке крови у пациентов с ЦСХР позволило выявить значительное увеличение его концентрации – на 144,6% при хронической форме заболевания и на 33,3% при острой форме ЦСХР по сравнению с группой контроля (табл. 3), что свидетельствует о наличии воспаления и ишемии в интиме сосуда.

С целью выявления системных микрососудистых нарушений у пациентов с ЦСХР было проведено исследование микроальбумина в моче. Установлено, что уровень микроальбумина при хронической форме ЦСХР превышал данный показатель группы контроля в 5 раз, а при острой – в 4 раза. Причем в 95% случаев у пациентов с распространенным поражением пигментного эпителия этот показатель был выше референтного значения (20 мг/л). Такие изменения свидетельствуют о начальных стадиях поражения клеточных мембран почечного клубочка и могут подтверждать наличие у пациентов с ЦСХР системной эндотелиальной дисфункции.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что ЦСХР является патологическим процессом, в патогенезе которого, независимо от этиологического фактора, важную роль играют нарушение гормональной регуляции, наличие хронического воспаления в сосудистой стенке, что поддерживает и, возможно, запускает системную эндотелиальную дисфункцию, а эндотелий хориокапилляров и пигментный эпителий сетчатки выступают своеобразной мишенью в реализации патологического процесса.

Хориоидальная ишемия приводит к повышению проницаемости хориокапилляров и вызывает формирование отслойки пигментного эпителия, а в случаях формирования сквозных дефектов напрямую приводит к отслойке нейросенсорной сетчатки. Длительные структурные нарушения сопровождаются нарастающей функциональной депрессией колбочек и ганглиозных клеток сетчатки и, в конечном счете, снижением остроты зрения. При этом степень изменения исходной реактивности организма и нарушения зрительных функций коррелируют с площадью и глубиной поражения пигментного эпителия сетчатки. Таким образом, степень альтерационных изменений пигментного эпителия является тем критерием, который определяет клинический характер заболевания и алгоритм необходимых лечебных мероприятий.

Индивидуальная оценка результатов лечения пациентов с различными формами ЦСХР показала, что у больных с комбинированным изменением ретинальной архитектоники, характеризующимся сочетанием отслойки нейро- и пигментного эпителия сетчатки, фокальная лазеркоагуляция точки ликеджа при острой форме и транспупиллярная термотерапия при хронической ЦСХР не позволяют получить полный анатомо-реконструктивный и функциональный результат. На фоне лечения в этих случаях сохраняется отслойка пигментного эпителия, что сопровождается снижением остроты зрения и глубокой депрессией периметрических индексов (рис. 3, 4).

Таким образом, отслойка ретинального пигментного эпителия является прогностически неблагоприятным признаком течения всех форм ЦСХР и обусловливает резистентность к проводимому лечению.

Заключение

Полученные результаты позволили оптимизировать классификацию ЦСХР, выделив следующие клинические формы:

1. ЦСХР с локальным дефектом пигментного эпителия (с точкой просачивания).

2. ЦСХР с распространенной атрофией пигментного эпителия с диффузным просачиванием.

3. ЦСХР с распространенной атрофией пигментного эпителия в сочетании с точкой ликеджа (рецидив просачивания).

Каждая из представленных форм может протекать:

а) с изолированной отслойкой нейроэпителия сетчатки;

б) с комбинированной отслойкой нейро- и пигментного эпителия.

Определение на этапе первичной диагностики клинической формы ЦСХР, прогностических критериев течения заболевания по данным ФАГ и ОКТ и изменений исходной

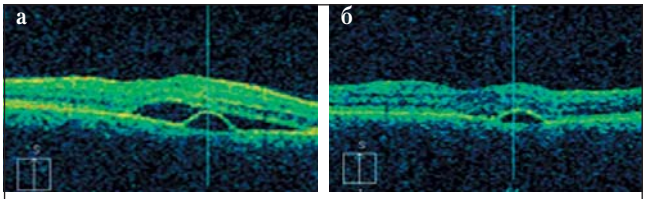


Рис. 3. ОСТ-изображение сетчатки макулярной зоны пациента с острой формой ЦСХР и комбинированным изменением ретинальной ткани:
а – до лечения толщина сетчатки – 201 мкм, высота отслойки нейроэпителия – 198 мкм, высота отслойки пигментного эпителия – 87 мкм;
б – через 1 мес. после фокальной лазеркоагуляции толщина сетчатки – 197 мкм, высота отслойки нейроэпителия – 60 мкм, высота отслойки пигментного эпителия – 87 мкм

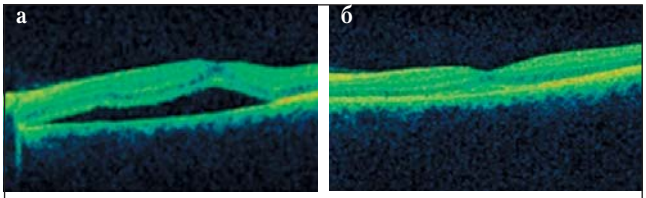


Рис. 4. ОСТ-изображение сетчатки макулярной зоны пациента с острой формой ЦСХР и изолированной отслойкой нейроэпителия:
а – до лечения толщина сетчатки – 246 мкм, отслойка нейроэпителия – 204 мкм, отслойка пигментного эпителия не определяется;
б – через 1 мес. после фокальной лазеркоагуляции толщина сетчатки – 186 мкм, отслойки нейро- и пигментного эпителия нет

Таблица 3. Исследование уровня концентрации hsCRP в сыворотке крови и микроальбумина в моче у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР (M±s)

Показатели	Контрольная группа (1) N=20	Острая форма ЦСХР (2) N=22	Хроническая форма ЦСХР (3) N=36	p, кр. Манна – Уитни
hsCRP, мг/л	0,56±0,11	0,76±0,09	1,37±0,19	1–3<0,01
Микроальбумин в моче, мг/л	5,0±0,2	18,7±0,65	26,3±0,4	1–2<0,01 1–3<0,01 2–3<0,01

реактивности организма позволяет персонифицировать лечебную тактику, повышает ее эффективность, а также способствует уменьшению числа рецидивов заболевания.

Литература

1. Imamura Y., Fujiwara T., Margolis R. et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy // Retina. 2009. Vol. 29. P. 1469–1473.
2. Sekiryu T., Iida T., Maruko I. et al. Infrared Fundus Autofluorescence and Central Serous Chorioretinopathy // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010. Vol. 51 (10). P. 4956–4962.
3. Gass J.D. Central serous chorioretinopathy and white subretinal exudation during pregnancy // Arch Ophthalmol. 1991. Vol. 109. P. 677–681.
4. Iida T., Kishi S., Hagimura N. et al. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy // Retina. 1999. Vol. 19. P. 508–512.
5. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина, 1990. 193 с.
6. Щуко А.Г., Злобина А.Н., Юрьева Т.Н. Этиопатогенетические подходы к диагностике и лечению острой и хронической центральной серозной хориоретинопатии // Офтальмология. 2013. № 2. С. 14–19.
7. Злобина А.Н., Юрьева Т.Н. Центральная серозная хориоретинопатия // Лазерная хирургия сосудистой патологии глазного дна / под ред. проф. А.Г. Щуко. М.: Офтальмология, 2014. С. 158–175.
8. Щуко А.Г. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии / А.Г. Щуко, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева. М.: Офтальмология, 2013. 128 с.
9. Щуко А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней / А.Г. Щуко, В.В. Малышев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.
10. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1986. Vol. 84. P. 799–845.
11. Marmor M.F. New hypothesis on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1988. Vol. 226. P. 548–552.
12. Guyer D.R., Yannuzzi L.A., Slakter J.S. et al. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy // Arch. Ophthalmol. 1994. Vol. 112. P. 1057–1062.
13. Moschos M., Brouzas D., Koutsandrea C. et al. Assessment of central serous chorioretinopathy by optical coherence tomography and multifocal electroretinography // Ophthalmologica. 2007. Vol. 221 (5). P. 292–298.

Для корреспонденции:
tnyurieva@mail.ru Т.Н. Юрьева

Каротиноиды или макулярные пигменты. Что мы о них знаем? (обзор литературы)

Е.А. Егоров[1], А.А. Гветадзе[1,2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
[2] ГБУЗ ГКБ № 15 ДЗМ им. О.М. Филатова

Резюме

В обзоре описываются химическая структура и значение макулярных каротиноидов в обеспечении антиоксидантной защиты сетчатки. Особое внимание уделено оптической плотности макулярного пигмента и методам ее определения.

Ключевые слова: макулярный пигмент, каротиноиды, макулярная дегенерация, методы определения плотности макулярного пигмента.

Abstract

Carotinoids and macular pigments. What do we know? Literature review

Egorov E.A.[1], Gvetadze A.A.[1,2]

[1] Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow
[2] Municipal Clinical Hospital 15 named after O.M. Filatov

Chemical structure of macular carotinoids and their role in antioxidative defence are presented.

Particular attention is given to optical density of macular pigment and methods of its estimating.

Key words: macular pigment, carotinoids, macular degeneration, methods of defining of a density of macular pigment.

Каротиноиды – это природные органические пигменты, окрашенные в желтый, оранжевый или красный цвета, синтезируемые бактериями, грибами, водорослями, высшими растениями, коралловыми полипами и т. д. К 2012 г. было описано около 600 различных каротиноидов. Примерно 50 каротиноидов обнаружены в пищевом рационе человека, из которых только 10 присутствуют в плазме крови в ощутимых количествах. К каротиноидам относят преимущественно каротины и ксантофиллы. Известно, что по своей химической структуре это тетратерпены и тетратерпеноиды, соединения, которые формально являются производными продуктами гидрирования, дегидрирования, циклизации, окисления либо комбинации этих процессов их ациклического предшественника – ликопина. Молекулярная формула ликопина – $C_{40}H_{56}$ (рис. 1).

В 1945 г. G. Wald выделил специфические ретинальные каротиноиды и доказал их преимущественную локализацию в макулярной области сетчатки. Кроме того, опытным путем стало известно, что желтый пигмент центральной области сетчатки поглощает свет с длиной волны 430–490 нм (максимум поглощения – 465 нм).

Дальнейшие исследования были направлены на изучение химической структуры макулярных каротиноидов, а также их значения для зрения [36]. В середине 1980-х гг. была определена химическая структура ретинальных каротиноидов. Тогда же ученые заговорили о лютеине и зеаксантине [9, 12, 20]. Последний, как впоследствии удалось доказать, характеризуется наличием 2 стереоизомеров, причем первый носит название «зеаксантин», а второй – «мезозеаксантин». Молекулярная формула стереоизомеров – $C_{40}H_{56}O_2$, а их систематическое название – 4-[18-(4-гидрокси-2,6,6-тримети-1-циклогексенил)-3,7,12,16-тетраметил-октадека-1,3,5,7,9,11,13,15,17-нонаэнил]-3,5,5-триметил-циклогекс-3-ен-1-ол (рис. 2).

Лютеин существует в качестве одного стереоизомера [11]. Его молекулярная формула – $C_{40}H_{56}O_2$, систематическое название – β, ε-каротин-3,3'-диол (рис. 3).

Лютеин и зеаксантин в основном потребляются с пищей в соотношении примерно 7:1, тогда как мезозеаксантин не встречается в продуктах питания [29]. По результатам исследования в сыворотке крови населения США лютеин и зеаксантин выявлены в ощутимом количестве, а мезозеаксантин, напротив, обнаружен не был. Эти наблюдения привели к возникновению гипотезы о том, что мезозеаксантин является продуктом конверсии лютеина и синтезируется исключительно в сетчатке глазного яблока [10, 11]. В свою очередь, опыты *in vitro* показали, что преобразование лютеина в мезозеаксантин легко достигается путем каталитических химических реакций [11], что и является основой для его синтеза в производственных масштабах.

Еще одним доказательством гипотезы «преобразования» является распределение отдельных каротиноидов в сетчатке. Известно, что плотность мезозеаксантина в области фовеа на площади кольцевого пространства сетчатки с ретинальным эксцентриситетом – 10°, значительно выше плотности лютеина и зеаксантина, тогда как на периферии (с ретинальным эксцентриситетом 35°) ситуация является обратной [25]. Это свидетельствует в первую очередь о том, что процесс преобразования работает с большей эффективностью в центре фовеа по сравнению с периферической сетчаткой. Кроме того, наблюдается сходство в химическом составе молекул лютеина и мезозеаксантина: наличие и конфигурация гидроксильных групп, а также их расположение на 3 и 3' атомах углерода. Значит, можно предположить, что сложный ферментативный механизм синтеза мезозеаксантина сводится к образованию в процессе гидратации лютеина метаболита дегидролютеина, а также к переходу одной углеродной группы в кольцо ε. Это, по всей вероятности, и есть альтернативный путь формирования мезозеаксантина [24]. К сожалению, вышеописанные ферментативные реакции преобразования мезозеаксантина *in vivo* пока доказаны на моделях животных, в частности, на сетчатке глаза приматов [19]. Существуют данные, что в плазме дегидролютеин образуется не только из лютеина, но и из зеаксантина [21, 31].

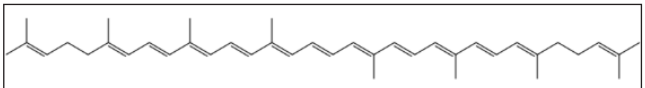


Рис. 1. Ликопин

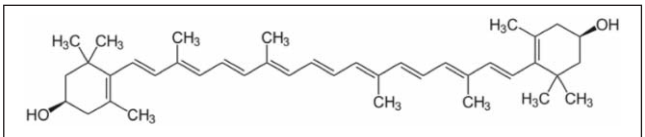


Рис. 2. Зеаксантин

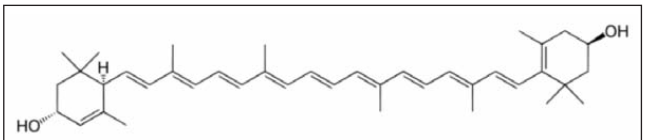


Рис. 3. Лютеин

Известно, что каротиноиды выполняют функции антиоксидантов в организме человека. А ретинальные каротиноиды, накапливаясь преимущественно в наружных сегментах фоторецепторов, слое волокон Генле, клетках наружного и внутреннего плексиформного слоев фовеа и, в самой меньшей степени, в клетках пигментного эпителия сетчатки, защищают макулу от двух основных нежелательных воздействий [4, 7]. Они абсорбируют синюю часть спектра и обеспечивают мощную антиоксидантную защиту от свободных радикалов, перекисного окисления липидов и т. д.

Эксперименты *in vitro* показывают, что зеаксантин является более мощным антиоксидантом, чем лютеин [23]. В сыворотке крови здорового человека соотношение зеаксантина и лютеина составляет примерно 1:4. Кроме того, стало известно, что лютеин и зеаксантин присутствуют и в клеточных мембранах [7, 8].

Суммарная концентрация лютеина, зеаксантина и мезозеаксантина в центральной области сетчатки составляет оптическую плотность макулярного пигмента (ОПМП). По данным ряда авторов, с возрастом происходит снижение ОПМП [6], что сопровождается и снижением уровня каротиноидов в макуле [17]. Некоторые клинические исследования доказывают, что ОПМП в здоровой популяции зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и др. [37]. Существует мнение, что ОПМП снижается не только с годами, но и при некоторых заболеваниях центральной области сетчатки, например, при ВМД. Поэтому показатель ОПМП имеет важное клиническое значение. Исследования для определения ОПМП проводятся повсеместно: в США, Европе, Канаде, Азии и т. д. И во многих странах мира уже есть накопленный опыт и прямые доказательства о связи ОПМП с риском развития ВМД. В 2013 г. А.В. Зыковой и соавт. проведено исследование по определению ОПМП в возрастных группах от 20 до 66 лет в здоровой российской популяции. Но по его результатам достоверных различий в величине ОПМП выявлено не было [2]. К сожалению, масштабных исследований для определения ОПМП у здоровых лиц, а также у лиц с патологическим изменениями макулярной области в Российской Федерации пока не проводилось. Этот вопрос до сих пор открыт и весьма актуален.

В последнее время офтальмологи стали проявлять интерес к внедрению в клиническую практику неинвазивных методов исследования уровня ОПМП у пациентов разных возрастов. В первую очередь это необходимо для того, чтобы расширить свои знания о патофизиологических механизмах некоторых заболеваний центральной области сетчатки, а также определить связь между плотностью МП и риском развития макулопатии.

Существуют психофизические и физические методы измерения ОПМП. Психофизические методы основаны на измерении параметров индивидуальной световой чувствительности. Основными на сегодняшний день являются гетерохроматическая фликер (мерцающая) фотометрия (ГФФ) и ее модификация – гетерохроматическая модуляционная фотометрия (ГМФ), а также рефлектометрия МП и спектроскопия комбинационного рассеяния (СКР). К физическим можно отнести аутофлюоресценцию (АФ) и аутофлюоресцентную спектрометрию (АФС).

Гетерохроматическая фликер-фотометрия (ГФФ). Методика основана на сравнении показателей индивидуальной чувствительности к короткой длине волны света, поглощаемой макулярной областью и периферическими отделами сетчатки. Известно, что в центральной области сетчатки МП присутствует в высокой концентрации, в то время как плотность МП на периферии — низкая или отсутствует вовсе [14]. Эта чувствительность обычно измеряется соотношением короткой и длинной световых волн, т. к. последняя не поглощается МП [13, 17, 18]. Суть методики сводится к тому, что пациент самостоятельно корректирует яркость одного статического мерцающего огонька-метки до тех пор, пока восприятие мерцания не прекратится или не будет сведено к минимуму. За стандартный уровень освещенности или стандартной яркости принимается такой уровень яркости света, который дает восприятие мерцания при его минимальном пороге. Данная методика успешно используется для измерения ОПМП, хотя имеет ряд недостатков [22, 26, 27]. Во-первых, пациенту, который впервые проводит это исследование, сложно определить порог минимального мерцания [34]. Регулировка яркости света со слишком высоким или слишком низким порогом увеличивает восприятие мерцания, и пациент может запутаться. Во-вторых, характеристики мерцания сильно зависят от ее частоты: с одной стороны, наблюдаются крупные мерцания, когда частота слишком высока, с другой – его полное отсутствие, если частота слишком мала. И это может привести к недостоверным результатам. В-третьих, точность результатов может быть оценена только путем серии измерений. Кроме того, по мнению А.В. Дога и соавт., методика определения ОПМП является достаточно субъективной и зависит от интеллектуального развития и психофизиологических особенностей пациента.

Для того чтобы нивелировать недостатки ГФФ, была разработана улучшенная модификация метода – ***гетерохроматическая модуляционная фотометрия*** (ГМФ) [28, 30]. Аналогично ГФФ, ГМФ – это тест на световые модуляции в диапазоне средних или высоких частот. Основным преимуществом этой методики является тот факт, что световой поток исходит из двух огней-меток. Общие яркость и цветность остаются постоянными на протяжении всего эксперимента. Поэтому тест с легкостью может выполнить «неопытный» пациент, поскольку суть исследования сводится к обнаружению мерцания, а не определению значения его минимального порога [30].

Рефлектометрия макулярного пигмента (РМП). Оценку ОПМП можно также получить с помощью рефлектометра макулярного пигмента. На сегодняшний день за рубежом активно используется аппарат MPOD фирмы Maastricht Instruments (Нидерланды). Согласно краткому описанию Van der Kraats, Van Norren, Berendschot et al. [5, 32, 33], методика строится на теории, основанной на предположениях об отражении и поглощении светового спектра в разных слоях сетчатки глаза [33]. Параметры для объективной оценки оптической плотности разработаны с учетом возраста пациентов. В 2012 г. Dragostinoff N. et al. проводили клинические исследования для определения повторяемости измерений ОПМП с помощью рефлектометрии. Стало известно, что рефлектометрия обеспечивает хорошую повторяемость, а, соответственно, метод достоверен и делает возможным мониторирование ОПМП у больных с патологическими изменениями макулярной области [16].

Спектроскопия комбинационного рассеяния (СКР), основанная на эффекте Рамана, – раздел оптической спектроскопии, изучающий взаимодействия монохроматического излучения с веществом, что, в свою очередь, сопровождается изменением энергии рассеянного излучения по сравнению с энергией падающего на объект (возбуждающего) излучения. Комбинационное рассеяние обусловлено неупругими столкновениями фотонов с молекулами (или ионами), в ходе которых они обмениваются энергией. По изменению энергии фотона можно судить об изменении энергии молекулы, т. е. о переходе ее на новый энергетический уровень. СКР – эффективный метод изучения состава органических и неорганических веществ в любых агрегатных состояниях. Использование лазеров значительно расширило границы применения СКР. Этот метод позволяет определять низкие концентрации веществ, что особенно важно для биологии, биохимии и медицины. СКР активно используется в клинических исследованиях во всем мире для определения ОПМП в разных этнических группах. Преимущество СКР заключается в ее высокой специфичности для количественного обнаружения каротиноидов в сетчатке, а также неинвазивности и быстроты получения объективных измерений.

