

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт
глазных болезней им. Гельмгольца»
ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет» им. А.И. Евдокимова,
кафедра глазных болезней факультета
последипломного образования

VI РОССИЙСКИЙ ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНЫЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Сборник научных трудов
научно-практической конференции
с международным участием

Москва, 1-3 октября 2013 года

под редакцией **В.В. Нероева**

Том 2

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Апрель

Москва, 2013

Ответственный редактор:

Заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ
доктор медицинских наук, профессор *В.В. Нероев*

Редакционная коллегия:

Л.А. Катаргина (зам. отв. редактора),
Е.П. Тарутта (зам. отв. редактора),
Д.О. Арестов, Н.Н. Арестова, Е.С. Вахова,
Е.Н. Иомдина, О.А. Киселева, С.М. Садомова,
О.И. Сарыгина, О.С. Слепова, Н.Б. Чеснокова

Российский общенациональный офтальмологический форум, 6-й:
Сб. науч. тр. / Под ред. В.В. Нероева. – М.: Апрель, 2013. – Т. 1. – 364 с.;
Т. 2. – С. 365-720.

В сборнике представлены статьи отечественных и зарубежных ученых и клиницистов, посвященные новым технологиям в диагностике, медикаментозном, лазерном и хирургическом лечении патологии сетчатки и зрительного нерва; инновационным технологиям и достижениям в реконструктивной хирургии; медико-социальным и клиническим аспектам глаукомы; новейшим методикам диагностики, вопросам патогенеза, коррекции, функционального и хирургического лечения рефракционной и глазодвигательной патологии, патогенеза и лечения расстройств аккомодации, новым исследованиям биомеханики глаза, электрофизиологическим, иммунологическим, генетическим, биохимическим, морфологическим исследованиям в офтальмологии.

Сборник представляет большой интерес для врачей-офтальмологов, научных работников и представителей смежных специальностей.

ISBN 978-5-905212-31-4 (Т. 2)

ISBN 978-5-905212-32-1

© ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт
глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 2013

© ООО Издательство «АПРЕЛЬ»

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ 4. Глаукома: технологии и инновации.

Медико-социальные аспекты глаукомы

*Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.З., Соколовская Т.В.,
Брижак П.Е.*

К вопросу о характере суточных флюктуаций
офтальмотонуса у пациентов с глазными проявлениями
псевдоэксфолиативного синдрома и их взаимосвязи
с уровнем системного артериального давления 379

*Арутюнян Л.Л., Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю.,
Анисимов С.И.*

Многоуровневый анализ склеральной ткани
при первичной открытоугольной глаукоме 384

Борзунов О.И., Коротких С.А.

Комбинированное лечение пациентов с первичной
открытоугольной глаукомой в сочетании с миопией. 389

Гндоян И.А., Петраевский А.В.

Влияние офтальмологических гипотензивных препаратов
на состояние гемоперфузии переднего сегмента глаза
при первичной открытоугольной глаукоме 391

Гостева К.Е., Кузнецов С.Л.

Результаты мониторинга рубеоза радужной оболочки
после переднекамерного введения луцентиса
при неоваскулярной глаукоме диабетического генеза. 396

Иванов А.Н.

Использование лазеров для устранения обтурации фистулы
УПК после проникающих антиглаукоматозных операций. 399

*Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Светикова Л.А., Любимов Г.А.,
Моисеева И.Н., Штейн А.А.*

Оценка гидродинамики внутриглазной жидкости
при первичной открытоугольной глаукоме с использованием
новых расчетных показателей 402