Как уже отмечалось выше, ключевым вопросом для клинического применения методов измерения ОПМП является их повторяемость. Поэтому ни один из предложенных психофизических тестов не может рассматриваться как «золотой стандарт» для исследования ОПМП [16]. При определении ОПМП всегда необходимо использовать серию измерений.

Аутофлюоресценция (АФ) – высокоинформативный неинвазивный метод визуализации глазного дна, который основан на свойствах некоторых веществ (флюорофоров) излучать свет [1]. В первую очередь к таким флюорофорам относится липофусцин ПЭС. Накопление липофусцина в ПЭС указывает на действие окислительного повреждения этих клеток и свидетельствует об активности болезни. Интенсивность АФ коррелирует с количеством и распределением липофусцина в слое ПЭС [3, 35]. Последние зарубежные исследования позволяют рассматривать метод как перспективу для скрининга ВМД.

Аутофлюоресцентная спектрометрия (АФС) основана на измерении интенсивности флуоресценции на 710 нм, при этом режиме макулярный пигмент имеет практически нулевое поглощение. Суть методики состоит в стимулировании флуоресценции двумя длинами волн, одна из которых хорошо поглощается МП, а другая – минимально. С помощью АФС можно сделать точные измерения плотности макулярного пигмента за один сеанс. Доказано, что полученные данные коррелируют с данными рефлектометрии МП и результатами ГФФ. Кроме того, оценка повторяемости измерений указывает на то, что результаты аутофлюоресцентной спектрометрии достоверны (средняя абсолютная разница между измерениями была менее чем 0,05) [15].

К сожалению, пока ответов на вопросы о механизмах развития некоторых заболеваний макулярной области недостаточно. Но уже есть некоторые данные. Например, клинические исследования для определения ОПМП с по-

мощью СКР и ГФФ доказали, что концентрация МП снижается с возрастом. Кроме того, стало известно, что средний уровень лютеина и зеаксантина ниже в глазах с ВМД. А уровень ОПМП в группе пациентов с ВМД, которые начали регулярно употреблять витаминно-минеральные комплексы, содержащие высокие дозы лютеина (⩾4 мг/день) и зеаксантина, значительно повысился по сравнению с таковым у пациентов, не потреблявших витаминные препараты. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что низкий уровень МП может стать фактором риска развития ВМД.

Несмотря на то, что современная офтальмология обладает огромным спектром новых высокотехнологичных методов исследования для определения ОПМП, ни один из предложенных тестов не может рассматриваться как «золотой стандарт» измерения ОПМП. Кроме того, необходимо учесть, что результаты исследований ОПМП даже в здоровой популяции в разных этнических группах весьма неоднородны. Поэтому изучение возможностей измерения ОПМП в норме и при патологических изменениях макулярной области – интересная и актуальная задача.

Литература

1. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Современные методы диагностики «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. 2010. Т. III. № 2. С. 41–47.

2. Зыкова А.В., Рзаев В.М., Эскина Э.Н. Исследование оптической плотности макулярного пигмента у разновозрастных пациентов в норме: Сб. науч. тр. VI Российского общенационального офтальмологического форума. М., 2013. Т. 2. С. 685–688.

3. Нечипоренко П.А. Современные методы диагностики и динамического наблюдения пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации: Автореф. дис. .... канд. мед. наук. СПб., 2010.

4. Beatty S., Koh H.H., Phil M., Henson D., Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration // Surv. Ophthalmol. 2000. Vol. 45. P. 115–134.

5. Berendschot T.T., Goldbohm R.A., Kl pping W.A., van de Kraats J., van Norel J., et al. Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. Vol. 41. P. 3322–3326.

6. Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2004. Vol. 111. P. 1993–2006.

7. Bone R.A., Landrum J.T. Macular Pigment in Henle Fiber Membranes a Model for Haidinger's Brushes // Vision Res. 1984. Vol. 24. P. 103–108.

8. Bone R.A., Landrum J.T., Cains A. Optical Density Spectra of the Macular Pigment in vivo and in vitro // Vision Res. 1992. Vol. 32. P. 105–110.

9. Bone R.A., Landrum J.T., Fernandez L., Tarsis S.L. Analysis of the Macular Pigment by HPLC:Retinal Distribution and Age Study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988. Vol. 29. P. 843–849.

10. Bone R.A., Landrum J.T., Friedes L.M., Gomez C.M., Kilburn M.D., Menendez E., Vidal I., Wang W. Distribution of Lutein and Zeaxanthin Stereoisomers in the Human Retina // Exp. Eye Res. 1997. Vol. 64. P. 211–218.

11. Bone R.A., Landrum J.T., Hime G.W., Cains A., Zamor J. Stereochemistry of the Human Macular Carotenoids // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993. Vol. 34. P. 2033–2040.

12. Bone R.A., Landrum J.T., Tarsis S.L. Preliminary Identification of the Human Macular Pigment // Vision Res. 1985. Vol. 25. P. 1531–1535.

13. Campochiaro P.A. Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. Human Gene Therapy. 2011. Vol. 22 (5). P. 523–529.

14. Coleman H.R., Chan C.C., Ferris F.L.III, Chew E.Y. Age-related macular degeneration // The Lancet. 2008. Vol. 372 (9652). P. 1835–1845.

15. Delori F.C., Goger D.G., Hammond B.R., Snodderly D.M., Burns S.A. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry // J. Opt. Soc. Am. A. Opt. Image Sci. Vis. 2001. Vol. 18 (6). P. 1212–1230.

16. Dragostinoff N., Werkmeister R.M., Kaya S., Weigert G., Pemp B., Sacu S., Garh fer G., Schmidt-Erfurth U., Schmetterer L. Short- and mid-term repeatability of macular pigment optical density measurements using spectral fundus reflectance // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012. Vol. 250 (9). P. 1261–1266.

17. Edwards A.O., Ritter R., Abel K.J. et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration // Science. 2005. Vol. 308. № 5720. P. 421–424.

18. Gass J.D. Drusen and disciform macular detachment and degeneration // Arch. Ophthalmol. 1973. Vol. 90 (3). P. 206–217.

19. Goralczyk R., Buser S., Bausch J., Bee W., Z hlke U., Barker F.M. Occurrence of Birefringent Retinal Inclusions in Cynomolgus Monkeys After High Doses of Canthaxanthin // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997. Vol. 38. P. 741–752.

20. Handelman G.J., Dratz E.A., Reay C.C., van Kuijk F.J.G.M. Carotenoids in the human macula and whole retina // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988. Vol. 29. P. 850–855.

21. Hartmann D., Thurmann P.A., Spitzer V., Scalch W., Manner B., Cohn W. Plasma kinetics of zeaxanthin and 3'-dehydro-lutein after multiple oral doses of synthetic zeaxanthin // American Journal of Clinical Nutrition. 2004. Vol.79. P. 410–417.

22. Kaiser P.K. Sensation luminance: a new name to distinguish CIE luminance from luminance dependent on an individual's spectral sensitivity // Vision Res. 1988. Vol. 28. P. 455–456.

23. Kim S.R., Nakanishi K., Itagaki Y., Sparrow J.R. Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin // Experimental Eye Research. 2006. Vol. 82. P. 828–839.

24. Landrum J.T., Bone R.A. Mechanistic evidence for eye diseases and carotenoids. In: Krinsky N.I., editor. Carotenoids in Health and Disease // New York, Marcel Dekker, Inc. 2004. P.445–472.

25. Landrum J.T., Bone R.A., Moore L.L., Gomez C.M. Analysis of Zeaxanthin Distribution within Individual Human Retinas // In: Packer L, editor. Methods Enzymol. Academic Press. 1999. Vol. 299. P.457–467.

26. Lee B.B., Martin P.R., Valberg A. The physiological basis of heterochromatic flicker photometry demonstrated in the ganglion cells of the macaque retina // J.Physiol. 1988. Vol. 404. P. 323–347.

27. Lennie P., Pokorny J., Smith V.C. Luminance // J. Opt. Soc. Am. A. 1993. Vol. 10. P. 1283–1293.

28. Lutze M., Cox N.J., Smith V.C., Pokorny J. Genetic studies of variation in Rayleigh and photometric matches in normal trichromats // Vision Res. 1990. Vol. 30. P. 149–162.

29. M ller H. Die t gliche Aufnahme von Carotinoiden (Carotine und Xanthophylle) aus Gesamtnahrungsproben und die Carotinoidgehalte ausgew hlter. Gem se- und Obstarten // Zeitschrift f r Ern hrungswissenschaft. 1996. Vol. 35. P. 45–50.

30. Pokorny J., Jin Q., Smith V.C. Spectral-luminosity functions, scalar linearity, and chromatic adaptation // J. Opt. Soc. Am. A. 1993. Vol. 10. P. 1304–1313.

31. Thurmann P.A., Schalch W., Aebischer J.C., Tenter U., Cohn W. Plasma kinetics of lutein, zeaxanthin, and 3-dehydro-lutein after multiple oral doses of a lutein supplement // American Journal of Clinical Nutrition. 2005. Vol. 82. P. 88–97.

32. Van de Kraats J., Berendschot T.T., van Norren D. The pathways of light measured in fundus reflectometry // Vision Res. 1996. Vol. 36. P. 2229–2247.

33. Van de Kraats J., Berendschot T.T.J.M., Valen S., van Norren D. Fast assessment of the central macular pigment density with natural pupil

using the macular pigment reflectometer // J. Biomed Opt. 2006. Vol. 11(6). 064031.
34. Van der Veen R.L.P., Berendschot T.T.J.M., Hendrikse F., Carden D., Makridaki M. et al. A new desktop instrument for measuring macular pigment optical density based on a novel technique for setting flicker thresholds // Ophthalmic Physiol Opt. 2009. Vol. 29. P. 127–137.
35. Von Ruckmann A., Fitzke F.W., Bird A.C. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope // British Journal of Ophthalmology. 1995. Vol. 79 (5). P. 407–412.
36. Wald G. Human vision and the spectrum // Science. 1945. Vol. 101. P. 653–658.
37. Werner J.S., Donnelly S.K., Kliegl R. Aging and human macular pigment density: Appended with translations from the work of Max Schultze and Ewald Hering // Vision Res. 1987. Vol. 27. P. 257–268.

Для корреспонденции:
gvetadzanya@mail.ru А.А. Гветадзе

Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний

С.А. Алпатов

Клиника «Оптимал», Подгорица, Черногория

Резюме

Важным прорывом в лечении целого ряда глазных заболеваний явилось применение лекарств, блокирующих ангиогенез. В настоящее время разработаны и применяются несколько препаратов, способные блокировать сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) на разных этапах. В обзоре проведен анализ современных анти-VEGF препаратов.

Ключевые слова: анти-VEGF, ранибизумаб, афлиберцепт, конберцепт, блокаторы ангиогенеза, макулярная дегенерация.

Abstract

Angiogenesis inhibitors in treatment of ophthalmologic diseases. Literary review

Alpatov S.A.

Optimal Clinic, Podgorica, Montenegro

Angiogenesis inhibitors were a breakthrough in the treatment of a number of ophthalmic deiseases. There are several anti-VEGF drugs which now are being prescribed in ophthalmology. In this review author presents the analysis of efficacy and safety of some anti-VEGF drugs.

Key words: анти-VEGF, ranibizumab, aflibercept, conbercept, angiogenesis inhibitors, macular degeneration.

В настоящее время существует группа анти-VEGF препаратов, способных блокировать сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF): пегаптаниб, бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и конберцепт, применяемых для лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и целого ряда других патологических состояний. В статье приведен их сравнительный анализ. Все препараты как в исследованиях, так и в клинической практике показали близкую эффективность и безопасность, хотя при применении одних из них требуется большее количество инъекций, при применении других – меньшее, есть различия в частоте и типе побочных эффектов. Важным фактором выбора лекарств становится их доступность. Выбирать препарат следует, обсуждая с пациентами как положительные, так и отрицательные стороны каждого из лекарств. Знания о патогенезе многих глазных патологических состояний (например, ВМД диабетического макулярного отека и др.) остаются далеко не полными. Соответственно, возможности их полного излечения практически отсутствуют. Важным прорывом явилось применение в офтальмологии препаратов, блокирующих ангиогенез. Главной мишенью при этом считается фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, молекула с ангиогенными свойствами, которая стимулирует митоз эндотелиальных клеток, а также способна повышать проницаемость через сосудистую стенку. В настоящее время разработаны и применяются в клинике несколько препаратов, способные блокировать VEGF на разных этапах, в том числе его продукцию, воздействие на рецепторы, а также на пострецепторный сигнальный путь.

Пегаптаниб (торговое название – Макуген) представляет собой пегилированный, модифицированный олигонуклеотид (аптамер), обладающий высоким сродством к внеклеточному изомеру $VEGF_{165}$ и подавляющий его активность. Аптамеры – синтетические одноцепочечные рибо- или дезоксирибоолигонуклеотиды длиной 30–100 нуклеотидов, обладающие способностью распознавать и связывать определенные молекулы лиганда с высокой степенью сродства и специфичностью. Аптамеры получают с помощью селекции *in vitro*. Они являются функциональными аналогами моноклональных антител, но, в отличие от последних, более стабильны, имеют более широкий спектр действия, малоиммуногенны и менее дорогостоящи.

Пегаптаниб является селективным препаратом, воздействующим именно на изоформу $VEGF_{165}$, которая считается наиболее ответственной за процесс глазной неоваскуляризации. Благодаря избирательному действию препа-

рата планировалось минимизировать побочные эффекты анти-VEGF терапии, например, влияние на сосудистую стенку здоровых кровеносных сосудов.

Пегаптаниб натрия стал первым анти-VEGF препаратом, одобренным для лечения заболеваний глаз у человека в декабре 2004 г. Основным клиническим испытанием, на основании результатов которого пегаптаниб был рекомендован для клинического применения, стало исследование VISION. Это было рандомизированное двойное слепое клиническое исследование с участием 1208 пациентов, которые получали инъекции пегаптаниба натрия (0,3, 1,0 или 3,0 мг) или симуляцию инъекции (плацебо) каждые 6 нед. в течение 48 нед. [5]. В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше, имевших субфовеальную хориоидальную неоваскуляризацию (ХНВ) вследствие ВМД и остроту зрения исследуемого глаза от 20/40 до 20/320. Результаты исследования VISION позволили установить, что в группе пациентов с «влажной» формой ВМД, получавших пегаптаниб, у 6% было достоверное улучшение зрения по сравнению с 2% пациентов в группе плацебо. По окончании первого года исследование продлили еще на 48 нед. После этого острота зрения сохранялась на исходном уровне достоверно чаще при продолжении пациентами терапии пегаптанибом в дозе 0,3 мг по сравнению с группой пациентов, где лечение было прекращено. Таким образом, это исследование показало целесообразность продолжения терапии пегаптанибом у пациентов с неоваскулярной ВМД и после годичного курса лечения. Появление новых, более эффективных препаратов привело к тому, что Макуген почти перестал использоваться.

Бевацизумаб (Авастин) – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывает все изоформы VEGF и нейтрализует его. Препарат блокирует связывание фактора роста с его рецепторами 1 и 2 типа ($VEGFR_1$ и $VEGFR_2$) на поверхности эндотелиальных клеток. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149 000 дальтон.

Первоначально препарат был разработан и применяется до сих пор в онкологии в виде внутривенных инъекций. Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования опухоли и снижению микрососудистой проницаемости при различных онкологических состояниях, включая рак ободочной кишки, молочной железы и т. д. В 2005 г. американские исследователи Rosenfeld и Puliafito сообщили о первом опыте применения бевацизумаба у пациентов с экссудативной формой ВМД и прогрессирующим ухудшением зрения, несмотря на предшествующую ФДТ или лечение Макугеном [11]. После 2–3-кратного внутривенного введения препарата были отмечены достоверное повышение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки в макуле. Однако при системном введении бевацизумаба существует риск побочных эффектов, описанных при применении этого препарата у онкологических больных: повышение артериального давления, носовые кровотечения, протеинурия и риск тромбоэмболии. Поэтому было предложено вводить бевацизумаб в стекловидное тело с целью минимизировать его системное действие и максимально приблизить лекарство к ткани-мишени – неоваскулярной мембране. Инъекция бевацизумаба в полость стекловидного тела сводит на нет риск системных побочных эффектов, поскольку вводимая доза 1,25 мг в 400–500 раз меньше той, что используется для внутривенного введения. Тем не менее этого вполне достаточно, чтобы обеспечить высокую концентрацию лекарственного препарата в месте его действия.

Некоторое время эффективность интравитреального введения бевацизумаба ставилась под сомнение. Поскольку молекулярная масса препарата примерно в 3 раза больше, чем масса пегаптаниба и ранибизумаба, считалось, что теоретически он не способен проходить сквозь сетчатку. Однако более поздние результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что бевацизумаб, введенный в полость стекловидного тела, также может проникать через все слои сетчатки. Согласно инструкции фирмы-производителя, препарат не предназначен для интравитреального введения. Тем не менее именно он на сегодняшний день является самым распространенным блокатором ангиогенеза и широко применяется во всем мире для лечения самых различных сосудистых и пролиферативных заболеваний глаза. По данным опроса, проведенного в 2013 г. Американским обществом ретинальных специалистов (ASRS), 61% практикующих в этой области врачей в США и 42% – в других странах применяют бевацизумаб в качестве основного препарата для лечения неоваскулярной формы ВМД (ASRS, 2014). Таким образом, его применение можно считать сложившимся стандартом лечения этого заболевания.

Ранибизумаб (Луцентис) является человеческим моноклональным фрагментом антител к эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A) и экспрессируется рекомбинантным штаммом *E. coli*.

Ранибизумаб, как и все применяемые в настоящее время блокаторы ангиогенеза, вводится в глаз в виде инъекции в стекловидное тело через pars plana. Препарат избирательно связывается с изоформами VEGF-A ($VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$) и предотвращает взаимодействие фактора роста с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия ($VEGR_1$ и $VEGR_2$), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов, а также уменьшает опосредованную VEGF проницаемость сосудов [4].

В настоящее время ранибизумаб является, по сути, наиболее изученным анти-VEGF препаратом. Его эффективность и безопасность при ВМД первоначально проверены в 3 базовых двойных слепых рандомизированных контролируемых 2-годичных исследованиях MARINA, ANCHOR и PIER. Всего в эти 3 эксперимента были включены 1323 пациента. Ранибизумаб вводился в виде инъекций в стекловидное тело по 0,3 либо 0,5 мг 1 р./мес. на протяжении всего периода наблюдения. Препарат заметно улучшал зрение у пациентов с субфовеальными нарушениями при неоваскулярной ВМД. Достигнутое пре-

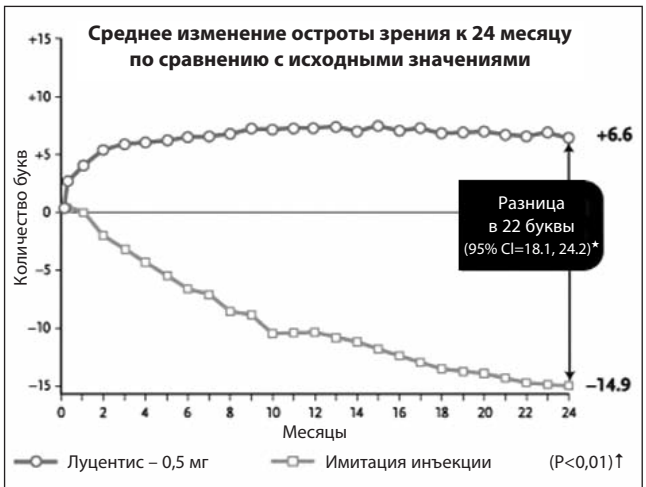


Рис. 1. Изменение остроты зрения в течение 2 лет применения ранибизумаба в сравнении с группой плацебо (исследование MARINA)

имущество в остроте зрения по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо сохранялось и через 24 мес. лечения [1, 4].