<i>Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В., Хватова А.В.</i> Особенности морфометрического анализа диска зрительного нерва при врожденной глаукоме.....	407
<i>Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В.</i> Бесшовная ревизия фильтрационной подушки с применением лечебной контактной линзы.....	413
<i>Киселева О.А., Макуха С.А., Якубова Л.В.</i> Изменение амплитуды глазного пульса больных первичной открытоугольной глаукомой после синустрабекулэктомии.....	416
<i>Киселева О.А., Робустова О.В., Филиппова О.М., Калинина О.М.</i> Влияние факоэмульсификации на уровень внутриглазного давления и состояние фильтрационной подушечки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, ранее перенесших синустрабекулэктомию.....	419
<i>Колесникова М.А., Бурнашева Д.Р.</i> Первичная инвалидность по глаукоме в Рязанской области.....	425
<i>Короев А.О., Короев О.А.</i> Одномоментная хирургия катаракты и глаукомы.....	429
<i>Кремкова Е.В., Новодерезкин В.В., Пономарева О.Ю., Пономарев И.В.</i> Лазер на парах золота «Ауран» в лечении ПОУГ.....	436
<i>Кушнин В.Н., Думбрэвяну Л.Г., Гроппа Л.Г., Кушнин В.В., Сурэцел Л.А.</i> Некоторые аспекты диагностики, патогенеза и лечения постувеальной глаукомы.....	441
<i>Моисеева И.Н., Штейн А.А.</i> Влияние формы основания тонометра на информативность показателей внутриглазного давления и ригидности глаза.....	446

<i>Нероев В.В., Мансурина Н.Б., Зуева М.В., Лысенко В.С.</i> Латентность паттерн ЭРГ и паттерн ЗВКП при глаукоме у больных сахарным диабетом.....	450
<i>Пименова О.В., Алехина Л.П., Белова А.О.</i> Применение препарата ноопепт в лечении больных глаукомной оптической нейропатией.....	454
<i>Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Поступаев А.В.</i> Возможности профилактики интраоперационных осложнений при выполнении факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой со стойко нормализованным ВГД.....	457
<i>Саакян С.В., Розенфельд С.А.</i> Клинико-морфологические особенности вторичной гипертензии при внутриглазных опухолях.....	459
<i>Соколов В.А., Леванова О.Н.</i> Матриксная металлопротеиназа-2 в слезе у больных первичной открытоугольной глаукомой.....	462
<i>Степанов А.В., Тедеева Н.Р.</i> Дилятация увеосклерального тракта биodeградирующим материалом при посттравматической глаукоме.....	466
РАЗДЕЛ 5. Фундаментально-прикладные исследования в офтальмологии	
<i>Балацкая Н.В., Будзинская М.В., Михайлова М.А.</i> Эндотелин-1 и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 у больных с нарушениями кровообращения сетчатки на фоне системной сосудистой патологии.....	469
<i>Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Бикбова Г.М., Халимов А.Р.</i> Кинетика рибофлавина и протектора роговицы декстралинка во влаге передней камеры глаза кролика.....	474

<i>Гаврилова Т.В., Усова В.В., Шилов Ю.И., Черешнева М.В.</i> Изменение функций иммунной системы у пострадавших с проникающим ранением глаза в зависимости от срока травматического периода и терапии.....	478
<i>Гаврилова Т.В., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Медведева С.Ю., Лобанова Н.Л., Шилов С.Ю., Блинкова Н.Б.</i> Изменение функций иммунной системы при экспериментальном проникающем ранении глаза под влиянием отечественных иммуномодуляторов.....	481
<i>Григорян Э.Н.</i> Общность молекулярных и клеточных механизмов, инициирующих тканевую регенерацию сетчатки у амфибий и ее патологию у млекопитающих и человека.....	485
<i>Зольникова И.В., Роголина О.Н., Суббота М.И., Рогатина Е.В.</i> Колбочковая и колбочково-палочковая дистрофии при мутациях в различных генах: этиология, клиника, структура и функция.....	489
<i>Казарян А.А., Бурладинова А.А., Лебенкова О.А.</i> Окклюзия вен сетчатки: морфологические паттерны макулярной зоны сетчатки до и после лечения.....	492
<i>Киселева О.А., Журавлева А.Н., Халилов Ш.А.</i> Изучение роли полиморфизмов в генах COL1A1 rs1800012, COL3A1 rs1800255, COL3A1 rs1801184 в развитии первичной открытоугольной глаукомы.....	495
<i>Коникова О.А., Бржеский В.В., Дискаленко О.В., Ефимова М.Н.</i> Кислородиндуцированная ретинопатия у крыс как экспериментальная модель ретинопатии недоношенных детей.....	502
<i>Константинова Т.С., Аболтин П.В., Бугрова А.Е., Шевченко Т.Ф., Каламкаргов Г.Р.</i> Влияние динитрозильных комплексов железа на развитие апоптоза в сетчатке.....	506

<i>Котляр К.Е., Lanzl I.M., Siegmund T., Schmidt-Trucksäss A.</i> Изменение характера динамических пульсаций вен сетчатки при сахарном диабете 1 типа.....	510
<i>Краснов М.С., Киселева Е.В., Рыбакова Е.Ю., Мусостова М.К., Капитонов Ю.А., Васильев А.В., Демьяшкин Е.Я., Ямскова В.П., Ямсков И.А.</i> Влияние пептидно-белкового комплекса, выделенного из сыворотки крови телят, на репаративные процессы в роговице.....	513
<i>Кудрявцева Ю.В., Чупров А.Д., Иванова И.П.</i> Динамика окислительной модификации белков и липидов хрусталиков крыс и человека в процессе старения.....	516
<i>Мальшиев А.В., Аль-Рашид З.Ж., Янченко С.В., Лысенко О.И., Кроль Д.В.</i> Значение процессов свободнорадикального окисления в развитии патологических изменений стекловидного тела.....	521
<i>Маркитантова Ю.В., Григорян Э.Н.</i> Исследование белков зрительного цикла в сетчатке низших позвоночных в ходе развития.....	525
<i>Медведева М.В.</i> Состояние антиинфекционной защиты крови, слезной жидкости и слюны здоровых лиц, проживающих в регионе с повышенным уровнем напряженности геомагнитного поля.....	530
<i>Нероев В.В., Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Кондратьева Ю.П., Андрюшин А.Е.</i> Содержание цитокинов в субретинальной жидкости у больных с первичной регматогенной отслойкой сетчатки при различных исходах хирургического лечения.....	534
<i>Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Танковский В.Э., Григорьев А.В., Павленко Т.А., Уракова Н.А.</i> Влияние лечения воспалительных окклюзий вен сетчатки на содержание активатора плазминогена урокиназного типа и плазминогена в сыворотке крови и слезной жидкости.....	537

<i>Островский М.А.</i> Побочные продукты фотолиза родопсина – бис-ретиноиды: потенциальная опасность, источник аутофлуоресценции глазного дна, пути защиты	541
<i>Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М.</i> Мутации в онкогенах GNAQ И GNA11 у больных увеальной меланомой	543
<i>Сирмайс О.С., Сорожкина Е.С., Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Слепова О.С.</i> Клиническая оценка нарушений субпопуляционного состава лимфоцитов крови при разных формах эндокринной офтальмопатии	547
<i>Слепова О.С., Светлова Е.В., Куликова И.Г., Макаров П.В., Ковалева Л.А., Демкин В.В.</i> Роль инфекционного фактора в развитии системного иммунного ответа на антигены тканей глаза	549
<i>Слепова О.С., Морозова Н.С., Ловпаче Д.Н., Фролов М.А.</i> Апоптоз как фактор патогенеза глаукоматозной оптической нейропатии. Обоснование нейропротекции	554
<i>Сорожкина Е.С., Сирмайс О.В., Слепова О.С., Саакян С.В., Пантелеева О.Г.</i> Локальный цитокиновый статус при различных формах эндокринной офтальмопатии	559
<i>Столяренко Г.Е., Колчин А.А., Диденко Л.В., Боровая Т.Г., Шевлягина Н.В.</i> Ультраструктура внутренней пограничной мембраны сетчатки	563
<i>Тришкин К.С.</i> Цитологическое исследование глаз с первичным птериgiumом	568