Ранибизумаб стал первым лекарственным препаратом из группы блокаторов ангиогенеза, лечение которым приводит не только к замедлению прогрессирующего снижения центрального зрения, но и к частичному восстановлению остроты зрения. Так, в исследовании MARINA повышение остроты зрения произошло в зависимости от дозы препарата у 25–40% пациентов, его стабилизация – у 95% (рис. 1). На протяжении периода наблюдения в этом исследовании (24 мес.) острота зрения в группе плацебо ухудшилась на 14 букв по таблице EDTRS, в то время как у пациентов, получавших ежемесячные интравитреальные инъекции ранибизумаба, острота зрения, напротив, улучшилась на 6 букв.

При сравнении эффективности применения ранибизумаба и другого, в то время популярного метода лечения ХНВ – фотодинамической терапии (ФДТ) были убедительно доказаны преимущества лекарственной терапии (рис. 2). Острота зрения у пациентов, получавших ранибизумаб, в зависимости от дозы улучшилась в среднем на 8,1 и 10,7 буквы и оставалась стабильной на протяжении периода лечения. При применении ФДТ с вертепорфином острота зрения за это время ухудшилась на 9,8 буквы [2]. Параллельно с улучшением зрения в группе больных, получавших ранибизумаб, происходило и уменьшение толщины макулы. Оба исследования (MARINA и ANCOR) показали хорошую переносимость и высокую степень безопасности препарата. Не было выявлено достоверной разницы в количестве как глазных, так и общесоматических нежелательных явлений между пациентами, получавшими ранибизумаб, и группами плацебо и ФДТ. Луцентис показал себя намного более эффективным препаратом, чем Макуген. На основании положительных результатов клинических исследований в июне 2006 г. ранибизумаб был утвержден в США как препарат для лечения ХНВ, связанной с ВМД. В 2008 г. он был сертифицирован и в Российской Федерации.

Для дальнейшего изучения воздействия ранибизумаба на структуры глаза и организм в целом пациенты, наблюдавшиеся в 24-месячных исследованиях MARINA, ANCHOR и FOKUS, были включены в следующее, продленное еще на 2 года (до 4 лет) исследование HORIZON [12]. Участники были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли пациенты, получавшие ранибизумаб с самого начала на протяжении 2 лет (600 чел.), во 2-ю группу – пациенты, ранее получавшие ФДТ или фиктивные инъекции (190 чел.), и, наконец, в 3-ю группу – больные, ранее не поучавшие лечения (63 чел.). К удивлению, через 2 года было отмечено постепенное снижение высоких результатов, достигнутых в предыдущие 2 года. Зрение пациентов, несмотря на лечение, стало постепенно ухудшаться, и такая тенденция продолжилась и в дальнейшем, что было зафиксировано в следующем продленном исследовании SEVEN UP.

Для оценки долгосрочных результатов (от 7 до 8 лет) после начала интенсивной терапии ранибизумабом экссудативной формы ВМД использовали данные 75 пациентов, которые ранее принимали участие в программах MARINA, ANCHOR и HORIZON. Максимальная продолжительность наблюдения составила 7–8 лет (диапазон 6,3–8,5 года) после начала инъекций в исследованиях MARINA и ANCHOR [10]. Примерно через 7 лет после начала лечения ранибизумабом в начальных исследованиях MARINA и ANCHOR по сравнению с исходным состояние почти половины глаз было стабильным, в то время как у 1/3 пациентов потеря букв при определении остроты зрения составила 15 и более. Оценивая полученные данные, следует помнить, что без лечения ранибизумабом острота зрения ухудшается в среднем на 15 букв за 2 года. Таким образом, терапия ранибизумабом, хотя и не может привести к полному излечению, позволяет сохранять зрительные функции пациентов с «влажной» формой ВМД в течение длительного периода.

Согласно данным Национального института глаза (США), ежегодно более 250 тыс. американцев с возрастной макулодистрофией получают *off-label* Авастин.

Оценить, насколько эффективен и безопасен бевацизумаб, в том числе по отношению к его конкуренту ранибизумабу, были призваны сравнительные исследования Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) в США и Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularisation (IVAN) в Великобритании.

Дизайн обоих исследований был похож. В них были включены пациенты старше 50 лет с не леченной ранее «влажной» формой ВМД. Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от вводимого препарата (ранибизумаб или бевацизумаб) и режима введения (ежемесячное или по потребности (pro renata (PRN)) с ежемесячным контролем). Следует отметить, что если исследование

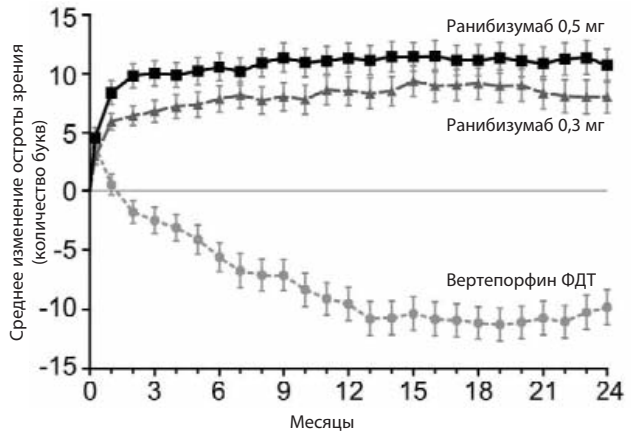


Рис. 2. Изменение остроты зрения в течение 2 лет применения ранибизумаба в сравнении с группой больных, пролеченных с помощью фотодинамической терапии (исследование ANCHOR)

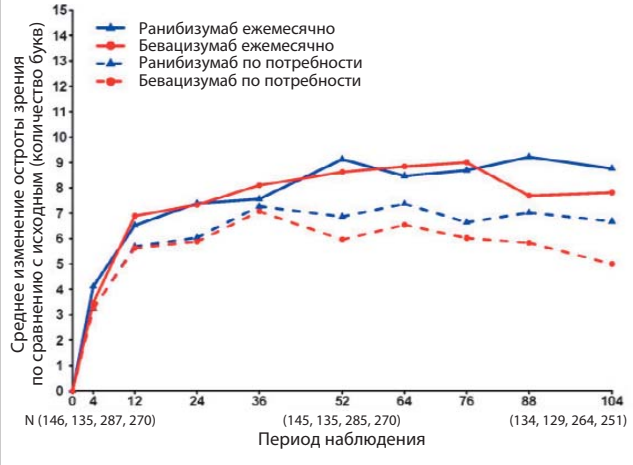


Рис. 3. Среднее изменение остроты зрения пациентов в исследовании CATT в течение 2 лет. Нет зависимости изменения остроты зрения от применяемого препарата (Martin et al., 2012) [9]

CATT в группе PRN начиналось с 3 ежемесячных инъекций, то в исследовании IVAN их не было.

Результаты обоих исследований показали похожие результаты динамики остроты зрения у больных с экссудативной ВМД, независимо от того, получали ли они интравитреально ранибизумаб или бевацизумаб. В исследовании CATT зафиксировано среднее увеличение остроты зрения по сравнению с исходным – на:

– 8,8 буквы – при применении ранибизумаба ежемесячно;

– 7,8 буквы – бевацизумаба ежемесячно;

– 6,7 буквы – ранибизумаба PRN;

– 5,0 буквы – бевацизумаба PRN.

Средняя острота зрения в конце исследования была сходной во всех 4 группах (рис. 3).

При анализе морфологических данных через 2 года исследования CATT элиминация интра- и субретинальной жидкости по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) происходила по-разному в разных группах больных, и отличия были весьма существенными. Полное отсутствие жидкости наблюдалось у 45,5% пациентов в группе ежемесячных инъекций ранибизумаба (лучший результат) и всего у 13,9% в группе бевацизумаба PRN (худший результат). В то же время при ежемесячном режиме инъекций гораздо чаще развивалось такое серьезное осложнение, как географическая атрофия, и ее уровень был выше в случае применения ранибизумаба [9]. Пациентам, получавшим PRN бевацизумаб, потребовалось в среднем 14,1 инъекции против 12,6 инъекции ранибизумаба в аналогичном режиме (p=0,01).

В исследовании IVAN не было выявлено зависимости изменений морфологии макулы от вида применяемого препарата [3].

По оценке профиля безопасности препарата в течение 1-го года исследования CATT было показано, что уровень смертности, инфарктов миокарда и инсультов среди пациентов, получавших бевацизумаб, был несколько выше, однако к концу 2-го года разница уменьшилась. Общий уровень смертности пациентов между 1-м и 2-м годом составил 1,5 и 2,8% при приеме Луцентиса, а при приеме Авастина – 2,6 и 2,9% (в 1-й и 2-й годы соответственно). Видно, что во 2-й год существенной разницы уже не было. Явления тромбоза встречались у пациентов, принимавших Луцентис на протяжении и 1-го, и 2-го года, в 2,2% случаев, у принимавших Авастин – в 2,4% в 1-й год и 1,7% – во 2-й. Инсульты отмечались у 0,8% пациентов, получавших Луцентис в 1-й год лечения, и у 1,2% – во 2-й год. При приеме Авастина – у 1,2% как в течение 1-го, так и 2-го года лечения.

После 1-го и 2-го года исследования IVAN не было выявлено статистически значимой зависимости между применяемыми препаратами и серьезными системными побочными эффектами, хотя такие явления были чаще у больных, леченных бевацизумабом. В то же время артериальные тромбозы и остановка сердца случались чаще при лечении ранибизумабом, и эта разница была статистически достоверна.

Таким образом, оба препарата: и бевацизумаб, и ранибизумаб показали примерно равную эффективность в отношении поддержания остроты зрения больных с «влажной» формой ВМД. Для бевацизумаба требуется немного больше инъекций в режиме pro renata, и несколько выше риск системных осложнений в течение 1-го года лечения. В то же время ранибизумаб чаще приводит к географической атрофии макулы.

Афлиберцепт (Эйлеа) – это гибридный белок, состоящий из частей внеклеточных доменов рецепторов VEGF человека 1-го и 2-го типов, слитых с Fc-фрагментом человеческого IgG1, производимый с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Афлиберцепт действует как растворимый рецепторный «белок-ловушка», связывающийся не только с VEGF-A, но и с плацентарным фактором роста (PIGF) с более высокой степенью сродства, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, ингибирующий связывание и активацию этих нативных рецепторов VEGF.

Безопасность и эффективность афлиберцепта были оценены в 2 рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследованиях VIEW1 и VIEW2 на пациентах с «влажной» формой ВМД [6]. Все пациенты в них были разделены на следующие 4 группы:

1) афлиберцепт в дозе 2 мг каждые 8 нед. после 3 предварительных ежемесячных доз с ежемесячным контролем;

2) афлиберцепт в дозе 2 мг каждые 4 нед.;

3) афлиберцепт в дозе 0,5 мг каждые 4 нед.;

4) ранибизумаб в дозе 0,5 мг каждые 4 нед.

В конце исследований острота зрения сохранилась приблизительно у 95% пациентов, принимавших афлиберцепт 1 раз в 2 мес., и у 94% принимавших ежемесячно ранибизумаб. Было показано, что лечение афлиберцептом клинически эквивалентно лечению ранибизумабом (рис. 4).

Оба препарата показали достаточно высокий уровень безопасности в исследованиях. Возникновение серьезных глазных побочных эффектов было сбалансировано по всем 4 группам. Частота серьезных неблагоприятных реакций, связанных с процедурой инъекции, у афлиберцепта составила менее 1 на 1000 интравитреальных инъекций. Эти реакции включали в себя эндофтальмит, травматическую катаракту и кратковременное повышение внутриглазного давления (ВГД). Наиболее частыми неблагоприятными реакциями, отмечавшимися не менее чем у 5% пациентов, получавших препарат, были конъюнктивальное кровоизлияние (26,7%), боль в глазу (10,3%), отслойка стекловидного тела (8,4%), катаракта (7,9%), «мушки» перед глазами (7,6%) и повышение ВГД (7,2%).

В течение 2 лет пациенты, которым вводили 2 мг афлиберцепта каждые 4 нед., получили в среднем 16 инъекций, в том числе 4,2 в течение 2-го года, когда инъекции выполнялись в режиме PRN. В группе ранибизумаба пациенты получили 16,5 инъекции (4,7 в течение 2-го года).

В целом исследования показывают, что эффект афлиберцепта аналогичен действию ранибизумаба. Препарат достаточно эффективен в лечении «влажной» формы ВМД, он снижает накопление жидкости в сетчатке, улучшает остроту зрения и удерживает эти эффекты в течение достаточно долгого временного промежутка. Афлиберцепт хорошо переносится пациентами. Осложнения, возникаю-

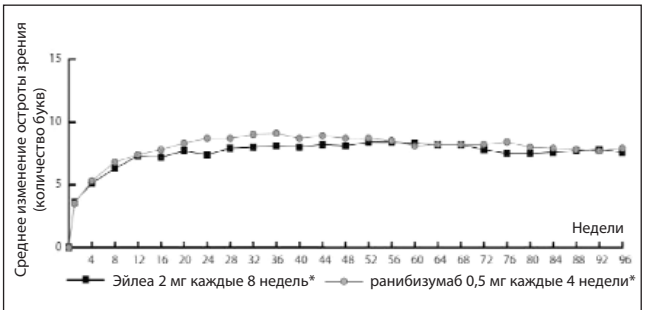


Рис. 4. Среднее изменение остроты зрения на этапе 96 недель по сравнению с исходным (объединенные данные исследований VIEW1 и VIEW2). В течение 2 лет лечения показатели остроты зрения пациентов были примерно равны

щие в процессе лечения, аналогичны нежелательным явлениям, возникающим при лечении другими анти-VEGF препаратами. Преимуществом препарата является то, что для достижения стабильного эффекта требуется несколько меньшее количество его инъекций.

Конберцепт, подобно афлиберцепту, представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из человеческих внеклеточных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2 в сочетании с участком Fc человеческого иммуноглобулина G-1. В дополнение к высокой афинности ко всем изоформам VEGF-A он также связывается с плацентарным фактором роста и VEGF-B. Структурное различие между конберцептом и афлиберцептом заключается в том, что конберцепт содержит еще и 4-й связывающий домен, который повышает ассоциацию VEGF с рецептором.

Конберцепт хорошо переносился в клинических испытаниях, обеспечивая улучшение остроты зрения подобно другим анти-VEGF агентам. В то же время, согласно полученным данным, необходимо меньшее количество инъекций этого препарата по сравнению другими анти-VEGF препаратами. В декабре 2013 г. конберцепт был одобрен в Китае для использования в лечении «влажной» формы ВМД. О безопасности конберцепта можно судить по данным рандомизированного двойного слепого мультицентрового исследования AURORA, которое было проведено для изучения его эффективности. Препарат вводился в дозах 0,5 мг или 2,0 мг ежемесячно или в режиме PRN (после 3 «загрузочных» инъекций). Больных наблюдали в течение 12 мес. Кроме 3 «загрузочных» инъекций в группе лечения PRN до конца года пациентам потребовалось дополнительно только 2 или 3 инъекции. Изменение толщины сетчатки и динамика остроты зрения были аналогичны результатам применения других анти-VEGF препаратов. В конце 12-месячного периода в группе PRN в исследовании AURORA острота зрения улучшилась на 13,4 буквы, в группе ежемесячных инъекций – на 12,4 буквы.

Наиболее распространенные глазные нежелательные явления, отмечавшиеся во время лечения, были связаны с собственно инъекцией: например, транзиторное повышение ВГД, помутнение стекловидного тела, катаракта, конъюнктивальные кровоизлияния и кератит. Никаких системных нежелательных явлений отмечено не было [7].

Дизайн исследования PHOENIX был разработан по аналогии с исследованием эффективности ранибизумаба PIER – 3 ежемесячные инъекции с последующим переходом на ежеквартальный режим введения. Через 12 мес. лечения у пациентов отмечалось улучшение остроты зрения в среднем на 10 букв, что позволило авторам сделать вывод о более высокой эффективности конберцепта в сравнении с эффективностью ранибизумаба. Параллельно с функциональными отмечены и положительные анатомические изменения сетчатки в виде резорбции жидкости и нормализации состояния макулы по данным ОКТ и ФАГ. В настоящее время препарат не присутствует на европейском и американском рынке.

Недавно стали появляться сообщения о применении еще одного анти-VEGF препарата как альтернативы афлиберцепту. Зив-афлиберцепт (Залтрап) имеет тот же механизм действия, что и афлиберцепт. Зив-афлиберцепт в настоящее время применяется для лечения колоректального рака. Одним из основных различий между этими препаратами является их осмолярность – у афлиберцепта она несколько меньше.

При оценке безопасности интравитреальных инъекций зив-афлиберцепта у кроликов никаких различий гистологических или электроретинографических показателей между группами пациентов, получавшими афлиберцепт или зив-афлиберцепт, обнаружено не было, хотя зив-афлиберцепт может оказывать определенное влияние на культуру клеток пигментного эпителия сетчатки *in vitro* в дозах, превышающих клинические [8]. Не выявлено токсического воздействия на сетчатку при введении этих 2-х препаратов в стекловидное тело лабораторных кроликов. Исследования не выявили какой-либо разницы в макро- и микропоказателях, включая ОКТ, состояние кровотока и гистологические показатели.

Первые сообщения о применении зив-афлиберцепта являются обнадеживающими, поскольку предполагается, что возможно применение другого, аналогичного афлиберцепту по эффективности, но гораздо менее дорогого анти-VEGF агента. Однако в настоящее время не существует достоверных данных об эффективности и безопасности препарата в условиях клинической практики.

В целом в настоящее время существует группа анти-VEGF препаратов, применяемых для лечения «влажной» формы ВМД и целого ряда других патологических состояний. Несмотря на некоторую разницу строения их молекул, а также определенные отличия физико-химических характеристик, все препараты как в исследованиях, так и в клинической практике показали сходные эффективность и безопасность. Все они приводят к улучшению зрения в краткосрочной перспективе, уменьшая активность неоваскулярной мембраны и снижая экссудацию. Кроме того, в настоящее время важным фактором выбора лекарств становится их доступность. Известно, что off-label препараты намного дешевле официально рекомендованных, и их использование позволяет лечить большее количество пациентов, проводя полный курс лечения.

В ближайшее время благодаря развитию новых технологий ожидается появление на рынке новых препаратов, возможно, еще более эффективных и безопасных, чем уже имеющиеся. Выбор препарата в настоящее время не столь очевиден. Компромисс следует искать и обсуждать с пациентами, взвешивая все «за» и «против».

Литература

1. Bourla D.H., Young T.A. Age-Related Macular Degeneration: A Practical Approach to a Challenging Disease // The American Geriatrics Society. 2006. Vol. 54. P. 1130–1135.

2. Brown D., Michels M., Kaiser P. et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study // Ophthalmology. 2009. Vol. 1. N 16. P. 57–65.

3. Chakravarthy U., Harding S., Rogers C. et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 1258–1267.

4. Ferrara N., Damico L., Shams N. et al. Development of Ranibizumab, An Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antigen Binding Fragment, As Therapy For Neovascular Age-Related Macular Degeneration // Retina. J. Retinal and Vitreous Diseases. 2006. Vol. 26. N 8. P. 859–870.

5. Gragoudas E., Adamis A., Cunningham E.Jr., et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration // N Engl J Med. 2004. Vol. 351. P. 2805–2816.

6. Heier J., Brown D., Chong V. et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. P. 2537–2548.

7. Li X., Gezhi Xu G, Wang Y. et al. Safety and Efficacy of Conbercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Results from a 12-Month Randomized Phase 2 Study: AURORA Study // Ophthalmology. 2014.

8. Malik D., Tarek M., del Carpio J. et al. 2014 Safety profiles of anti-VEGF drugs: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and ziv-aflibercept on human retinal pigment epithelium cells in culture // Br J Ophthalmol. 2014. Vol. 98. Suppl 1. P. 11–16.
9. Martin D., Maguire M., Fine S. et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration Two-Year Results // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. P. 1388–1398.
10. Rofagha S., Bhisitkul R., Boyer D. et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) // Ophthalmology. 2013. Vol. 120. P. 2292–2299.
11. Rosenfeld P., Brown D., Heier J. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N Engl J Med. 2006. Vol. 355. P. 1419–1431.
12. Singer M., Awh C., Sadda S. et al. HORIZON: An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. P. 1175–1183.

Для корреспонденции:
alpatovs@mail.ru С.А. Алпатов

Возрастная макулярная дегенерация. Современный взгляд на проблему (обзор литературы)

А.А. Гветадзе, И.А. Королева

ГБУЗ ГКБ №15 ДЗМ им. О.М. Филатова, Москва

Резюме

Обсуждаются вопросы патогенеза, классификации, медикаментозного и хирургического лечения возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, ингибиторы ангиогенеза, макулопластика.