<i>Тронов В.А., Виноградова Ю.В., Ляхова К.Н., Некрасова Е.И., Островский М.А.</i> Повреждение и функциональное восстановление сетчатки у мышей после воздействия генотоксическими агентами	572
<i>Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В., Бейшенева Г.А., Давыдова Н.Г.</i> Роль изменений биохимических показателей во влаге передней камеры глаза в патогенезе увеита у кроликов (экспериментальное исследование)	575
РАЗДЕЛ 6. Современные тенденции в диагностике, медикаментозном и хирургическом лечении воспалительных заболеваний глаз	
<i>Аббасова И.Ш.</i> Оценка роли применения «enterosystem 18r» в микробиологической диагностике воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза	581
<i>Вахова Е.С., Кричевская Г.И.</i> Клинические особенности, диагностика и лечение хламидийных заболеваний переднего отрезка глаза на современном этапе	584
<i>Дроздова Е.А., Марачева Н.М., Гиндуллина Ю.Р.</i> Бактериальные осложнения контактной коррекции зрения: проблема современного периода	588
<i>Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В.</i> Клинические особенности дебюта увеита при ювенильном идиопатическом артрите	592
<i>Егорова Г.Б., Рогова А.Я., Митичкина Т.С.</i> Комплексный подход к диагностике ранних стадий эктатических заболеваний роговицы	596

<i>Жиллякова Е.Т., Баскакова А.В.</i> Изучение ассортимента офтальмологических лекарственных форм для лечения офтальмогерпеса.....	600
<i>Ибрагимова Д.И., Яни Е.В.</i> Персонализация слезозаместительной терапии в лечении различных клинических форм поражения роговицы у больных с «сухим глазом»	606
<i>Касимов Э.М., Меджидова С.Р., Слепова О.С.</i> Антинуклеарные антитела в диагностике увеитов аутоиммунного генеза.....	610
<i>Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Арестова Н.Н., Любимова Н.В., Шестова Ю.П., Гвоздюк Н.А.</i> Результаты хирургического лечения осложнений увеитов у детей, получающих генно-инженерные биологические препараты	612
<i>Катаргина Л.А., Шестова Ю.П., Денисова Е.В., Арестова Н.Н.</i> Сравнительный анализ анатомо-функциональных результатов экстракции постувеальных катаракт у детей	618
<i>Ковалева Л.А., Куликова И.Г., Слепова О.С.</i> Аутоиммунный компонент при центральных язвах роговицы	625
<i>Колесников А.В., Щулькин А.В., Баренина О.И.</i> Оксидативный статус роговицы при экспериментальной гнойной язве на фоне местного применения тиолового антиоксиданта	628
<i>Кричевская Г.И., Вахова Е.С., Давыдова Г.А.</i> Заболевания глаз при болезни Лайма	634
<i>Кузнецова И.В., Яни Е.В., Токарев Д.Е.</i> Новый способ лечения воспалительных и трофических язв роговицы	638

<i>Куликова И.Г., Слепова О.С., Макаров П.В., Ковалева Л.А., Кугушева А.Э.</i> Дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов крови как фактор риска органоспецифической сенсibilизации при воспалительной и посттравматической патологии глаз	641
<i>Меджидова С.Р.</i> К вопросу диагностики реактивации герпетической инфекции после травмы глаза	645
<i>Позднякова В.В., Гришакова М.Б.</i> Применение нового антигистаминного геля в терапии аллергических конъюнктивитов	649
<i>Селиверстова К.Е., Вахова Е.С., Яни Е.В., Позднякова В.В., Ибрагимова Д.И.</i> К вопросу об экспериментальном моделировании «сухого глаза» на кроликах.....	653
<i>Слепова О.С., Ковалева Л.А., Денисова Е.В., Вахова Е.С., Гамзаев М.Г.</i> Опыт применения метода QuantiFERON-TB Gold на туберкулез при воспалительных заболеваниях глаз.....	656
<i>Танковский В.Э., Кричевская Г.И., Слепова О.С.</i> Значение серологических исследований в диагностике и лечении тяжелых некупирующихся генерализованных увеитов	660
<i>Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е.</i> Анализ частоты гиперэргических реакций в период вспышек аденовирусной офтальмоинфекции последних лет и оценка эффективности терапевтического лечения	664
<i>Яни Е.В., Сенин И.И., Скулачев М.В.</i> Перспективы применения в офтальмологии нового класса лекарственных препаратов – митохондриально-адресованных антиоксидантов.....	668
<i>Бойко Э.В., Фокина Д.В., Рейтузов В.А.</i> Сравнительная характеристика различных методик доставки левофлоксацина в переднюю камеру глаза.....	671