Abstract

Age-related macular degeneration. Modern look af the issue. Literature review

Gvetadze A.A., Koroleva I.A.

Municipal Clinical Hospital 15 named after O.M. Filatov

Various questions of pathogenesis, classification, medicamental and surgical treatment of age-related macular degeneration are discussed in the article.

Key words: age-related macular degeneration, angiogenesis inhibitors, macular plastics.

Еще в 1973 г. Gass J.D. представлял возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) как хроническое дистрофическое заболевание с преимущественным поражением хориокапиллярного слоя, мембраны Бруха (МБ) и пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) с последующим вовлечением фоторецепторов [22]. Это определение сохранило свою актуальность и в наши дни. По мнению современных ученых, ВМД – прогрессирующее заболевание, проявляющее себя хроническим дегенеративным процессом в ПЭС, МБ и хориокапиллярном слое макулярной области, приводящее к постепенному снижению центрального зрения [1].

На сегодняшний день ВМД – основная причина ухудшения качества жизни, инвалидизации и слепоты у людей старше 50 лет в экономически развитых странах [39]. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные в трудоспособном возрасте составляют 21%, а в пенсионном – 32% [6]. В настоящее время ВМД является серьезной медико-социальной проблемой, привлекающей внимание многих исследователей [3]. Известно, что 30–50 млн человек на земном шаре страдают ВМД, из них около 1,5 млн имеют экссудативную форму. Ежегодно во всем мире регистрируется порядка 600 тыс. новых случаев заболевания [35]. К сожалению, точных эпидемиологических сведений о заболеваемости ВМД в России нет. По последним данным, она составляет более 15 на 1000 населения [1, 10].

По данным ВОЗ, к 2050 г. количество пациентов с ВМД возрастет втрое [11]. Это связано как с увеличением продолжительности жизни и старением населения (прежде всего в развитых странах), так и с улучшением методов диагностики заболевания. Возрастные макулярные изменения различной степени выраженности обнаруживаются более чем у 10% населения в возрасте 65–74 лет и у 25% людей старше 74 лет [12]. Выявлено, что если в одном глазу зрение уже потеряно в результате ВМД, то риск развития слепоты второго глаза в течение 5 лет составляет приблизительно 12% [29].

Существуют многочисленные классификации ВМД. Международная группа по изучению эпидемиологии заболевания (The International ARM Epidemiological Study Group) выделила 2 основные формы: неэкссудативную («сухую») и экссудативную («влажную»). Это разделение весьма удобно для использования в практической офтальмологии. Кроме того, в данной классификации выделяют и ранние стадии болезни, терминологически подчеркивая неявность изменений (возрастная макулопатия) (ВМП) [9].

Чаще стадии «сухой» формы описываются согласно классификационной схеме, разработанной Американской

академией офтальмологии в ходе проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования возрастной глазной патологии AREDS (Age-Related Eye Disease Study, 2001) [12]:

• ***Отсутствие ВМД*** (категория 1 AREDS) – контрольная группа в исследовании AREDS, отсутствие или небольшое количество мелких друз (диаметр <63 микрон).

• ***Ранняя стадия ВМД*** (категория 2 AREDS) – множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон) или изменения ПЭС.

• ***Промежуточная стадия ВМД*** (категория 3 AREDS) – множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (диаметр ⩾125 микрон) или географическая атрофия (ГА), не затрагивающая центральной ямки.

• ***Поздняя стадия ВМД*** (категория 4 AREDS) характеризуется появлением ГА ПЭС и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки [7].

В классификации экссудативной («влажной») формы выделяют следующие стадии:

- экссудативная отслойка ПЭС;
- экссудативная отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС);
- экссудативная отслойка ПЭС и НЭС;
- экссудативно-геморрагическая отслойка ПЭС и/или НЭС;
- хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ);
- рубцевание с формированием фиброваскулярного дисковидного рубца в области заднего полюса глаза [4].

Около 80% случаев заболевания приходится на долю «сухой» (неэкссудативной) ВМД, остальные 20% – на «влажную» (экссудативную) ВМД [42].

Этиопатогенез ВМД сложен и на настоящий момент окончательно не раскрыт. Отечественные и зарубежные офтальмологи рассматривают ВМД как мультифакториальное заболевание, основными факторами риска которого являются возраст, светлый цвет радужки, курение, избыточная масса тела и др. Доказано, что у курящих людей риск возникновения поздних стадий ВМД в 2,4 раза выше, чем у некурящих [38].

Существенную роль в развитии ВМД играет окислительный стресс. Известно, что сетчатка, являясь наиболее высокодифференцированной нервной тканью человека, особенно восприимчива к окислительному стрессу, гипоксии и ишемии [15].

В зарубежной литературе все чаще можно встретить сведения о доминирующей роли аутоиммунного воспаления в генезе заболевания [13]. Выявлено несколько компонентов иммунной системы: макрофаги, цитокины, С3 компонент комплемента и др., которые формируют мембраноатакующий комплекс и, посредством активации каскада компонентов комплемента, приводят к возникновению аутоиммунного воспаления и развитию дегенеративных изменений в ПЭС, МБ и слое хориокапилляров [13, 33].

Кроме того, значимую роль в развитии ВМД играют генетические факторы. С 2005 г. известны и изучены как минимум 20 генов, наличие которых ассоциировано с риском развития ВМД: ABCA1, ARMS2, CFH, C2/CFB, C3/CFD, CFI/R1210C, CFI/Y402H, CX3CR1, CYP24A1, GSTM1, HTRA1, PLEKHA1, SOD2 и др. [31]. Мутации этих генов приводят к хроническому нарушению интерфейса между ПЭС и МБ и возникновению клинических проявлений ВМД.

Однако стоит отметить, что ряд изменений в макулярной области относится к процессам «нормального старения»: скопление продуктов обмена в клетках ПЭС, изменение коллагеновых соединительнотканных волокон и утолщение МБ, возрастные изменения сосудов хориоидеи. Установлено, что одно из начальных проявлений заболевания – накопление в ПЭС липофусцина («пигмента старости»). Основной компонент липофусцина – N-ретилидин-N-ретинилэтаноламин, который способен нарушать функции ПЭС, вызывая его апоптоз с последующим развитием ГА [19, 16]. Кроме того, было показано, что накопление N-ретилидин-N-ретинилэтаноламина в клетках ПЭС увеличивает риск неоваскулярной ВМД [24].

ПЭС – полифункциональная клеточная система [26], к важнейшим свойствам которой относят: формирование гематоретинального барьера; синтез и накопление витамина А; фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов; абсорбцию света; синтез цитокинов; антиоксидантную защиту от свободных радикалов, перекисного окисления липидов, токсического действия тяжелых металлов, некоторых лекарственных веществ и др. [8]. Помимо ПЭС, антиоксидантным действием обладают 3 каротиноида: лютеин, зеаксантин и мезозеаксантин. Эти вещества, накапливаясь преимущественно в клетках наружного плексиформного слоя фовеа, образуют макулярный пигмент (МП). МП отвечает за центральное зрение, абсорбирует синюю часть спектра и является мощным нейтрализатором свободных радикалов [5]. По данным ряда авторов, с возрастом происходит уменьшение плотности МП [17], что сопровождается снижением концентрации каротиноидов в макуле [21].

Для регистрации изменений со стороны макулярной области врачи в первую очередь прибегают к традиционному офтальмологическому обследованию, которое далеко не всегда способно верифицировать ранние стадии болезни. Это обследование при ВМД включает целенаправленный сбор анамнеза, выполнение теста Амслера, определение остроты зрения с наилучшей коррекцией вдаль и вблизи, периметрию, осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза методом прямой/непрямой офтальмоскопии. На сегодняшний день в арсенале офтальмологов есть ряд высокоточных достоверных объективных методов исследования: оптическая когерентная томография (ОКТ), цифровое фотографирование глазного дна, флюоресцентная ангиография (ФАГ). Эти методы позволяют визуализировать структуру сетчатки в реальном времени, кроме того, ОКТ дает возможность количественно оценить толщину ретинального слоя.

В зарубежных публикациях активно обсуждаются вопросы профилактики и скрининга ВМД. Предложен ряд диагностических манипуляций для прогнозирования и выявления ранних стадий болезни. К таким методам исследования можно отнести определение оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП), аутофлюоресценцию (АФ) и электроокулографию (ЭОГ).

Мы уже отмечали, что в состав МП входят лютеин, зеаксантин и мезозеаксантин. Биологическая функция этих каротиноидов заключается в защите сетчатки. Вместе они составляют ОПМП. Есть данные, что ОПМП в здоровой популяции зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и др. [41]. Известно, что ОПМП снижена при ВМД. Существующий метод измерения ОПМП основан на сравнении показателей индивидуальной чувствительности к короткой длине волны света в макулярной области (где МП присутствует в высокой концентрации) и в периферийных отделах сетчатки (где ОПМП – низкая или отсутствует вовсе) [23]. Эта чувствительность обычно изме-

ряется соотношением короткой и длинной световых волн, т. к. последняя не поглощается МП. Такой метод носит название гетерохроматической фликер-фотометрии [25, 27, 28]. Данная методика успешно используется для измерения ОПМП [25, 27, 28], хотя имеет ряд недостатков. Основной – отсутствие контроля точности результатов измерений (точность результатов может быть оценена путем серии измерений). Кроме того, по мнению А.В. Дога и соавт., методика определения ОПМП является достаточно субъективной и зависит от интеллектуального развития и психофизиологических особенностей пациента.

Аутофлюоресценция (АФ) – высокоинформативный неинвазивный метод визуализации глазного дна, который основан на свойствах некоторых веществ (флюорофоров) излучать свет [2]. В первую очередь к таким флюорофорам относится липофусцин ПЭС. Накопление липофусцина в ПЭС указывает на действие окислительного повреждения этих клеток и свидетельствует об активности болезни. Интенсивность АФ коррелирует с количеством и распределением липофусцина в слое ПЭС [11, 40]. Последние зарубежные исследования позволяют рассматривать метод как перспективу для скринингового мониторинга ВМД.

ЭОГ – это электрофизиологический метод исследования, с помощью которого можно оценить функцию наружных слоев сетчатки и ПЭС. Физический смысл исследования обусловлен изменениями ионной проницаемости через базальную мембрану ПЭС. ЭОГ фиксирует изменения при минимальных проявлениях диффузных заболеваний ПЭС и фоторецепторного слоя сетчатки, а также ГА и воспалительных заболеваниях. В 2006 г. Международное общество клинической электрофизиологии зрения установило новый стандарт выполнения ЭОГ, в котором подробно даны рекомендации по техническим и практическим вопросам, а также описаны интерпретации результатов теста [18].

В настоящее время при «сухой» форме ВМД лечебные мероприятия направлены на устранение факторов риска (отказ от курения, снижение индекса массы тела и др.) и соблюдение рекомендаций по диетическому режиму (необходимо употреблять продукты, обогащенные каротиноидами). Масштабные рандомизированные клинические исследования (AREDS 1 и AREDS 2), предназначенные для оценки воздействия высоких доз антиоксидантных веществ и цинка на заболеваемость и прогрессирование ВМД, доказали, что дополнительный прием витаминов, лютеина и зеаксантина оказывает на сетчатку протекторное влияние. А в исследовании AREDS2 помимо воздействия пищевых каротиноидов оценивались также эффекты омега-3 жирных кислот. К сожалению, действие последней комбинации существенно не превосходит действие первой [12].

На сегодняшний день единственный доказанный патогенетический метод лечения «влажной» ВМД – анти-VEGF-терапия (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый фактор роста эндотелия сосудов). Однако описанный ряд тяжелейших осложнений (отслойка сетчатки, эндофтальмит и травматическая катаракта) [30], возможное развитие эффекта тахифилаксии, высокая стоимость препаратов и необходимость многократных интравитреальных инъекций [34] делают этот метод далеко не идеальным. Кроме того, несмотря на доказанное ингибирование процессов ангиогенеза, некоторые исследования показали, что, даже восстановив архитектонику комплекса фоторецепторы/ПЭС/МБ/хориокапилляры, пациенты теряют центральное зрение безвозвратно [14]. Поэтому ряд ученых интересует вопрос, является ли анти-VEGF-терапия методом лечения неоваскулярной ВМД или просто паллиативной процедурой. Есть мнение, что это паллиативная терапия, направленная на перевод ВМД из активной неоваскулярной стадии в стадию рубцевания.

Для того чтобы минимизировать риск развития побочных эффектов, связанных с многократными интравитреальными инъекциями, используют комбинированную терапию. Одним из первых примеров такой комбинации было сочетание ранибизумаба с фотодинамической терапией (ФДТ) вертепорфином [14]. Результаты последних клинических исследований показали, что такая терапия обеспечивает статистически значимое снижение частоты инъекций [32]. В настоящее время внимание исследователей приковано к сочетанию ФДТ, анти-VEGF и кортикостероидов («тройная терапия ВМД»). Суть этой комбинации состоит в уменьшении существующей неоваскуляризации после ФДТ, воспалительной реакции благодаря эффектам кортикостероидов и, наконец, препятствии дальнейшему ангиогенезу с помощью анти-VEGF препаратов [32]. К сожалению, публикаций, в которых бы подробно описывалась эффективность этого медикаментозного режима, практически нет. Однако есть данные о том, что по результатам исследования II фазы у пациентов отмечаются статистически значимые улучшение остроты зрения и уменьшение числа интравитреальных инъекций.

Изучение VEGF продолжает оставаться весьма актуальной областью знаний в офтальмологии. Теперь акцент сместился на изучение ингибирования компонентов, ведущих к образованию VEGF. Одним из примеров этого является использование ингибитора тирозинкиназы, которая предотвращает продукцию VEGF, подавляя фосфорилирование остатков тирозинкиназы на VEGF-рецепторах (VEGFRs). На сегодняшний день изучено 3 формы VEGF-рецепторов: VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3. Их активация влечет за собой развитие последующего ангиогенного эффекта [43]. Ингибитор тирозинкиназы Пазопаниб избирательно подавляет все 3 формы рецепторов. Препараты на основе ингибиторов тирозинкиназы находятся на различных стадиях клинических испытаний.

Еще одна группа веществ – интегрины – это трансмембранные белки, которые являются одним из ключевых факторов ангиогенеза, т. к. они выступают посредниками при миграции эндотелиальных клеток. Поэтому, воздействуя на функции интегринов, можно ингибировать ангиогенез. В настоящее время внимание уделяется главным образом интегрину $\alpha 5\beta 1$, который обнаружен на поверхности эндотелиальных клеток, сосудов хориоидеи [43]. Пока проводится первый этап клинических испытаний препарата, который выступает как прямой антагонист интегрина.

Как уже говорилось, запуск каскада комплемента играет важную роль в патогенезе ВМД. POTTER-4 является синтетическим пептидом, который обратимо связывается с С3 компонентом комплемента и подавляет его [43]. На сегодняшний день на II этапе клинических испытаний планируется определить эффективность и безопасность этого пептида при использовании наряду с ранибизумабом [43].

Многообещающим и весьма перспективным методом лечения ВМД можно назвать генную терапию. Уже сейчас ранние клинические испытания по переносу генов показали достоверное снижение неоваскуляризации на моделях животных [20]. Однако изучение этой терапии находится на зачаточном уровне.

Макулопластика – хирургический метод восстановления субретинальной архитектоники сетчатки макулярной

области. Показаниями к такому лечению являются ГА и неоваскулярная форма ВМД. Основная цель макулопластики – восстановление комплекса фоторецепторы/ПЭС/МБ/ХК [37]. Для этого используется трансплантат комплекса клеток с периферических участков глазного дна. К сожалению, метод не получил широкого распространения ввиду технической сложности выполнения и возможного развития тяжелых послеоперационных осложнений.

В заключение хочется отметить, что на сегодняшний день все силы офтальмологии должны быть направлены на поиск информативных, доступных и недорогих методов диагностики ранних стадий ВМД, а также на профилактические мероприятия и своевременную борьбу с заболеванием. В последние десятилетия наши представления о ВМД резко изменились. Ученые во всем мире продолжают изучать сложные патоморфологические механизмы, лежащие в основе заболевания, разрабатывать оптимальные диагностические и терапевтические алгоритмы.

Литература

1. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 13, 35–36.

2. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Современные методы диагностики «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. 2010. Т. III. № 2. С. 41–47.

3. Бездетко Л.А., Власко Е.В. Клинический потенциал применения стероидов в лечении возрастных дегенераций макулы // Альманах клинической медицины. 2005. № 8 (1). С. 171–172.

4. Бойко Э.В. Возрастная макулярная дегенерация (факторы риска, классификация, диагностика, профилактика и лечение). Методические рекомендации. М., 2009. С. 7.

5. Даль Н.Ю. Макулярные каротиноиды. Могут ли они защитить нас от возрастной макулярной дегенерации? // Офтальмологические ведомости. 2008. № 3. С. 51–53.

6. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8. № 3. С. 125–128.

7. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Современные методы диагностики и лечения возрастной макулярной дистрофии: Сб. науч. тр. VI Всероссийск. школы офтальмол. М., 2007. С. 416– 422.

8. Журавлева Л.В., Бойко Э.В., Чурилова И.В. и др. Динамика показателей про- и антиоксидантного статуса у больных возрастной макулодистрофией при использовании препарата Рексод: Сб. науч. тр. VI Всероссийск. школы офтальмол. М., 2007. С. 275–283.

9. Зольникова И.В., Виардо Е.В., Карлова И.З., Пономарева Е.Н. Функциональное состояние макулярной области сетчатки при возрастной макулярной дегенерации // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. XV. № 2. С. 228–230.

10. Клинические рекомендации. Офтальмология / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 256.

11. Нечипоренко П.А. Современные методы диагностики и динамического наблюдения пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010.

12. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS // Arch. Ophthalmol. 2001. Vol. 119. P. 1417–1436.

13. Anderson D.H., Mullins R.F., Hageman G.S., Johnson L.V. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye // American Journal of Ophthalmology. 2002. Vol. 134 (3). P. 411–431.

14. Barak Y., Heroman W.J., Tezel T.H. The past, present, and future of exudative age-related macular degeneration treatment. Middle East African // Journal of Ophthalmology. 2012. Vol. 19 (1). P. 43–51.

15. Beatty S., Koh H., Phil M., Henson D., Boulton M., The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macula degeneration // Surv. Ophthalmol. 2000. Vol. 45. P. 115–134.

16. Boulton M., Dayhaw-Barker P. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes // Eye. 2001. Vol. 15 (3). P. 384–389.

17. Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2004. Vol. 111. P. 1993–2006.

18. Brown M., Marmor M., Vaegan, Zrenner E., Brigell M., Bach M; ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) // Doc. Ophthalmol. 2006. Vol. 113 (3). P. 205–212.

19. Coleman H.R., Chan C.C., Ferris F.L.III, Chew E.Y. Age-related macular degeneration // The Lancet. 2008. Vol. 372 (9652). P. 1835–1845.

20. Campochiaro P.A. Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration // Human Gene Therapy. 2011. Vol. 22 (5). P. 523–529.

21. Edwards A.O., Ritter R., Abel K.J. et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration // Science. 2005. Vol. 308. № 5720. P. 421–424.

22. Gass J.D. Drusen and disciform macular detachment and degeneration // Arch. Ophthalmol. 1973. Vol. 90 (3). P. 206–217.

23. Howells O., Eperjesi F., Bartlett H. Measuring macular pigment optical density in vivo: a review of techniques // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2011. Vol. 249. P. 315–347.

24. Iriyama A., Fujiki R., Inoue Y. et al. A2E, a pigment of the lipofuscin of retinal pigment epithelial cells, is an endogenous ligand for retinoic acid receptor // Journal of Biological Chemistry. 2008. Vol. 283 (18). P. 11947–11953.

25. Kaiser P.K. Sensation luminance: a new name to distinguish CIE luminance from luminance dependent on an individual's spectral sensitivity // Vision Res. 1988. Vol. 28. P. 455–456.

26. 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. Vol. 98. P. 1128–1134.

27. Lee B.B., Martin P.R., Valberg A. The physiological basis of heterochromatic flicker photometry demonstrated in the ganglion cells of the macaque retina // J.Physiol. 1988. Vol. 404. P. 323–347.

28. Lennie P., Pokorny J., Smith V.C. Luminance // J. Opt. Soc. Am. A. 1993. Vol. 10. P. 1283–1293.

29. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration // Arch. Ophthalmol. 1997. Vol. 115. P. 741–747.

30. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L. et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results // Ophthalmology. 2012. Vol. 119 (7). P. 1388–1398.