РАЗДЕЛ 7. Разное

<i>Гундорова Р.А., Алексеева И.Б., Луговкина К.В., Хральцова М.А.</i> Постконтузионный циклодиализ: критерии диагностики	673
<i>Зольникова И.В., Егорова И.В., Орловская Л.С., Рогова С.Ю., Роголина О.Н., Суббота М.И.</i> Электрофизиологические исследования в детской офтальмологии: структура приема и показания	675
<i>Зуева М.В., Цапенко И.В., Саакян С.В., Жаруа А.А., Пантелеева О.Г., Орловская Л.С.</i> Функциональное состояние зрительной системы у детей с ретинобластомой и его динамика после суперселективной химиотерапии	680
<i>Зыкова А.В., Рзаев В.М., Эскина Э.Н.</i> Исследование оптической плотности макулярного пигмента у разновозрастных пациентов в норме	685
<i>Касимов Э.М., Агаева Р.Б.</i> Результаты исследования общей заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у подростков в возрасте от 14 до 17 лет в Азербайджанской Республике	688
<i>Корсакова Н.В., Лузикова Е.М., Фролова К.А., Никифорова А.В., Ефимова С.Ю.</i> Виды вторичной катаракты: патогенетическое обоснование нового способа доклинической диагностики	692
<i>Крайник И.В., Макарова Т.Ф., Михайлов В.В., Ремизов А.С., Крылова А.И., Неметуллаев Д.Т.</i> Белково-тромбоцитарно-жировой аутоотрансплантат в лечении посттравматического эндофтальма	696
<i>Крайник И.В., Михайлов В.В., Ремизов А.С., Макарова Т.Ф., Семенов А.Л.</i> Современный хирургический подход в лечении тиреоидного экзофтальма	697

<i>Мальшиев А.В., Аль-Рашид З.Ж., Янченко С.В., Гончаренко Н.И., Кроль Д.В., Депутатова А.Н.</i> Влияние витректомии на биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с помутнениями стекловидного тела	699
<i>Муранов К.О., Островский М.А.</i> Взаимодействие повреждающих факторов в патогенезе катаракты	703
<i>Панова И.Е., Гюнтнер Е.И., Галямова Ю.В., Власова О.С.</i> Применение стереотаксической радиохирургии в лечении внутриглазных опухолей в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере	706
<i>Пантелеева О.Г., Сирмайс О.С.</i> Медико-социальные аспекты эндокринной офтальмопатии	708
<i>Чердниченко Л.П., Борисова Л.И.</i> Механизмы развития офтальмологической симптоматики у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника	712
Указатель	715

ГЛАУКОМА: ТЕХНОЛОГИИ И ИННОВАЦИИ. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЛАУКОМЫ

Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.З., Соколовская Т.В., Брижак П.Е.

К вопросу о характере суточных флюктуаций офтальмотонуса у пациентов с глазными проявлениями псевдоэксфолиативного синдрома и их взаимосвязи с уровнем системного артериального давления

*ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, г. Москва*

Актуальность. Значимость величины суточных колебаний внутриглазного давления (ВГД) в прогнозе развития и прогрессирования глаукомного процесса не подлежит сомнению. Известно, что нестабильно меняющееся ВГД в связи с неравномерными гидродинамическими нагрузками на решетчатый каркас зрительного нерва является более сильным фактором развития глаукомы, чем стабильно повышенное ВГД, а однократные измерения уровня ВГД в утренние или вечерние часы не всегда могут зафиксировать его истинные подъемы [3].

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) является подтвержденным триггером глаукомы, которая развивается более чем у трети пациентов с признаками синдрома. Известно, что расстройства гидродинамики глаза при ПЭС проявляются широким размахом суточных колебаний ВГД, а по имеющимся данным амплитуда коле-

баний ВГД при ПЭС в 50% случаев превышает 5, а в 10% – достигает 10 мм рт. ст. [1, 7]. При этом большинство авторов детально не изучали характер суточных кривых на глазах с ПЭС, указывая в основном лишь на амплитуду колебаний ВГД [3, 7, 8].

Учитывая возрастной характер ПЭС, для лиц с этим синдромом характерна патология сердечно-сосудистой системы, наиболее частыми проявлениями которой являются изменение уровня артериального давления (АД), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, недостаточность мозгового кровообращения. В настоящее время недостаточно изученным остается вопрос взаимосвязи уровня ВГД и амплитуды его перепадов с определенными параметрами глаза, а также с наличием общей сосудистой патологии на фоне ПЭС [7, 11]. Кроме того, отдельного рассмотрения требует соотношение пиков ВГД с величиной системного АД у таких пациентов. Согласно одной из существующих теорий, повышение ВГД в норме, при сохраненных механизмах ауторегуляции глазного кровотока, должно происходить на фоне роста АД, что обуславливает поддержание стабильного перфузионного давления глаза [4-6]. При этом некоторые авторы отмечают прямую корреляционную зависимость между уровнем АД и ВГД и указывают, что повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. соответствует росту ВГД на величину от 0,23-0,32 до 1 мм рт. ст. [6]. В свою очередь, другими исследователями подробно описывается механизм взаимосвязи глазного перфузионного давления и АД на фоне нарушения ауторегуляции глазного кровотока [2, 9, 10]. Так, по мнению В.В. Волкова, при нарушении ауторегуляции системная гипотония является одним из факторов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, что связано со снижением перфузионного давления зрительного нерва [2].

Учитывая вышеизложенное, цель данного исследования – изучение характера суточных флюктуаций ВГД у пациентов с ПЭС в соотношении с уровнем системного артериального давления.

Материал и методы. Обследованы 140 глаз 70 пациентов (19 (41,3%) мужчин и 27 (58,7%) женщин) в возрасте от 54 до 84 лет с диагнозом осложненной катаракты на фоне ПЭС. Проведено стандартное офтальмологическое обследование со сбором анамнеза и оценкой соматического статуса, учитывающей наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, недостаточность мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в анамнезе

и др. В каждом случае при помощи полученной ранее формулы производился расчет риска развития глаукомы с учетом стадии ПЭС, толщины хрусталика, возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии.

В зависимости от исходной величины офтальмотонуса и рассчитанной по имеющейся формуле степени риска глаукомы были сформированы 4 опытные группы. 1-я группа – ВГД (P_0) ≥ 21 мм рт. ст., значение индекса риска глаукомы ≥ 2 ; 2-я группа – $P_0 \geq 21$ мм рт. ст., рассчитанное значение индекса риска глаукомы < 2 ; 3-я группа – $P_0 < 21$ мм рт. ст., рассчитанное значение индекса риска глаукомы ≥ 2 ; 4-я группа – $P_0 < 21$ мм рт. ст., индекс риска глаукомы < 2 .

При помощи тонометра Маклакова осуществлялся суточный контроль ВГД. Измерения проводились в течение 24 часов с периодичностью в 3 часа. Для всех пациентов параллельно проводился суточный мониторинг артериального давления (АД).

Результаты. В обследуемых группах оценивались показатели: максимальная амплитуда суточных флюктуаций ВГД (Δ ВГД_{макс}); максимальное значение ВГД в течение суток (ВГД_{макс}); среднесистолическое АД в каждый момент времени, рассчитанное как среднее арифметическое между систолическим и диастолическим АД: $АД_{ср} = (АД_{сист} + АД_{диаст})/2$, а также его среднесуточное значение ($АД_{ср}$). При сравнении 4 групп по показателям Δ ВГД_{макс} и ВГД_{макс} методом дисперсионного анализа в обоих случаях обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,0002$ и $p = 0,0005$), что отражает зависимость пиков и флюктуаций ВГД как от его исходного уровня, так и от наличия у пациента сопутствующей сосудистой патологии.