31. Miller J.W. Age-Related Macular Degeneration revisited - piecing the puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture // Am. J. Ophthalmol. 2013. Vol. 155 (1). P. 1–35.

32. Moutray T., Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: current treatment and future options // Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2011. Vol. 2 (5). P. 325–331.

33. Penfold P.L., Madigan M.C., Gillies M.C., Provis J.M. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration // Progress in Retinal and Eye Research. 2001. Vol. 20 (3). P. 385–414.

34. Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. Is There Tachyphylaxis to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy in Age-Related Macular Degeneration? // Ophthalmology. 2008. Vol. 115 (12). P. 2199–2205.

35. Singer M. Advances in the management of macular degeneration // F1000 Prime Reports. 2014. Vol. 10. P. 6–29.
36. Spaide R.F. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2003. Vol. 110 (2). P. 392–399.
37. Tezel T.H., Bora N.S., Kaplan H.J. Pathogenesis of age-related macular degeneration // Trends in Molecular Medicine. 2004. Vol. 10 (9). P. 417–420.
38. Tomany S.C., Wang J.J., Van Leeuwen R., Klein R., Mitchell P., Vingerling J.R., Klein B.E., Smith W., De Jong P.T. Risk factors for incident age-related macular degeneration: Pooled findings from 3 continents // Ophthalmology. 2004. Vol. 111. P. 1280–1287.
39. Van der Schaft T.L., Mooy C.M., de Bruijn W.C. Histological Features of the early stages of age-related macular degeneration: a statistical analysis // Ophthalmology. 1992. Vol. 103. P. 1820–1828.
40. Von Ruckmann A., Fitzke F.W., Bird A.C. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope // British Journal of Ophthalmology. 1995. Vol. 79 (5). P. 407–412.
41. Werner J.S., Donnelly S.K., Kliegl R. Aging and human macular pigment density: Appended with translations from the work of Max Schultze and Ewald Hering // Vision Res. 1987. Vol. 27. P. 257–268.
42. Zampros I., Praidou A., Brazitikos P., Ekonomidis P., Androudi S. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration // J. Ophthalmol. 2012. doi:10.1155/2012/319728.
43. Zhang K., Zhang L., Weinreb R.N. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma // Nature Reviews Drug Discovery. 2012. Vol. 11 (7). P. 541–559.

Для корреспонденции:
gvetadzanya@mail.ru А.А. Гветадзе

Перспективы практического применения биомеханических исследований в офтальмологии

С.Ю. Петров, А.Э. Асламазова[1], В.С. Рещикова, С.В. Вострухин, Т.М. Агаджанян

ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, Москва
[1] ГОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

В обзоре дается описание современного состояния и возможностей практического применения исследований биомеханических свойств глаза. Приведены результаты зарубежных и отечественных исследований экспериментального и клинического характера. Продемонстрировано влияние изменений биомеханических свойств глаза на этиологию ряда офтальмологических заболеваний. Показано важное значение изучения биомеханики глаза в разработке новых методов диагностики, терапевтического и хирургического лечения.

Ключевые слова: биомеханика глаза, роговица, склера, хрусталик, решетчатая пластинка, ригидность, гистерезис, внутриглазное давление, глаукома.

Abstract

Prospects of practical application of ocular biomechanics study in ophthalmology

Petrov S.Yu., Aslamazova A.E.[1], Reshchikova V.S., Vostruhin S.V., Agadzhanyan T.M.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases
[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

This review describes the current state and possibilities of the practical application of studies of ocular biomechanical properties. Authors present the results of foreign and Russian experimental and clinical studies. The influence of changes in the ocular biomechanical properties on an etiology of ophthalmologic diseases is demonstrated. Authors discuss the importance of studying the ocular biomechanics for the development of new methods of diagnostics, medical and surgical treatment.

Key words: ocular biomechanics, cornea, sclera, lens, lamina cribrosa, rigidity, hysteresis, intraocular pressure, glaucoma.

В офтальмологии достижения биомеханики до сих пор находили ограниченное применение. Однако, несмотря на то, что из-за небольшого размера глазного яблока проведение биомеханических исследований затруднительно, за последние годы накоплено немало данных по биомеханике глаза. Изучение свойств склеры и решетчатой пластинки помогло понять механизмы развития миопии и открытоугольной глаукомы, роговицы – патогенез кератоконуса, капсулы хрусталика – механизм развития катаракты. И многие из этих данных постепенно находят свое применение в практической офтальмологии.

Биомеханика роговицы

Роговица является уникальным примером взаимосвязи между структурой и выполняемыми функциями. Изменения ее геометрии отражаются на особенностях восприятия визуальной информации. Поддержание механической це-

лостности предполагает стабильность кривизны роговицы и ее устойчивость к гидратации и различным нагрузкам. Толщу роговицы пронизывают сотни коллагеновых фибрилл. Их разрывы в периферических отделах обусловливают осевое уплощение, чем объясняются рефракционный эффект астигматической кератотомии и гиперметропический сдвиг после фотоабляции [33]. Преимущественно концентрическое расположение коллагеновых фибрилл на периферии роговицы сохраняет пропорции лимбальной зоны, а при их рассечении роговица уплощается в центре, что происходит при радиальной кератотомии [1, 11, 12, 42]. При кератоконусе нарушение привычной ориентации коллагеновых волокон, фрагментация боуменовой мембраны и отсутствие в ней характерных поперечных коллагеновых сшивок становятся причиной снижения эластичности роговицы и взаимного сдвига ее слоев [32].

Основной проблемой экспериментальных исследований роговицы является изучение отдельной биологической ткани вне ее естественного окружения. Значимость таких работ ограничена из-за структурно-функционального единства фиброзной оболочки глаза, а также влияния содержимого глазного яблока и придаточного аппарата на ее биомеханические свойства [3, 6].

В настоящее время доступным устройством для измерения свойств роговицы является анализатор глазного ответа (ORA, Reichert, США). В основе принципа его работы лежит методика модифицированной пневмотонометрии, с помощью которой определяется динамика деформации роговицы и восстановления ее формы под действием динамической воздушной волны. Ключевым параметром является корнеальный гистерезис (КГ), т. е. разница между двумя показателями аппланационного давления, регистрируемого в момент роговичного уплощения, и ее возвращения в исходное положение с восстановлением прежней формы. Эта величина отражает вязкое затухание колебаний в роговице и прочих структурах [28, 41]. Исследование с помощью двунаправленной пневмоаппланации роговицы характеризует биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза в целом [24–27]. Влияние свойств роговицы на результаты более выражено, что связано с непосредственным воздействием на нее в процессе измерения.

При кератоконусе значение КГ и другого связанного с ним параметра – фактора резистентности роговицы (ФРР) уменьшается, что свидетельствует о нарушении вязкого затухания колебаний в случае кератэктазии. Амплитуда их снижения коррелирует со стадией кератоконуса, однако чувствительность и специфичность КГ и ФРР недостаточны для того, чтобы отдифференцировать норму от начального или скрытого кератоконуса [40].

На основе анализатора биомеханических свойств роговицы предложен метод динамической пневмоимпрессии, который по результатам противодействия роговицы струе воздуха в начале и конце процесса вдавливания (импрессии) позволяет выделить локальные напряжения роговицы, характеризующие исключительно ее биомеханические свойства и выраженные как коэффициент упругости.

Офтальмотонус является значимым фактором, оказывающим влияние на вязко-эластические свойства фиброзной оболочки. Исходя из этого, исследование ее биомеханических свойств должно проводиться с учетом уровня внутриглазного давления (ВГД). Наибольшее влияние повышение ВГД оказывает на роговичный гистерезис и фактор резистентности роговицы, тогда как коэффициент упругости и эластоподъем в меньшей степени зависят от уровня ВГД [5]. И наоборот, выявлено, что практически все тонометрические показатели зависят от упругих свойств роговицы [6, 19, 20]. Сниженная жесткость фиброзной оболочки глаза может приводить к недооценке истинного уровня ВГД и гипердиагностике нормотензивной глаукомы. При использовании в качестве диагностического критерия показателя роговично-компенсированного ВГД у 72,9% пациентов с ранее выявленной нормотензивной глаукомой была диагностирована первичная открытоугольная глаукома [4, 8].

В клиническую практику постепенно внедряются новейшие экспериментальные методики трехмерной оценки свойств роговицы, в частности, ультразвуковая визуализация сдвига слоев роговицы относительно друг друга, оптическая когерентная эластография роговицы и микроскопия с рассеиванием света Бриллюэна [48].

Основным препятствием для корректного математического моделирования является анизотропность роговицы. Этот фактор отчасти затрудняет прогнозирование эффекта рефракционных операций [2, 10, 17, 18]. Тенденцией последних лет можно считать построение моделей специфической геометрии роговицы, изучаемой с помощью различной визуализирующей аппаратуры. Примером данного подхода является компьютерный анализ результатов кросслинкинга роговичного коллагена при морфологически разной геометрии кератоконуса [9, 47].

Биомеханика склеры

Склера составляет вместе с роговицей единую структуру – фиброзную оболочку глаза. Прижизненные биомеханические исследования не могут выделить отдельные свойства роговицы или склеры. Именно фиброзная оболочка участвует в формировании ВГД, и ее свойства определяют погрешность при тонометрических исследованиях [7]. Стресс, создаваемый повышением офтальмотонуса при глаукоме, считается одним из ведущих факторов повреждения структур диска зрительного нерва (ДЗН). Есть данные в пользу того, что глаукоматозное повреждение ДЗН обусловлено изменениями соединительной ткани склеры. Согласно H.A. Quigley, больше всего аксонов ганглионарных клеток гибнет именно в зоне максимальной выраженности физической деформации [45].

Считается, что пациенты с аксиальной миопией более подвержены риску глаукомы, что связано с изменением механических свойств фиброзной оболочки глаза, в частности, с истончением склеры [30]. Доказано, что при глаукоме повышается ригидность склеры как *in vivo*, так и *in vitro* [31, 34].

Склера реагирует на изменение ВГД по-разному, что может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на выживание ганглионарных клеток сетчатки. В опытах на мышах, крысах и обезьянах с моделированием повышенного ВГД были получены данные, релевантные для глаукомы человека [51]. Считается, что пониженная восприимчивость к глаукоматозному повреждению ассоциирована с исходно большей ригидностью склеры, стабильностью толщины фибриллярного компонента склеры и устойчивостью к деформации при повышении ВГД. Более крутой подъем кривой, выражающей зависимость напряжения от деформации, имеет место при кросслинкинге роговичного коллагена, который выполняется по поводу кератоконуса. Необходимы дальнейшие исследования для доказательств возможностей защиты ганглионарных клеток с помощью данных методов.

Еще одной перспективной методикой считается модуляция ответа фибробластов склеры на повышение ВГД.

Имеющаяся при синдроме Марфана мутация фибриллина-1 обусловливает активацию трансформирующего фактора роста β, что приводит к расслоению стенки аорты, подвывиху хрусталика и миопии высокой степени. Показано, что при глаукоме в трабекулярной сети и ДЗН усиливается экспрессия данного фактора. Терапия, направленная на подавление экспрессии TGF-β, может модулировать ответ склеры на повышенное ВГД [38].

Биомеханика хрусталика

Главной функцией хрусталика считается фокусировка световых лучей, исходящих от объекта, формирующая на сетчатке контрастное изображение. При расслаблении цилиарной мышцы хрусталик уплощается, фокусное расстояние увеличивается, при ее сокращении хрусталик приобретает округлую форму, а фокусное расстояние уменьшается. С возрастом аккомодационная способность снижается, и к 50 годам пациенты предъявляют характерные пресбиопические жалобы. Долгое время считалось, что по мере старения снижается способность цилиарной мышцы к сокращению. Однако, согласно экспериментальным данным, функция цилиарной мышцы может сохраняться даже при существенном уменьшении объема аккомодации [43]. Доказано, что с возрастом хрусталик увеличивается в размере, что отражается на изменении его оптических и механических свойств [13, 14, 29]. Согласно общепринятому мнению, возрастное увеличение плотности хрусталика служит первичной причиной пресбиопии, поскольку вещество хрусталика теряет эластичность, что ограничивает аккомодационный потенциал. Это было продемонстрировано в ходе исследований на извлеченном хрусталике человека и животных с применением различных методик – метода «spinning cup», механического растяжения, напряжения – деформации и акустической радиационной силы в пузырьковой среде [35].

Механические свойства хрусталика весьма вариабельны. Посредством теста на вдавление H. Pau оценивал возрастное уплотнение хрусталика, обнаружив, что кортикальные слои несколько мягче ядра [44]. По результатам реометрии сдвига на замороженных хрусталиках было подтверждено возрастное повышение модуля хрусталика, однако оказалось, что у молодых лиц плотность ядра ниже кортикальных масс [39]. Таким образом, вопрос изменения плотности хрусталика с возрастом, а также зависимости объема аккомодации от пространственного модуля хрусталика остается открытым.

Считается, что в настоящее время не существует неинвазивных клинических методов определения эластичности хрусталика *in vivo* с доказанной эффективностью. С помощью магнитно-резонансной и оптической когерентной томографии можно проанализировать изменения хрусталика в процессе аккомодации, однако они не позволяют оценить его биомеханические свойства. Эластография и ультразвук характеризуются малым пространственным разрешением и чувствительностью [16, 23, 37].

Современные способы коррекции пресбиопии пока не могут восстанавливать способности к активному изменению диоптрической силы глаза. Понимание биомеханики хрусталика должно помочь в разработке современных

Люксфен®
Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов[1]
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса[2,3,4]
- Дополнительное увлажнение и регенерация клеток поверхности глаза за счет поливинилового спирта[5]
- Кратность применения – 2 раза в сутки[1]

Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. **2.** 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. **3.** 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. **4.** 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. **5.** 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.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

VALEANT BAUSCH+LOMB

Реклама

стратегий лечения [15, 21, 22]. Возможно, в будущем в практику войдут методы лекарственного разрыва химических связей, образование которых приводит к уплотнению хрусталика, лазерного размягчения хрусталика, замены вещества хрусталика на биосовместимый полимерный материал.

Биомеханика решетчатой пластинки

Механизмы повреждения ДЗН и решетчатой пластинки (РП) пока недостаточно изучены. ДЗН зачастую рассматривается как «слабое место» заднего полюса глаза, что объясняется преимущественно разреженностью соединительной ткани в этой зоне по сравнению со склерой. Решетчатая пластинка обеспечивает структурную поддержку аксонов ганглиозных клеток. Не исключено, что недостаточная поддержка самой решетчатой пластинки становится триггером тех изменений, которые провоцируют повреждение их аксонов. Исследования методом моделирования свидетельствуют о том, что биомеханические свойства решетчатой пластинки и склеры тесно связаны. Они образуют единую систему, в которой чувствительность решетчатой пластинки к повышению ВГД зависит от комплексных взаимодействий анатомических и механических характеристик [46].

Благодаря появлению когерентной томографии в последние годы в изучении структуры и биомеханики решетчатой пластинки был достигнут существенный прогресс. Этот метод обеспечивает визуализацию глубоких слоев ДЗН, включая саму решетчатую пластинку [49]. Технология и методы ОКТ претерпели ряд усовершенствований, благодаря которым стала возможной морфометрия решетчатой пластинки. Адаптивная оптика, системы с перестраиваемой длиной волны, увеличение длины волны и технологии увеличения глубины изображения и компенсации изображения [36] – все это помогает подробно охарактеризовать решетчатую пластинку. В последние годы удалось добиться существенных успехов в визуализации и изучении микроструктуры решетчатой пластинки в условиях *in vivo* посредством ОКТ, сканирующей лазерной офтальмоскопии или комбинации этих методов [50].

Внедрение этих методик для оценки структуры и биомеханики решетчатой пластинки является весьма многообещающим в плане возможности получить специфические данные, которые затем могут быть экстраполированы на клиническую практику и использованы для изучения механизмов развития глаукомной оптической нейропатии. Экспериментальные методики и модели, в свою очередь, призваны определить, насколько у конкретного индивидуума задний полюс глаза и решетчатая пластинка имеют сильную или слабую структуру, а также что с ними произойдет на фоне ряда воздействий.

Заключение

Развитие биомеханических исследований ускоряет внедрение их результатов в клиническую практику. Изучение возможностей внедрения данных о биомеханике глаза в практическую офтальмологию, будь то рефракционная хирургия, лечение глаукомы, устранение блока угла передней камеры, хирургия катаракты или коррекция пресбиопии, сделают более тесным взаимодействие клиники с фундаментальными исследованиями и биомедицинской инженерией. Взаимодействие между этими разными, но связанными между собой дисциплинами позволит закрыть брешь между фундаментальными знаниями по биомеханике глаза и их практическим приложением. Растущий интерес к этой относительно новой сфере исследований будет стимулировать ученых и клиницистов к объединению усилий для дальнейшего развития этой дисциплины и в конечном итоге улучшения качества жизни пациентов.

Литература

1. Аветисов С.Э. Современные аспекты коррекции рефракционных нарушений // Вестник офтальмологии. 2004. Т. 120. № 1. С. 19.

2. Аветисов С.Э. Современные подходы к коррекции рефракционных нарушений // Вестник офтальмологии. 2006. Т. № 1. С. 3.

3. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению // Вестник офтальмологии. 2010. Т. 126. № 6. С. 3–7.

4. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Возрастные изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза // Глаукома. 2013. № 3. С. 10–15.

5. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. 2008. Т. 124. № 5. С. 14–16.

6. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2009. Т. 29. № 4. С. 30–33.

7. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. К вопросу о нормальных значениях биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза // Глаукома. 2012. № 3. С. 5–11.

8. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Петров С.Ю., Антонов А.А. Значение фактора резистентности роговицы в трактовке результатов тонометрии // Глаукома. 2012. № 1. С. 12–15.

9. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Лихванцева В.Г. Фотодинамическая терапия: перспективы применения в офтальмологии // Вестник офтальмологии. 2005. Т. 121. № 5. С. 3–6.

10. Аветисов С.Э., Воронин Г.В. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы после эксимерлазерной фотоабляции // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001. № 3. С. 83.

11. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины // Вестник офтальмологии. 2008. Т. 124. № 3. С. 3.–5.

12. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе // Вестник офтальмологии. 2008. Т. 124. № 3. С. 6–9.

13. Аветисов С.Э., Казарян Э.Э., Мамиконян В.Р., Шелудченко В.М., Литвак И.И., Богачев К.А. и др. Результаты комплексной оценки аккомодативной астенопии при работе с видеомониторами различной конструкции // Вестник офтальмологии. 2004. Т. 120. № 3. С. 38.

14. Аветисов С.Э., Липатов Д.В. Функциональные результаты различных методов коррекции афакии // Вестник офтальмологии. 2000. Т. 116. № 4. С. 12–15.

15. Аветисов С.Э., Липатов Д.В., Федоров А.А. Морфологические изменения при несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика // Вестник офтальмологии. 2002. Т. 118. № 4. С. 22–23.

16. Аветисов С.Э., Лихванцева В.Г., Сафонова Т.Н., Харлап С.И., Маркосян А.Г., Насникова И.Ю. Ультразвуковой пространственный клинический анализ орбитальной части слезной железы в норме // Вестник офтальмологии. 2006. Т. 122. № 6. С. 14–16.

17. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р. Кераторефракционная хирургия. М.: Полигран, 1993. 120 с.

18. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Завалишин Н.Н., Ненюков А.К. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы и прилегающих участков склеры // Офтальмологический журнал. 1988. № 4. С. 233–237.
19. Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Аветисов К.С. Возможное влияние толщины роговицы на показатель внутриглазного давления // Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры: Сб. науч. ст. РАМН, ММА им. Сеченова, НИИ глазных болезней. 2007. С. 240–242.
20. Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Антонов А.А., Аветисов К.С. Влияние центральной толщины роговицы на результаты тонометрии (обзор литературы) // Вестник офтальмологии. 2008. Т. 124. № 5. С. 1–7.
21. Аветисов С.Э., Полунин Г.С., Шеремет Н.Л., Макаров И.А., Федоров А.А., Карпова О.Е. и др. Поиск шапероноподобных антикатаракталь ных препаратов-антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение 4. Изучение воздействия смеси дитетрапептидов на «пролонгированной» модели УФ-индуцированной катаракты у крыс // Вестник офтальмологии. 2008. Т. 124. № 2. С. 12–16.
22. Аветисов С.Э., Полунин Г.С., Шеремет Н.Л., Муранов К.О., Макаров И.А., Федоров А.А. и др. Поиск шапероноподобных антикатаракталь ных препаратов-антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение 3. Изучение воздействия смеси дитетрапептидов на «пролонгированной» модели УФ-индуцированной катаракты у крыс // Вестник офтальмологии. 2008. Т. 124. № 2. С. 8–12.
23. Аветисов С.Э., Харлап С.И. Ультразвуковой пространственный анализ состояния глаза и орбиты // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1. № 1. С. 10–16.
24. Акопян А.И., Еричев В.П., Иомдина Е.Н. Ценность биомеханических параметров глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии // Глаукома. 2008. № 1. С. 9–14.
25. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М., А.И. А. Вязкоэластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2007. Т. № 1. С. 62–65.
26. Еремина М.В., Еричев В.П., Якубова Л.В. Влияние центральной толщины роговицы на уровень внутриглазного давления в норме и при глаукоме // Глаукома. 2006. № 4. С. 78–83.
27. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В., Арефьев Ю.А. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязко-эластических свойств роговицы в здоровых глазах // Глаукома. 2007. № 1. С. 11–15.
28. Avetisov S.E., Novikov I.A., Bubnova I.A., Antonov A.A., Siplivyi V.I. Determination of corneal elasticity coefficient using the ORA database // Journal of Refractive Surgery. 2010. Vol. 26. № 7. P. 520–524.
29. Belaidi A., Pierscionek B.K. Modeling internal stress distributions in the human lens: can opponent theories coexist? // J Vis. 2007. Vol. 7. № 11. P. 11–12.
30. Boland M.V., Quigley H.A. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application // J Glaucoma. 2007. Vol. 16. № 4. P. 406–418.
31. Coudrillier B., Tian J., Alexander S., Myers K.M., Quigley H.A., Nguyen T.D. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012. Vol. 53. № 4. P. 1714–1728.
32. Dawson D.G., Randleman J.B., Grossniklaus H.E., O'Brien T.P., Dubovy S.R., Schmack I., et al. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology // Ophthalmology. 2008. Vol. 115. № 12. P. 2181–2191.
33. Dupps W.J., Jr., Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy // J Refract Surg. 2001. Vol. 17. № 6. P. 658–669.
34. Ebneter A., Wagels B., Zinkernagel M.S. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls // Eye (Lond). 2009. Vol. 23. № 3. P. 606–611.
35. Erpelding T.N., Hollman K.W., O'Donnell M. Mapping age-related elasticity changes in porcine lenses using bubble-based acoustic radiation force // Exp Eye Res. 2007. Vol. 84. № 2. P. 332–341.
36. Foin N., Mari J.M., Nijjer S., Sen S., Petraco R., Ghione M. et al. Intracoronary imaging using attenuation-compensated optical coherence tomography allows better visualisation of coronary artery diseases // Cardiovasc Revasc Med. 2013. Vol. 14. № 3. P. 139–143.
37. Greenleaf J.F., Fatemi M., Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues // Annu Rev Biomed Eng. 2003. Vol. 5. P. 57–78.
38. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M., Cohn R.D., Loeys B.L., Cooper T.K., et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome // Science. 2006. Vol. 312. № 5770. P. 117–121.
39. Hollman K.W., O'Donnell M., Erpelding T.N. Mapping elasticity in human lenses using bubble-based acoustic radiation force // Exp Eye Res. 2007. Vol. 85. № 6. P. 890–893.
40. Kirwan C., O'Malley D., O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer // Ophthalmologica. 2008. Vol. 222. № 5. P. 334–337.
41. Kling S., Marcos S. Contributing factors to corneal deformation in air puff measurements // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. Vol. 54. № 7. P. 5078–5085.
42. Meek K.M., Newton R.H. Organization of collagen fibrils in the corneal stroma in relation to mechanical properties and surgical practice // J Refract Surg. 1999. Vol. 15. № 6. P. 695–699.
43. Ostrin L.A., Glasser A. Edinger-Westphal and pharmacologically stimulated accommodative refractive changes and lens and ciliary process movements in rhesus monkeys // Exp Eye Res. 2007. Vol. 84. № 2. P. 302–313.
44. Pau H., Kranz J. The increasing sclerosis of the human lens with age and its relevance to accommodation and presbyopia // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1991. Vol. 229. № 3. P. 294–296.
45. Quigley H.A., Addicks E.M. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage // Arch Ophthalmol. 1981. Vol. 99. № 1. P. 137–143.
46. Roberts M.D., Liang Y., Sigal I.A., Grimm J., Reynaud J., Bellezza A. et al. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010. Vol. 51. № 1. P. 295–307.
47. Roy A.S., Dupps W.J., Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011. Vol. 52. № 12. P. 9174–9187.
48. Scarcelli G., Kling S., Quijano E., Pineda R., Marcos S., Yun S.H. Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. Vol. 54. № 2. P. 1418–1425.
49. Sigal I.A., Wang B., Strouthidis N.G., Akagi T., Girard M.J. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa // Br J Ophthalmol. 2014. Vol. 98 Suppl 2. №. P. 34–39.
50. Sredar N., Ivers K.M., Queener H.M., Zouridakis G., Porter J. 3D modeling to characterize lamina cribrosa surface and pore geometries using in vivo images from normal and glaucomatous eyes // Biomed Opt Express. 2013. Vol. 4. № 7. P. 1153–1165.
51. Wong A.A., Brown R.E. A neurobehavioral analysis of the prevention of visual impairment in the DBA/2J mouse model of glaucoma // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012. Vol. 53. № 9. P. 5956–5966.

Для корреспонденции:
sp465@pochta.ru С.Ю. Петров

XII Международный конгресс Российского глаукомного общества «Глаукома: теории, тенденции, технологии»

5 и 6 декабря 2014 г. в Москве состоялся ежегодный XII Международный конгресс РГО «Глаукома: теории, тенденции, технологии», прошедший под эгидой Российского глаукомного общества и глаукомных сообществ стран СНГ, Ассоциации врачей-офтальмологов России, Главного военно-медицинского управления МО РФ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и Медицинского учебно-научного клинического центра им. П.В. Мандрыка МО РФ. Традиционно конгресс привлекает внимание большого количества офтальмологов из всех регионов России. В работе форума приняли участие свыше 1270 человек из более чем 20 стран мира, что позволяет отнести его к наиболее представительным мероприятиям в жизни офтальмологического сообщества России.

В открытии конгресса приняли участие ведущие офтальмологи и ученые России, СНГ и Европы, в т. ч. главный офтальмолог Минздрава России профессор В.В. Нероев, академики РАН С.Э. Аветисов, А.Ф. Бровкина, Л.К. Мошетова, член-корреспондент РАН В.Б. Симоненко, главный офтальмолог Минобороны России профессор Э.В. Бойко, президент и вице-президент Европейского глаукомного общества профессор К. Траверсо (Италия) и профессор А. Тулонен (Финляндия), главный офтальмолог Республики Казахстан профессор Т.К. Ботабекова, главный офтальмолог Республики Беларусь Т.А. Имшенецкая и многие другие.

В рамках церемонии открытия конгресса президент РГО профессор Е.А. Егоров вручил памятную серебряную медаль «Академик А.П. Нестеров» за заслуги в области изучения глаукомы профессору Ю.С. Астахову (Санкт-Петербург) и семье профессора В.В. Жарова (Ижевск).

Программа конгресса 2014 г. включала 29 тематических симпозиумов и семинаров и 122 научных доклада, а также специальные заседания Экспертного совета по проблемам глаукомы и группы «Научный авангард». В рамках отдельных заседаний были обсуждены новые возможности диагностики, терапевтического и хирургического лечения глаукомы, проблемы совершенствования диспансеризации, нейропротекции в офтальмологии, профилак-

А. Тулонен (Финляндия) – вице-президент Европейского глаукомного общества

Е.А. Егоров – президент РГО

К. Траверсо (Италия) – президент Европейского глаукомного общества

тики осложнений, терапии вторичной глаукомы, динамического наблюдения, вопросы офтальмогенетики, правовые аспекты работы офтальмолога и др.

Особое внимание традиционно уделялось фундаментальным вопросам глаукомы: факторам риска развития и прогрессирования заболевания, этиопатогенеза, патоморфологии глаукомного процесса, роли биомеханических факторов, вопросам коморбидности. Вызвали интерес доклады, посвященные проблемам синдрома «сухого глаза», современным аспектам антибактериального сопровождения, адресной доставке лекарственных препаратов в контексте медикаментозного и оперативного лечения глаукомы.

Отдельно следует упомянуть секции хирургического профиля, где из года в год возникают наиболее оживленные дискуссии и обмен мнениями и личным опытом. В этом году «мозговому штурму» подверглись проблемы дренажной хирургии, рефрактерной глаукомы, неоваскулярной глаукомы. Обсуждались аспекты стратегии лечения при сочетании глаукомы и катаракты.

В дискуссии после докладов приняли активное участие ведущие офтальмологи России. А по окончании мероприятия была проведена традиционная лотерея, в результате которой счастливыми обладателями подарков стали 6 участников конгресса.

XII Международный конгресс РГО, венчавший календарный год, в очередной раз стал событием в офтальмологическом мире. Признанием успешности мероприятия стала его оценка со стороны Европейского глаукомного общества и Всемирной глаукомной ассоциации, которые поставили конгресс на второе место по посещаемости и научному потенциалу в Европе по итогам года.

Отчет о XXI Экспертном совете по глаукоме

Очередной XXI Экспертный совет по глаукоме состоялся в Москве 6 декабря 2014 г. в рамках ежегодного конгресса Российского глаукомного общества. Круг обсуждавшихся на нем вопросов был весьма широк, а оживленная дискуссия вышла далеко за рамки проблемы только глаукомы.

В организационной части заседания президент РГО профессор Е.А. Егоров представил отчет о работе общества в 2014 г., включавшей проведение крупных научных форумов, активную издательскую и образовательную деятельность, обозначил перспективы на 2015 г., уделив особое внимание подготовке к Съезду офтальмологов России и Всемирному глаукомному конгрессу.

Научная программа совета открылась докладом профессора Л.П. Догадовой (ВГМУ, Владивосток) «Социально-экономические аспекты лечения глаукомы», в котором был отмечен междисциплинарный характер проблемы, затронуты экономические вопросы обеспечения лекарственными препаратами в условиях реформирования здравоохранения, необходимость использования в повседневной практике критерия «цена – качество – эффективность».

В докладе профессора Е.А. Егорова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва) были представлены подходы к терапии глаукомы в зависимости от профиля пациента. Актуальность такого селективного подхода обусловлена различием пациентов по возрасту, анамнезу, наличию сопутствующей патологии, переносимости препаратов и, наконец, многообразием видов глаукомы.

Продолжением темы послужил доклад профессора В.П. Еричева (НИИ ГБ РАМН, Москва) «Бесконсервантная гипотензивная терапия глаукомы». Указаны дозо- и времязависимые токсические эффекты консервантов, механизмы их воздействия на поверхность глаза, пути уменьшения их негативного влияния (использование фиксированных комбинаций, новые поколения консервантов, препараты без консервантов, ранний переход к хирургическому лечению).

В сообщении профессора А.В. Куроедова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва) была поднята проблема оценки гипотензивного эффекта дженерических препаратов в лечении глаукомы, показана сопоставимая гипотензивная эффективность разных препаратов – дженериков латанопроста в течение 2-месячного периода инстилляций. Состав всех препаратов соответствовал заявленному в инструкции и был аналогичен оригинальному. Обзор результатов клинических исследований еще одного дженерика латанопроста – препарата Ксалатамакс стал темой доклада к.м.н. С.Ю. Петрова (НИИ ГБ РАМН, Москва).

Современные стратегии и ближайшие перспективы нейропротекторной терапии глаукомы осветил доцент А.Ю. Брежнев (КГМУ, Курск). Несмотря на популярность тематики, количество публикаций о нейропротекции с позиций доказательной медицины невелико. Представлены результаты Всероссийского скринингового исследования применения препарата Ретиналамин у пациентов с ПОУГ, подтвердившие его эффективность на всех стадиях глаукомного процесса. О возможностях терапии глаукомы фиксированными комбинациями в клинической практике шла речь в докладе профессора А.А. Рябцевой (МОНИКИ, Москва). Пациенты на монотерапии могут не всегда достигать целевых значений ВГД, в связи с чем использование фиксированных комбинаций приобретает существенное значение. Были даны характеристики фиксированных комбинаций биматопрост+тимолол и бримонидин+тимолол.

Важным событием конгресса РГО стал визит ведущих европейских офтальмологов, среди которых были действующий президент Европейского глаукомного общества профессор К. Траверсо (Италия) и вице-президент профессор А. Тулонен (Финляндия). На заседании Экспертного совета они обсудили нюансы структуры и деятельности Европейского глаукомного общества и поделились своим видением интеграции российской глаукоматологии в мировое научное сообщество.

На заседании Экспертного совета был представлен список номинантов на получение ежегодного гранта Российского глаукомного общества за 2014 г. в категориях «Фундаментальные исследования и патогенез глаукомы», «Клиническая диагностика и динамическое наблюдение пациентов с глаукомой», «Медикаментозное, лазерное и хирургическое лечение пациентов с глаукомой». Победители будут определены по результатам голосования членов ЭС и объявлены на традиционной «Школе офтальмолога» в марте 2015 г.

Уважаемые читатели.

В № 4 2014 г. на стр. 202 размещен некорректный вариант рисунка 3. Здесь приведен правильный вариант.

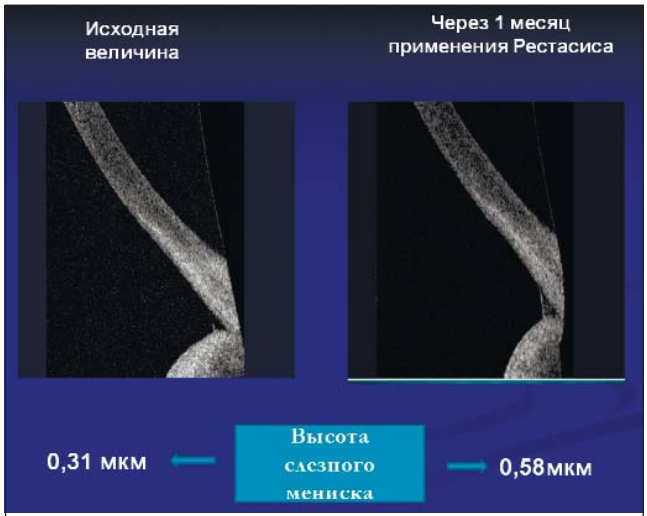


Рис. 3. Высота нижнего слезного мениска

Самые полезные конференции по офтальмологии с марта по июнь 2015 года!

(полный список доступен на сайте *АйНьюс.рф/EyeNews.ru* в разделе «Конференции»)

3-й Международный симпозиум «Москва Премиум»
(1 марта, Москва, Россия).
Подробности на *http://moscow-premium.ru/news/03.2013/moskva-premium-2014.html.*

Ежегодное заседание общества офтальмологов Саудовской Аравии (2–5 марта, Riyadh, Саудовская Аравия).
Подробности на *http://www.saudi-ophthalmology.org*.

Ophthalmic Statistics Group (OSG)
(3 марта, London, Великобритания).
Подробности на *http://www.brcophthalmology.org/ACTIVE/OphthalmicStatisticsGroup.aspx.*

Специализированная Сибирская выставка оптики
(3–5 марта, Красноярск, Россия).
Подробности на *http://www.krasfair.ru/events/optics*.

X Meeting of the Spanish Society of Glaucoma
(5–6 марта, Madrid, Испания).
Подробности на *http://sociedadglaucoma.com*.

67th Annual Wills Eye Conference
(5–7 марта, Philadelphia, США).
Подробности на *https://www.willsconference.org*.

XIV Guatemala National Ophthalmology Congress & VII Central America & Caribbean Glaucoma Congress
(5–7 марта, Antigua, Гватемала).
Подробности на *http://oftalmologosdeguatemala.org*.

International Bonn Glaucoma Symposium
(7 марта, Bonn, Германия).
Подробности на *http://www.glaucoma-bonn.de*.

Научная конференция офтальмологов с международным участием «Офтальмология. Итоги и перспективы», посвященная 50-летнему юбилею кафедры глазных болезней медицинского института РУДН
(дата уточняется, Москва, Россия).
Подробности на *http://web-local.rudn.ru/web-local/kaf/rj/index.php?id=20*.

47th OOG Meeting
(12–14 марта, Москва, Россия).
Подробности на *http://www.oog.eu.com*.

Международная «Неделя борьбы с глаукомой»
(8–14 марта, во всем мире).
Подробности на www.wgweek.net. Подробности о проведении в нашей стране будут опубликованы на *www.EyeNews.ru*. *

45th National Congress of the Ophthalmological Society of South Africa
(12–15 марта, Durban, ЮАР).
Подробности на *http://www.ossa2015.co.za.* На краю Земли!

XIV Всероссийская школа офтальмолога (ВШО)
(13–15 марта, Московская обл., п. Снегири).
Подробности и информационная поддержка только официальных веб-сайтов *www.EyeNews.ru* или *www.GlaucomaNews.ru* *

«Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации»
(16–17 марта, Уфа, Россия).
Подробности на *http://www.fru.ru*.

32nd Annual Current Concepts in Ophthalmology
(16–20 марта, Baltimore, США).
Подробности на *http://www.healio.com/ophthalmology/meeting*.

X Международная (XIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция
(19 марта, Москва, Россия).
Подробности на *http://pirogovka.rsmu.ru*. *

7th Ocular Diseases Drug Discovery Conference
(19–20 марта, San-Diego, США).
Подробности на *https://www.gtcbio.com/conferences/ocular-diseases-drug-discovery-overview*.

XI научно-практическая конференция «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2015»
(19–20 марта, Москва, Россия).
Подробности на *www.mntk.ru*.

V Colombia-Ecuador Anterior Segment Congress and III Ecuador-Peru Glaucoma Congress
(19–21 марта, Cuenca, Эквадор).
Подробности на *http://paao.org*.

2nd Latin American Orbti and Oncology Course
(20–21 марта, Bogota, Колумбия).
Подробности на *http://www.inocolombia.co*.

Болгарское глаукомное общество
(20–21 марта, Sofia, Болгария).
Подробности на *www.worldglaucoma.org*.

Ежегодное заседание Американской ассоциации педиатрической офтальмологии
(25–29 марта, New Orleans, США).
Подробности на
http://www.aapos.org/meeting/2015_annual_meeting.

Ежегодное заседание Общества офтальмологов Нидерландов
(26–27 марта, Groningen, Нидерланды).
Подробности на *http://www.congresdienst.nl*.

VI **конгресс по обмену мнениями в офтальмологии («за» и «против»)**
(26–29 марта, Sorrento, Италия).
Подробности на
http://www.comtecmed.com/cophy/2015/welcome.aspx.

III Поволжская молодежная научно-практическая офтальмологическая конференция «ОКО-2015»
(27 марта, Уфа, Россия).
Подробности на *http://vk.com/oko_2015*.

«Прикамские зори»
(27 марта, Пермь, Россия).
Подробности на *www.EyeNEws.ru*.

International Retinal Imaging Symposium 2015 (IRIS III)
(28 марта, Los Angeles, США).
Подробности на
http://www.cme.ucla.edu/courses/event-description?registration_id=93143.

Master Class Ophthalmic Oncology Conference
(28–29 марта, Mumbai, Индия).
Подробности на *http://www.mehi.training*.

APAO Congress
(1–4 апреля, Guangzhou, Китай).
Подробности на *http://2015.apaophth.org*.

XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (6–10 апреля, Москва, Россия).
Подробности на *www.medlife.ru*.

66th Annual Conference of Delhi Ophthalmological Society
(10–12 апреля, New Dehli, Индия).
Подробности на
http://www.dosonline.org/annual-conference.aspx.

1st San Raffaele OCT Forum
(11 апреля, Milan, Италия).
Подробности на
https://www.etouches.com/ehome/106249/ 236422.

World Cornea Congress
(15–17 апреля, San-Diego, США).
Подробности на *http://corneacongress.org*.

AAO Mid-Year Forum
(15–18 апреля, Washington D.C., США).
Подробности на
http://www.aao.org/meetings/myf/future_meetings.cfm.

4th Annual Ophthalmology Innovation Summit
(16 апреля, San-Diego, США).
Подробности на
http://www.cvent.com/events/4th-annual-ophthalmology-innovation-summit-ascrs-april-16-2015/event-summary-43be1b40f31f4d989370225b9dc8d6a2.aspx.