Таблица 1

**Средние значения показателей
ΔВГД_{макс}, ВГД_{макс}, ВГД_{мин}, АД_{ср} в обследуемых группах, М±σ**

Группа	ΔВГД _{макс} , мм рт. ст.	ВГД _{макс} , мм рт. ст.	АД _{ср} , мм рт. ст.
1	5,85±2,42	26,15±2,64	116,75±15,75
2	4,41±1,12	24,32±2,55	108,7±12,53
3	4,33±1,36	23,65±1,82	115,97±12,13
4	3,65±1,52	22,65±1,53	110,59±10,35

Было обнаружено, что в 59,5% случаев для 1-й группы, в 46% случаев для 3-й группы пики офтальмотонуса обнаруживаются на фоне эпизодов повышения АДср. Для пациентов данных групп сопутствующие кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания, как правило, носят выраженный характер, что соотносится с наблюдаемой у них нестабильностью АД и его подъемов, в 78% случаев наблюдаемых в вечерние и ночные часы. В данном случае можно предполагать недостаточность механизмов ауторегуляции глазного кровотока и вероятность вторичного повышения ВГД на фоне артериальной гипертензии. Кроме того, нельзя исключать и роли ишемических факторов в формировании глазной гипертензии у этих пациентов, что может объясняться нарушением кровотока в системе внутренней сонной и глазничной артерии на фоне атеросклероза, АГ, ослабленной сердечной деятельности и вести к процессам ишемизации переднего отрезка глаза, способствующим нарушению циркуляции внутриглазной жидкости (ВГЖ) и повышению ВГД [4, 5].

Для пациентов 2 и 4-й групп, наименее отягощенных соматически, значительного разброса в значениях АД не отмечалось и его уровень оставался стабильным в 61,8 и 67% случаев соответственно. Соответствие ВГД уровню АД наблюдалось лишь в 11,7% случаев для пациентов 2-й группы, а несколько чаще обнаруживался обратный характер зависимости этих показателей, когда ВГД повышалось на фоне спада АД (26,5% случаев), что, с учетом наличия в данной группе развитого ПЭС и 3-4 степени пигментации УПК, могло быть обусловлено действием местных механических факторов, вызывающих нарушение дренажной функции трабекулы. Таким образом, характер корреляции подъемов ВГД с уровнем АДср позволяет косвенно предполагать механизм повышения ВГД в том или ином случае и должен учитываться офтальмологами при обследовании пациентов с ПЭС при оценке у них риска развития глаукомного процесса.

Выводы

1. Величина суточных перепадов ВГД у пациентов с ПЭС находится в зависимости как от исходного уровня офтальмотонуса, так и от наличия у пациента местных и общесоматических факторов риска глаукомы.

2. Для пациентов с развитой стадией ПЭС и выраженными нарушениями системной гемодинамики повышенное АД коррелиру-

ет с амплитудой перепадов ВГД; в свою очередь, для части пациентов с выраженным ПЭС при отсутствии тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается обратная зависимость этих показателей, отражающая связь роста ВГД с механическими факторами.

Литература

1. Волик Е.И., Апостолова А.С., Ильенко Е.В. и др. Псевдоэкзофолитивный синдром в ранней диагностике глаукомы // Инновационная офтальмология: VIII International Congress of BSOS. – Анапа, 2010. – С. 39-41.
2. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. – М., 2001. – 352 с.
3. Куроедов А.В., Городничий В.В., Цалкина Е.Б. и др. О корреляционных взаимоотношениях между суточными колебаниями ВГД и морфометрической структурой зрительного нерва // Офтальмология. – 2006. – № 1. – С. 43-48.
4. Козлов В.И. Связь центральной и регионарной гемодинамики у больных открытоугольной глаукомой // Вестн. офтальмологии. – 1986. – № 1. – С. 15-18.
5. Федоров С.Н. К патогенезу первичной открытоугольной глаукомы // Вопросы патогенеза и лечения глаукомы. – М., 1981. – С. 3-7.
6. Хадикова Э.В. Влияние мозгового и цилиарного кровотока на клиническое течение первичной открытоугольной глаукомы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006.
7. Alnitas O., Yuksel V., Kabara V. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome // Eur. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 14, No. 6. – P. 495-500.
8. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? // Arch. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 125, No. 8. – P. 1124-1125.
9. Endo Y. Relationship between Diurnal intraocular pressure variations and blood pressure in glaucoma patients with normal-tension glaucoma // Int. Glaucoma Rev. – 2006. – Vol. 8, No. 1. – P. 64.
10. Leske M. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 20, No. 2. – P. 73-78.
11. Nenciu I., Stefan C. et al. IOP diurnal fluctuations in patients presenting pseudoexfoliation syndrome // Ophthalmologia. – 2006. – Vol. 50, No. 2. – P. 121-125.