JOS Annual Meeting 2015
(16–19 апреля, Sapporo, Япония).
Подробности на
http://www.congre.co.jp/jos2013/english/index.html.

Научно-практическая конференция «Новые технологии в офтальмологии»
(17–18 апреля, Казань, Россия). Подробности на *www.rkob.ru* или *www.EyeNews.ru*.*

ASCRS 2015 (17–21 апреля, San-Diego, США).
Подробности на *www.ascrs.org*.

Leuven Retina Meeting – LRM 2015
(23–25 апреля, Leuven, Бельгия).
Подробности на *http://www.leuvenretinameeting.eu*.

«Современные принципы диагностики и лечения глаукомы»
(24 апреля, Астрахань, Россия).
Подробности на *www.EyeNews.ru*.

Canadian Glaucoma Society: First Annual Canadian Glaucoma Meeting
(24–26 апреля, Niagara-on-the-Lake, Канада).
Подробности на *http://cgs-scg.org/upcoming-events*.

10th Hamburg Glaucoma day (25 апреля, Humburg, Германия).
Подробности на *http://HH-Glaukom.congresse.de*.

VII Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии
(27–29 апреля, Екатеринбург, Россия).
Подробности на *www.eyeclinic.ru*.

XX Congress of the Latin American Council of Strabismus – CLADE
(29 апреля – 2 мая, Punta Cana, Доминиканская Республика).
Подробности на *http://www.clade2015rd.com*.

Ежегодная конференция исследователей органа зрения – ARVO
(3–7 мая, Denver, США) – вероятно, вторая по объему представленных знаний в мире конференция после ежегодного заседания Американской академии офтальмологии.
Подробности на *www.arvo.org*.

Конгресс общества офтальмологов Франции
(9–12 мая, Paris, Франция).
Подробности на *http://www.sfo.asso.fr*. О-ля-ля!

XXII заседание Экспертного совета по проблемам глаукомы России и стран СНГ
(дата уточняется, Москва, Россия).
Подробности на *www.RussianGlaucomaSociety.com www.GlaucomaNews.ru www.EyeNews.ru.**

Бразильское глаукомное общество
(14–15 мая, Goiania, Бразилия). Подробности на *http://www.sbglaucoma.com.br/simposio2015*.

Португальское общество глаукоматологов
(15–16 мая, Lisboa, Португалия).
Подробности на *http://www.sibag.org*.

Сербское глаукомное общество
(15–17 мая, Kopaonik, Сербия).
Подробности на *http://www.uglaukomatologa.rs*.

International workshop on granulomatous uveitis and ocular Behchets desease and the Asia-Pasific intraocular inflammation study group meeting
(15–17 мая, Cebu, Филиппины).
Подробности на *http://uveitisworkshops2015*.com.

Конгресс общества офтальмологов Италии
(15–18 мая, Milan, Италия).
Подробности на *http://www.congressisoi.com/informazioni_generali_eng.php?id_congresso=10&sottoarea=1*.

XX Международный конгресс общества фармакоэкономистов (16–20 мая, Philadelphia, США).
Подробности на *www.ispor.org*.

Конгресс Британского Королевского общества офтальмологов (20–22 мая, Liverpool, Великобритания).
Подробности на *www.rcophth.ac.uk*.

Научно-практическая конференция «Новые технологии диагностики и лечения заболевания органа зрения в Дальневосточном регионе»
(21 мая, Хабаровск, Россия).
Подробности на *www.khvmntk.ru*.

«Восток – Запад 2015» (21–22 мая, Уфа, Россия).
Подробности на *www.ufaeyeinstitute.ru*.

«Филатовские чтения» (21–22 мая, Одесса, Украина).
Подробности на *www.tou.org.ua*.

International Congress of Femtosecond Laser Eye Surgeries
(21–22 мая, Cairo, Египет).
Подробности на *http://www.femto-eg2015.org*.

Международная научно-практическая конференция «Современные достижения офтальмологии», посвященная 25-летию Тамбовского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (22 мая, Тамбов, Россия).
Подробности на *www.mntk.ru*.

SNEC 25th Anniversary International Meeting
(22–24 мая, Singapore, Сингапур).
Подробности на *http://www.snec25.com*.

Заседание Российского общества катарактальных и рефракционных хирургов – RSCRS
(24 мая, Санкт-Петербург, Россия).
Подробности на *http://eyeworld.ru*.

III междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи
(25–27 мая, Москва, Россия).
Подробности на *http://www.headneckfdr.ru*.

XXI Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи» (25–29 мая, Санкт-Петербург)
Подробности на *www.ocwn.org www.eyenews.ru.**

International Congress Recent Concepts in Glaucoma
(27–29 мая, Mahhad, Иран).
Подробности на *http://irso.org*.

Medical treatment for ocular disease
(28–31 мая, Helsinki, Финляндия). Подробности на *http://www.ecvoconference.org/welcome.html*.

Южно-Африканское глаукомное общество (29–31 мая, Kwazulu Natal, ЮАР). Подробности на *http://www.sags.co.za*.

8th Brazilian Congress of Cataract and Refractive Surgery 2015 (BRASCRS 2015)
(3–6 июня, Costa do Sauípe, Бразилия).
Подробности на *http://www.brascrs2015.com.br*.

Skills in retinal imaging, diagnosis and therapy
(4 июня, London, Великобритания).
Подробности на *http://www.rcophth.ac.uk*.

World Glaucoma Congress (WGC-2015)
(6–9 июня, Hong Kong, Китай).
Подробности на *www.worldglaucoma.org*.

SOE 2015 (6–9 июня, Vienna, Австрия).
Подробности на *http://soe2015.org*.

Конгресс общества офтальмологов Германии
(11–13 июня, Leipzig, Германия).
Подробности на *http://www.doc2015.de*.

Primary Care Ophthalmology (15 июня, London, Великобритания).
Подробности на *http://www.rcophth.ac.uk*.

Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии»
(16 июня, Москва, Россия). Подробности на *www.mntk.ru*

Конгресс Международного общества офтальмоонкологов
(16–19 июня, Paris, Франция).
Подробности на *http://www.isoo.org/futuremeetings*.

X съезд офтальмологов России (17–19 июня, Москва, Россия). Подробности на *www.oor.ru*.

VIII заседание группы молодых ученых-исследователей по проблемам глаукомы «Научный авангард» под эгидой Российского глаукомного общества
(18–19 июня, Москва, Россия).
Подробности на *www.EyeNews.CLUB.**

Канадское офтальмологическое общество
(18–21 июня, Victoria, Канада).
Подробности на *www.cos-sco.ca*.

Японское общество катарактальных и рефракционных хирургов (19–21 июня, Tokyo, Япония). Подробности на *http://www.congre.co.jp/jscrs2015*.

EUNOS-2015. 13th Meeting of European Neuro-ophthalmological Society (21–25 июня, Ljubljana, Словения).
Подробности на *https://www.eyefox.com/2592/13th-European-Neuro-Ophthalmology-Society-Meeting.html*.

53rd ISCEV Symposium (23–27 июня, Ljubljana, Словения).
Подробности на *http://iscev2015.org*.

41th Annual meeting EPOS-2015 (European Paediatric Ophthalmological Society (25–27 июня, Санкт-Петербург, Россия). Подробности на *http://www.epos-focus.org*.

IV Central Asia Ophthalmic Conference (25–27 июня, Issyk-Kul, Кыргызстан). Подробности на *www.caco.kg*.

28th Annual Congress of the German Retina Society
(26–27 июня, Gottingen, Германия).
Подробности на *http://www.retinologie.org*.

25th European Association for the Study of Diabetes, Eye Complications Study Group 2015 (EASDEC 2015)
(26–28 июня, Istanbul, Турция).
Подробности на *http://easdec.org/pages*.

MACULART meeting
(28–30 июня, Paris, Франция).
Подробности на *http://www.maculart-meeting.com*.

Полезная информация о мероприятиях под эгидой Ассоциации врачей-офтальмологов доступна на официальном сайте *www.avo-portal.ru.*

*мероприятия при поддержке Российского глаукомного общества
Команда EyeNews (АйНьюс) и GlaucomaNews приветствуют Ваши дополнения к этому списку!
Они будут опубликованы дополнительно в следующем номере бюллетеня!
Обратите внимание, что мы не принимаем к размещению информацию о локальных мероприятиях.
Пишите нам *eye@eyenews.ru.*

ЮБИЛЕЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ МОНИКИ

Конференция офтальмологов, прошедшая 22–23 января 2015 г., приурочена к празднованию 240-летнего юбилея создания медицинского центра на территории, занимаемой сегодня государственным бюджетным учреждением здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Первое упоминание об оказании медицинской помощи на этой территории относится к концу XVIII в. В связи с эпидемией чумы (1770–1773 гг.) специальным указом Екатерины II на 3-й Мещанской улице (ныне улица Щепкина) был организован противочумный карантин – «Карантинные дома» (1772–1773 гг.). На этой базе в 1775 г. также по указу императрицы была создана больница, названная в честь ее учредительницы Екатерининской. Учитывая Высочайший патронаж, ее еще называли Екатерининской Императорской больницей.

«Усмотря, что в числе скитающихся по миру и просящих милостыни в здешнем городе есть престарелые и увечные больные, которые трудами своими кормиться не в состоянии, а также и никому не принадлежащие люди, о коих никто попечения не имеет, заблагорассудили мы по природному нашему человеколюбию учредить под ведомством здешней полиции особую больницу...»

Это была вторая больница в Москве для гражданского населения после Павловской больницы (ныне 4-й Градской), учрежденной в 1763 г. на 25 коек.

Екатерининская больница была предназначена для «чернорабочего класса людей», имела 13 отдельных деревянных зданий, 150 кроватей, богадельню на 100 человек, работный дом для мужчин, инвалидный дом для бывших военнослужащих.

В 1826–1833 гг. была организована очередная больница у Петровских ворот (теперь – 24-я городская больница), куда в 1833 г. были переведены больные из-за ветхости здания Екатерининской больницы и которая в дальнейшем отделилась от Екатерининской и получила название Ново-Екатерининской, а за прежней с 1840 г. осталось название Старо-Екатерининской.

180 лет назад на должность главного врача Старо-Екатерининской больницы заступил Фридрих Иосиф Гааз (1780–1853). Мало кто знает, что этот выдающийся врач и подвижник, известный у нас как Федор Петрович Гааз, был офтальмологом. В 1800 г. он окончил Венский университет и стал глазным врачом. Приехав в Россию по зову сердца, Федор Петрович внес большой вклад в борьбу с эпидемией трахомы, разразившейся в Москве в 1826 г.

«В кадетском училище начались повальные заболевания глаз. У мальчиков распухали веки, жестоко зудели и гноились. Некоторые уже едва видели, у многих был озноб. Ни военные, ни штатские врачи не могли помочь. Кто-то надоумил позвать Федора Петровича. Он больше недели не уходил из училища. Сам промывал глаза, делал примочки, смазывал, ставил компрессы. И подолгу разговаривал с мальчиками и юношами, напуганными угрозой слепоты. Развлекал их, смешил...», – так описывал эти события Лев Копелев в своей книге «Святой доктор Федор Петрович Гааз».

В 1840-х гг. Ф. Гааз усердно благоустраивал Старо-Екатерининскую больницу, здесь появились водопровод, души и модные тогда в Европе серные ванны. После того, как Екатерининскую больницу перевели на Страстной бульвар, деревянные помещения отдали под больницу Бутырской тюрьмы, где при Фридрихе Гаазе, которого называли в народе «святым доктором», выстроили кухню, часовню, комнату для анатомии – всего заведение теперь насчитывало 15 зданий. Доктор Гааз ввел в практику общие обходы больных и взял в штат женщин-сиделок – новшество в отечественной медицине. В 1844 г. Гааз открыл на свои средства отдельную клинику для арестантов, и они были полностью выведены из Старо-Екатерининской больницы.

Ф.П. Гааз (1840–1843)

В 1861 г. в Старо-Екатерининской больнице было создано Мясницкое отделение для больных сифилисом, в 1866 г. – Яузское, в 1876 г. – Басманное, ставшие затем самостоятельными больницами: Мясницкой, Яузской, Басманной, Преображенской, Александровской. В 1871 г. открылось фельдшерско-акушерское училище. В 1909 г. на средства Морозовых построен родильный приют, на средства С.И. Колесова – первое в Москве туберкулезное отделение, в 1908–19012 гг. на пожертвования Крестовниковой, Морозовых, Тимистер, Каверина – терапевтическое, неврологическое, гинекологическое отделения и амбулатория. В Старо-Екатерининской больнице начинали свою деятельность известные московские доктора Г.Л. Грауэрман, Ф.И. Гетье, В.Н. Розанов. Она была клинической базой медицинского факультета Московского университета, где располагались клиники А.Я. Кожевникова, П.А. Герцена, кафедра патологической анатомии и др. Значительная роль в привлечении талантливых ученых в стены больницы и института принадлежит Л.О. Даркшевичу, А.С. Аванесову, А.М. Ремизу, Н.Е. Фоссу, А.П. Музыченко, П.М. Леоненко, А.М. Сазонову, Г.А. Оноприенко.

В начале XX в. бывшая Екатерининская больница для бедных имела название «Американская больница», в 1926–1939 гг. носила имя А.И. Бабухина, а один из ее корпусов в 1933–1937 гг. – имя Д.Д. Плетнева.

Здесь спасали Москву от эпидемий (в результате чего погибла треть персонала), в XIX в. пытались ввести систему обязательного медицинского страхования. Формально лечение в Старо-Екатерининской больнице было бесплатным. Однако уже тогда была сделана попытка организовать обязательное медицинское страхование: каждый столичный чернорабочий должен был платить 70 копеек серебром в год вне зависимости от того, болеет он или нет. Деньги шли на содержание больницы, и сбор постоянно рос, но тем не менее не покрывал все затраты – большая часть средств выделялась из городского бюджета.

В начале XX в. Старо-Екатерининская больница была крупнейшим лечебным учреждением Москвы, где ежегодно стационарное лечение получали до 15 тыс. больных, амбулаторное – 30 тыс. К 1917 г. Старо-Екатерининская больница насчитывала 15 корпусов.

В 1923 г. больница получает институтский статус в связи с преобразованием в МКИ – Московский клинический институт усовершенствования врачей, а в 1930 г., после образования Московской области, изменяет название на МОКИ – Московский областной клинический институт. Главной функцией учреждения стала последипломная подготовка врачей. В 1943 г. устанавливается окончательный статус учреждения – Москов-

ский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) – главное учреждение для Московской области.

В настоящее время ГБУЗ МО МОНИКИ представляет собой уникальный научно-лечебно-учебный комплекс, где работают 101 профессор и доктор наук, 300 кандидатов наук (среди них 4 академика и член-корр. РАМН, 9 заслуженных деятелей науки, 13 лауреатов Государственной премии), а также около 1200 врачей (среди них 8 заслуженных врачей России, 150 с высшей и первой категориями), 600 медицинских сестер. Штатное расписание института включает около 3300 сотрудников.

Фото 1913 г. П.П. Павлова. Общий вид больницы

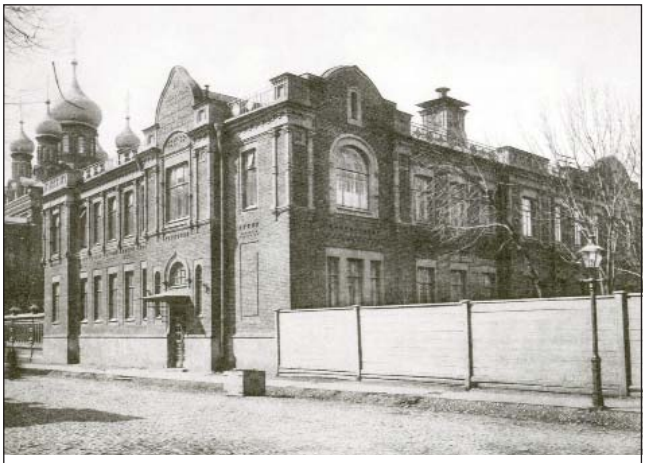


Фото 1913 г. П. П. Павлова. Гинекологический корпус им. А.П. и Е.В. Кавериных. Слева виден храм в честь иконы Богоматери «Всех скорбящих Радость». Вид со стороны 3-й Мещанской улицы

Фото 1913 г. П.П. Павлова. Контора, приемный покой и амбулатория им. Л.И. Тимистера. Построено на средства крупного фабриканта и благотворителя Л.И. Тимистера (1900-е гг., арх. И.А. Иванов-Шиц). Вид от угла Самарской улицы и Орловского переулка

Институт располагает собственным стационаром на 1205 коек (32 клиники), из них хирургического профиля – 58%, терапевтического – 42%, детских – 19%. Кроме того, 2 научных подразделения института находятся на других клинических базах: детское ортопедо-травматологическое отделение – областной детской ортопедо-хирургической больницы (200 коек), детское инфекционное отделение – детской городской больницы № 2 им. Св. Владимира.

Научный профиль ГБУЗ МО МОНИКИ включает следующие основные направления: разработка новых способов специализированного хирургического и терапевтического лечения (включая новые методы иммунокоррекции, лазерной медицины, детоксикации и др.) заболеваний пищеварительной системы, неспецифических заболеваний легких (в том числе профессиональной этиологии), сердечно-сосудистых, эндокринологических, неврологических, дерматологических заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата и лицевого скелета, мочевыделительной системы (включая трансплантацию почек, литотрипсию), заболеваний ЛОР-органов и органов зрения; разработка эффективных методов диагностики (в том числе лучевых, компьютерных, кристаллографических, лазерных и др.), рациональных форм диспансеризации больных. Структура института представлена 42 научными подразделениями, среди них 5 организационно-методического профиля, 17 – хирургического профиля, 10 – терапевтического, 10 – лабораторно-диагностического.

В последние годы на ГБУЗ МО МОНИКИ были возложены функции проблемно-научных центров Минздрава России и Сибирского отделения АМН по научной разработке вопросов иммунологии и хирургии, включая абдоминальную, торакальную, сосудов и эндокринных желез, эндоскопии, лазерной медицины. В настоящее время на ГБУЗ МО МОНИКИ возложены функции организационно-методического центра Российской Федерации по пересадке почек, дерматоонкологии, хирургической эндокринологии, лазерной медицине. ГБУЗ МО МОНИКИ сотрудничает с 41 учреждением России, в том числе с учреждениями АМН и АН Российской Федерации. За последние 5 лет институт участвовал в выполнении 30 государственных, 36 союзных и республиканских научно-исследовательских программ. Сотрудниками института ежегодно публикуется более 900 печатных работ, в том числе 30 монографий, 80 методических рекомендаций, около 100 авторских свидетельств на изобретения. Подготовлено 80 докторов и кандидатов наук.

На базе института с 1976 г. работает специализированный ученый совет по присуждению ученой степени доктора и кандидата медицинских наук по хирургии, травматологии и ортопе-

Фото 1998 г. Greenlynx. Вид с 13-го этажа из окна МОНИКИ. На первом плане – комплекс МОНИКИ

И.В. Зиновьев, 1847–1889 гг.

Профессор Е.А. Хургина, 1947–1950 гг.

Профессор Д.И. Березинская, 1954–1969 гг.

Профессор О.Б Ченцова, 1969–1998 гг.

дии, урологии, на котором за этот период времени успешно защищено около 400 диссертаций соискателями из различных регионов, а также зарубежными специалистами.

ГБУЗ МО МОНИКИ – единственный в стране клинический НИИ, на базе которого впервые создан и успешно работает факультет усовершенствования врачей с 24 кафедрами и курсами, где ежегодно проходят профессиональную переподготовку около 400 врачей и повышают свою квалификацию более 3500 врачей Московской области. Кроме того, ежегодно в клинической ординатуре по 18 специальностям обучается 150 врачей региона, на циклах специализации (по 28 наименованиям) и на рабочих местах проводится обучение 600 врачей Подмосковья.

Первое упоминание о глазной службе в составе Старо-Екатерининской больницы относится к 1869 г. Зарождение самостоятельной офтальмологической помощи в Старо-Екатерининской больнице связано с именем талантливого врача И.В. Зиновьева. В 1869 г. он открыл кабинет офтальмолога. С тех пор вот уже 145 лет в нашем институте оказывается помощь пациентам с заболеваниями глаз. В разные годы здесь трудились многие выдающиеся ученые-офтальмологи: А.Н. Маклаков, В.П. Страхов, Д.С. Каминский, Е.А. Хургина, Д.И. Березинская, О.Б. Ченцова.

Офтальмологическое отделение в современном виде было создано в январе 1942 г. при эвакогоспитале № 5020, образованном на базе МОКИ. Отделение на 35 коек было не только лечебным, но и консультационным для всех других эвакогоспиталей, организованных Московским областным отделом здравоохранения (МООЗ) и подчинявшихся Управлению эвакогоспиталей МООЗ. Возглавил отделение профессор В.П. Страхов, который до этого назначения заведовал кафедрой глазных болезней МОКИ. В 1943–1945 гг. отделением руководил профессор Д.С. Каминский, в 1946 и 1950–1952 – доцент Н.К. Иванов, в 1947–1950 – профессор Е.А. Хургина, в 1952–1953 – С.С. Казарова, в 1954–1969 – профессор Д.И. Березинская, в 1969–1998 – профессор О.Б. Ченцова. С 1999 г. по настоящее время офтальмологическое отделение МОНИКИ возглавляет профессор А.А. Рябцева.

Все эти годы в отделении велась серьезная научная работа: изучались повреждения органа зрения и их профилактика, глаукома, изменения органа зрения при общих заболеваниях, сосудистая патология глаза. В отделении работали известные в России и за рубежом ученые. Профессор Е.А. Хургина исследовала патологию стекловидного тела. Профессор Д.И. Березинская занималась проблемами сетчатки и зрительного нерва. Именно она стала инициатором создания Московского областного научного общества офтальмологов. Профессор Ю.М. Корецкая впервые предложила классификацию афакичной глаукомы, показала роль стекловидного тела в патогенезе вторичной глаукомы после экстракции катаракты. Доктор медицинских наук Л.С. Байтерякова изучала изменения органа зрения при эндокринной патологии, в частности при сахарном диабете, а кандидат медицинских наук Л.А. Усова – при гипотиреозе. Профессор Г.Л. Прокофьева проводила фундаментальные исследования по изучению патогенеза отслойки сетчатки, применению лазеров в офтальмологии. Доктор медицинских наук В.Я. Эскин создал и успешно внедрил электроокулографические исследования органа зрения. Профессор О.Б. Ченцова, руководившая клиникой почти 30 лет, занималась вопросами патогенеза, клиники и лечения туберкулеза, увеитов и другими заболеваниями сетчатки и сосудистого тракта. О.Б. Ченцова, заслуженный деятель науки, член-корреспондент Российской академии медико-технических наук, академик Международной академии информатизации, подготовила целую плеяду учеников, продолживших ее дело. Так, доктор медицинских наук И.И. Калачев разработал новые способы диагностики косоглазия и определения бинокулярного зрения, методику корреляции оперативных вмешательств при косоглазии по данным эхоскопии глаз. Доктор медицинских наук М.П. Гречаный внедрил в клиническую практику методы экстракорпоральной гемокоррекции на основе плазмафереза и его сочетаний с лазерным и ультрафиолетовым облучением крови при лечении тяжелых увеитов и симпатической офтальмии. Профессор А.А. Рябцева впервые выделила комбинированную форму глаукомы, выявила факторы риска ее развития, описала клинические особенности, предложила систему профилактики и лечения. Кроме того, А.А. Рябцева успешно занималась исследованиями реактивного синдрома глаза, в частности послеоперационной гипертензии при экстракции катаракты и методами ее профилактики и лечения. В 2001 г. Алла Алексеевна вместе с группой авторов завоевала золотую медаль Брюссельской выставки «Эврика».

Профессор А.А. Рябцева, с 1999 г.

Доктор медицинских наук, профессор А.А. Рябцева более 15 лет руководит офтальмологическим отделением МОНИКИ. Она также возглавляет офтальмологическую службу Министерства здравоохранения Московской области и Центрального федерального округа Российской Федерации. Под ее руководством успешно развиваются основные направления научных исследований офтальмологического отделения института: методы диагностики и лечения воспалительных и сосудистых заболеваний глаз, профилактика и лечение миопии, лечение повреждений органа зрения, глаукомы, патологии зрительного нерва, патологии органа зрения при диабете, врожденных заболеваний придаточного аппарата глаза, применение физиотерапевтических и лазерных технологий в офтальмологии.

В настоящее время отделение является научно-методическим, диагностическим и лечебным центром по офтальмологии Московской области. В отделении 75 коек, из них 15 детских. В 1980 г. на базе офтальмологического отделения организован областной травматологический центр, где пациентам из Московской области круглосуточно оказывается экстренная помощь. Успешно работает центр лазерной хирургии органа зрения. Организован областной центр по микрохирургии глаза и имплантации ИОЛ, детской офтальмологии, глаукоме, витреоретинальной патологии. В отделении ежегодно проходят лечение 3300–3670 наиболее тяжелых больных. Проводится около 3500 высокотехнологичных операций. Хирургическая активность со-

ставляет 85–96%. В клинике проводятся высокотехнологичные вмешательства с применением новейшего оборудования: малоинвазивная хирургия катаракты, антиглаукомные операции с использованием дренажей, лазерная и витреоретинальная хирургия, применяются органосохраняющие методы лечения злокачественных опухолей органа зрения, интравитреальное введение ЛП и анти-VEGF-терапия. Консультативная работа проводится в 30 клиниках института различного профиля.

Врачи глазной клиники регулярно выезжают в Московскую область для проведения плановых и экстренных консультаций и операций (60–70 выездов в год). Проводятся областные, межрайонные и районные конференции и семинары, в том числе с использованием нового формата с видеосвязью. Оказывается организационно-методическая помощь. Внедряются новые медицинские технологии, разработанные сотрудниками отделения и факультета. В отдаленных районах Подмосковья 9 лет в плановом режиме активно работала выездная лазерная офтальмохирургическая бригада, оказывая ощутимую поддержку существующим стационарным и амбулаторным службам области по обеспечению высокоспециализированной помощи, особенно там, где ее доступность населению во многом зависит от экономических возможностей престарелых малоподвижных пациентов и инвалидов.

Сегодня в клинике работают заслуженный врач Российской Федерации, 2 доктора медицинских наук, 9 кандидатов медицинских наук. За последние годы сотрудниками офтальмологической клиники было получено 38 патентов на изобретения, выпущено 6 монографий, 18 методических рекомендаций и учебных пособий, опубликовано более 1000 научных статей.

К основным результатам научно-практических исследований относятся: новые методы диагностики и лечения воспалительных, сосудистых, дегенеративных, эндокринных, онкологических заболеваний, повреждений органа зрения, глаукомы, заболеваний глаза у детей. Наиболее интересны и востребованы в практике офтальмолога: исследование глазного дна в поляризованном свете и с помощью компьютерного сканирования, туберкулинодиагностика туберкулеза глаз, обменный плазмаферез, плазмаферез с лазерным и ультрафиолетовым облучением крови, новый метод диагностики офтальмохламидиоза, поляризационно-оптическая микроскопия слезы, реконструктивные операции при осложненной афакии, операции на косых мышцах глаза, при блефароптозе, усовершенствованные антиглаукомные, реконструктивные и операции при катаракте, глаукоме, атрофии зрительного нерва с использованием имплантатов. Разработаны методики операции при остром приступе глаукомы, атрофии зрительного нерва, витреальной патологии, новые методики лазерной хирургии. Созданы новые лечебно-диагностические аппараты: аппарат для криокоагуляции КГ-65-20; КГ-195, лазерная терапевтическая установка АЛФ-02, установка для импульсной электроокулографии Э02-02, портативная лазерная установка КЛТ офт-1, стимулятор лазерный СЛСО-01, усовершенствован операционный стол, комплект трепанов для кератопластики, тонографическая насадка.

Научные исследования проводятся в тесном сотрудничестве с подразделениями МОНИКИ: неврологическим, физиотерапевтическим, эндокринологическим, отделением челюстно-лицевой хирургии, лабораторной диагностики, отделением информатики, с Институтом биологии развития РАМН, Институтом текстильной промышленности, РГМУ, УДМ, РУДН и др.

Помимо лечебной и научной деятельности в отделении ведется большая учебно-методическая работа. В 1990 г. при кафедре хирургии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ организован курс офтальмологии, на котором свой профессиональный уровень повышают врачи Московской области, проходят подготовку ординаторы и интерны, выполняют исследования аспиранты.

Помимо этого непрерывное обучение офтальмологов Московской области проводится в рамках существующих общественных профессиональных объединений: научных обществ, ассоциаций, школ, экспертных и координационных советов. Сотрудники клиники бережно сохраняют сложившиеся объединения и активно используют и совершенствуют формы взаимосвязей с офтальмологическими подразделениями области: видеоконференции и консультации, показательные операции и выездные поликлиники и консультации сложных пациентов на местах и др. Так, например, Московское областное научное офтальмологическое общество организовано профессором Д.И.

Коллектив офтальмологического отделения (1975 г.)

Коллектив офтальмологического отделения (1978 г.)

Профессор О.Б. Ченцова (справа) и млад. науч. сотр. А.А. Рябцева изучают результаты электронной тонографии глаза (1978 г.)

Березинской в 1954 г., и по настоящее время под руководством председателя областного научного общества проводится 6–12 заседаний в год, посвященных важнейшим заболеваниям и повреждениям органа зрения; новым методам диагностики, медикаментозного, лазерного и хирургического лечения; заболеваниям глаз у детей; организационно-методическим и экспертным вопросам; состоянию и развитию офтальмологической помощи в Московской области.

Доктор медицинских наук В.Я.Эскин (слева), профессор О.Б. Ченцова и млад. науч. сотр. А.А. Рябцева изучают результаты электроокулографии (1981 г.)

Осмотр пациента. Слева направо: врач-ординатор А.Ю. Баларев, врач-ординатор К.А. Компасов, вед. науч. сотр. Г.Л. Прокофьева, ассистент Л.А. Усова (1987 г.)

Коллектив офтальмологического отделения (1990 г.).
Сидят (слева направо): ассистент Л.А. Усова, доцент Л.Н. Харченко, ст. науч. сотр. Г.Л. Прокофьева, профессор О.Б.Ченцова, врач В.А. Кокорев; стоят (слева направо): врач Л.О. Назарова, врач А.Ю. Баларев, д-р мед. наук И.И. Калачев, ст. науч. сотр. А.А. Рябцева, врач П.В. Хегай

В 2015 г. Старо-Екатерининской больнице, ныне МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского – ведущему медицинскому учреждению Московской области с населением более 7 млн человек – исполняется 240 лет. Оглядываясь на пройденный путь, мы открыто принимаем вызов нового времени, потому что в своей работе стремимся следовать наказу нашего великого предшественника Федора Петровича Гааза: «Спешите делать добро!».

Руководитель офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премии губернатора Московской области, главный офтальмолог МЗ Московской области и Центрального федерального округа РФ, доктор медицинских наук, профессор А.А. Рябцева

Оперирует канд. мед. наук С.Г. Сергушев (2011 г.)

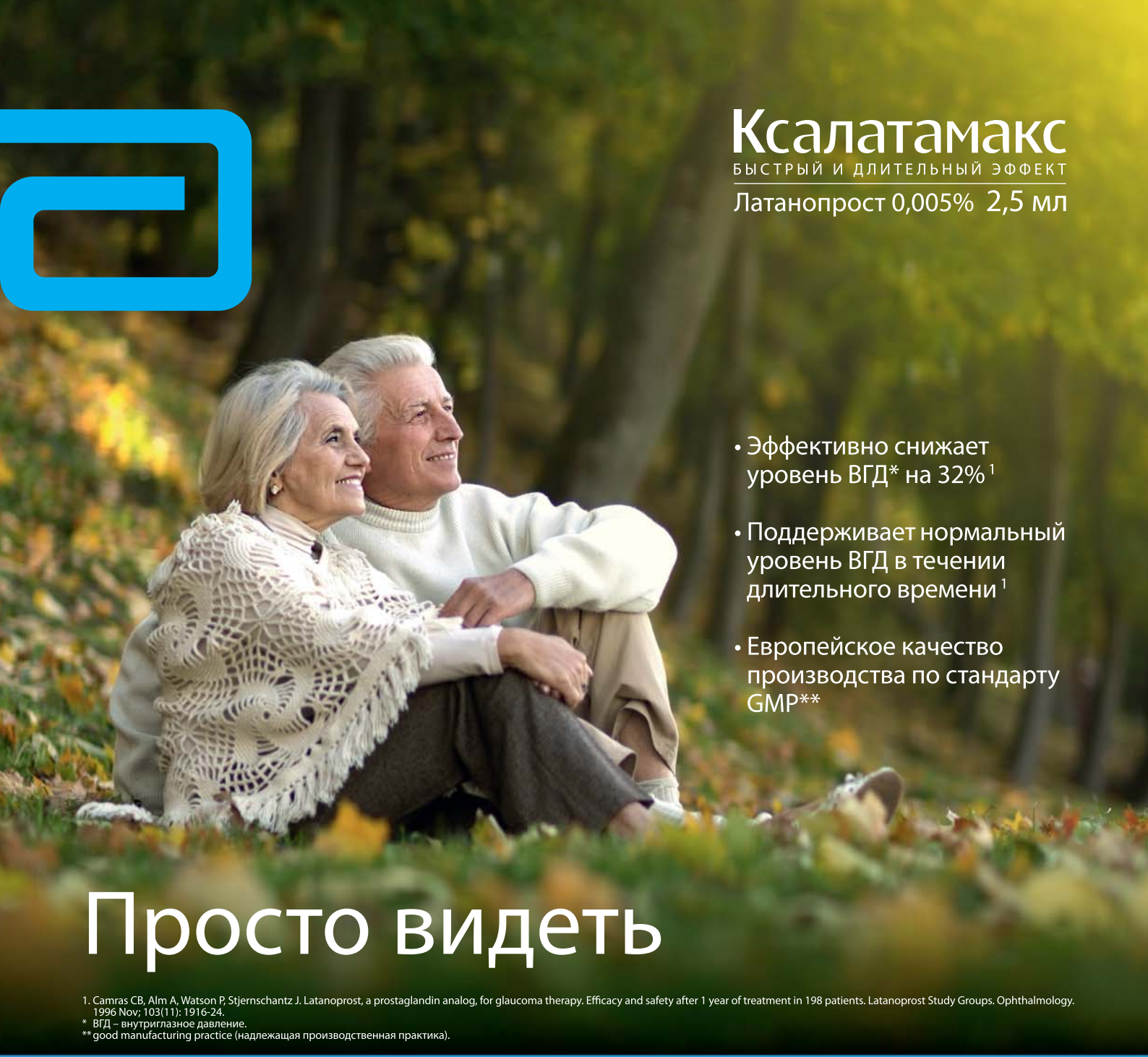
Оперирует врач высшей категории Г.В. Чечеткина (2015 г.)

Доктор медицинских наук Ю.М. Корецкая (слева), профессор О.Б.Ченцова

Ксалатамакс

БЫСТРЫЙ И ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

Латанопрост 0,005% 2,5 мл



- Эффективно снижает уровень ВГД* на 32%[1]
- Поддерживает нормальный уровень ВГД в течении длительного времени[1]
- Европейское качество производства по стандарту GMP**

Просто видеть

1. Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. Ophthalmology. 1996 Nov; 103(11): 1916-24.

* ВГД – внутриглазное давление.

** good manufacturing practice (надлежащая производственная практика).

Ксалатамакс

МНН: Латанопрост.

Показания к применению Открытоугольная глаукома, повышение внутриглазного давления. **Противопоказания** Индивидуальная повышенная чувствительность к латанопросту, бензалкония хлориду или другим компонентам препарата, возраст до 18 лет. **Меры предосторожности** Применять с осторожностью у пациентов с афакией, псевдоафакией, повреждением задней капсулы хрусталика и прочими факторами риска развития макулярного отёка (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в том числе цистоидного), воспалительной, врожденной глаукомой из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата. **Применение при беременности и лактации** Достаточного опыта по применению препарата во время беременности и в период лактации нет. Применение Латанопроста при беременности возможно только под контролем врача и только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает риск развития возможных побочных эффектов у плода. Латанопрост и его метаболиты могут проникать в материнское молоко. При необходимости назначения Ксалатамакса в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы** Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок глаз по 1 капле 1 раз в сутки, вечером; при пропуске дозы следующую вводят в обычном режиме (т.е. дозу не удваивают). При более частом введении препарата эффективность его снижается. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяются врачом. **Побочные эффекты** *Со стороны органа зрения*: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела), блефарит, гиперемия конъюнктивы, боль в глазах, усиление пигментации радужки, преходящие точечные эрозии эпителия, отек век, отек и эрозии роговицы, конъюнктивит, удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос, ирит/увеит, кератит, макулярный отек (в т.ч. цистоидный), изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза, затуманивание зрения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка** Симптомы: раздражение слизистой оболочки глаза, гиперемия конъюнктивы или эписклеры. Лечение: проводят симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Латанопрост обладает аддитивным действием в отношении понижения внутриглазного давления при его применении в комбинации с бета-адреноблокаторами адреномиметиками, ингибиторами карбоангидразы и частичным аддитивным действием при применении в комбинации с м-холиномиметиками. Исследования *in vitro* выявили, что при смешивании с латанопростом глазных капель, содержащих тиомерсал, происходит преципитация. Поэтому глазные капли, содержащие указанные вещества, следует применять с интервалом не менее 5 мин. Одновременное применение 2-х аналогов простагландинов может вызвать парадоксальное повышение внутриглазного давления. **Особые указания** Латанопрост может вызывать постепенное изменение цвета глаз за счет увеличения количества коричневого пигмента в радужке. Изменение цвета не сопровождается какими-либо клиническими симптомами или патологическими изменениями. Препарат содержит бензалкония хлорид, который может абсорбироваться в контактных линзах. При использовании контактных линз следует снять их перед закапыванием и вновь одеть не ранее чем через 15-20 минут после инстилляции препарата. **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами** Пациентам, у которых после применения глазных капель наблюдается преходящее затуманивание зрения, не рекомендуется водить машину или работать с движущимися механизмами до его восстановления. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ИМП от 11.02.2013

Информация предназначены для медицинских и фармацевтических работников.

RUXAL 140064-Дата первого использования 01.07.2014

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Телефон: (495) 258-42-80, факс: (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru

Реклама

Abbott
A Promise for Life

Для успешного лечения пациентов с глаукомой

тафлотан®

15 мкг/мл тафлупрост

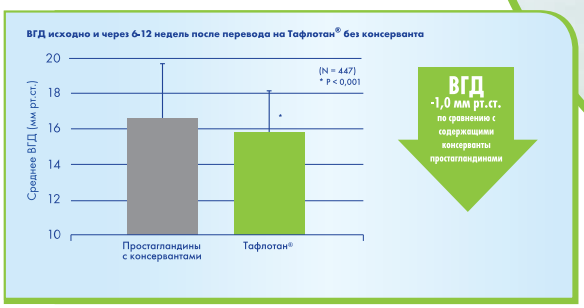
Бескомпромиссный к ВГД. Комфортный для глаз.

Первый в мире*
простагландин без консерванта

- **Низкий риск развития гиперемии конъюнктивы** [1)]

4,1 %

- **на фоне доказанной высокой эффективности!** [2,3)]



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 $F_{2\alpha}$. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем сродство 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 конъюнктивальный 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, астенопия, отек конъюнктивы, появление отделяемого из глаз, блефарит, воспаление передней камеры, ощущение дискомфорта в глазах, флёр передней камеры глаза, пигментация конъюнктивы, конъюнктивальные фолликулы, аллергический конъюнктивит, и атипичное 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 афакией, артифакией, поврежденной задней капсулой хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, а так же пациентов с установленными факторами риска развития кистоидного макулярного отека или ирита/увеита. Нет никакого опыта применения препарата у пациентов с тяжелой астмой. В связи с этим пациентов этой группы следует лечить с осторожностью. Тафлупрост не оказывает влияния на способность управлять автомобиль 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 пачке. **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, Ниittюхаанкату 20, 33720 Тампере, Финляндия.

1) Риск развития гиперемии конъюнктивы 4,1%: SPC Taflotan®, 2013. **2)** В рандомизированных контролируемых исследованиях Тафлотан® снижал ВГД на 6,9 – 9,7 мм рт.ст. [a-d]: **a.** Uusitalo H et al. Acta Ophthalmol 2010; 88:12-9. **b.** Traverso C et al. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26:97-104. **c.** Konstas AGP et al. Br J Ophthalmol 2013;97:1510–15. **d.** Chabi A et al. Am J Ophthalmol 2012;153:1187-96. **3)** Erb C et al. Adv Ther 2011;28:575-85.

* успешно применяется в мире с 2008 г.

Подготовлено: Июль 2014. Только для медицинских и фармацевтических работников.

Santen

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

Реклама