Арутюнян Л.Л.¹, Иомдина Е.Н.², Игнатъева Н.Ю.³,
Анисимов С.И.¹

Многоуровневый анализ склеральной ткани при первичной открытоугольной глаукоме

¹Глазной центр «Восток – Прозрение», г. Москва;

²ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца», г. Москва;

³МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Цель: комплексное сравнительное изучение: 1) уровня поперечной связанности и аминокислотного состава коллагена склеры пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ); 2) содержания микроэлементов склеры пациентов с разными стадиями ПОУГ; 3) изменений морфометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН) и значений корнеального гистерезиса глаукомных и нормальных глаз при дозированной вакуум-компрессионной нагрузке.

Материал и методы. Образцы склеры 28 пациентов в возрасте от 52 лет до 81 года с различными стадиями ПОУГ, полученные во время непроникающей глубокой склерэктомии, использованы для определения уровня поперечной связанности коллагена с помощью термомеханического анализа методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на термическом анализаторе (Mettler TA 4000), а также для аминокислотного анализа (анализатор Hitachi-835, Япония). Кроме того, образцы склеральной ткани 18 пациентов (8 мужчин и 10 женщин) в возрасте 49–86 лет с различными стадиями ПОУГ, также полученные при непроникающей глубокой склерэктомии, были использованы для микроэлементного анализа (масс-спектрометр с ионизацией в индуктивно-связанной плазме, «Перкин Элмер» ELAN DRC II, США).

Для проведения вакуум-компрессионной пробы обследованы 29 больных (42 глаз) в возрасте от 51 года до 80 лет с подозрением (19 глаз) и верифицированным диагнозом ПОУГ (12 глаз). Контрольная группа состояла из пациентов (11 глаз) той же возрастной группы без офтальмопатологии. Дозированное повышение ВГД достигалось при помощи накладываемой на глаз чашечки-присоски, соединенной трубочкой с вакуумным насосом. Для этого применяли индикатор вакуум-компрессионного теста (фирма СКТБ «Оптимед», Россия). Все исследования проводили на двух уровнях вакуума: создавалось уменьшение давления в системе

относительно атмосферного на 60 и 80 мм рт. ст. ВГД контролировали с помощью аппланационного тонометра (ORA, Reichert, США), при этом регистрировали как исходные значения корнеального гистерезиса (КГ) и фактора резистентности роговицы (ФРР), так и значения этих параметров на разных уровнях нагрузки, а также ВГД по Гольдману (ВГДг) и роговично-компенсированное давление (ВГДрк). Структурные изменения ДЗН в ходе компрессионных нагрузок фиксировали методом оптической когерентной томографии (ОКТ, Stratus, фирмы «Carl Zeiss», ФРГ). В группу больных с подозрением на глаукому вошли лица, имеющие в анамнезе эпизоды повышения ВГД без офтальмоскопических изменений ДЗН и полей зрения.

Всем пациентам проводили также комплексное обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, тонографию, периметрию. Из сопутствующей офтальмопатологии у пациентов отмечались начальная стадия катаракты, аметропия в пределах 3 дптр, из соматических заболеваний – гипертоническая болезнь, ИБС, остеохондроз. Критериями исключения из исследования служили другие офтальмопатологии и общесоматические заболевания.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики, так как распределение значений параметров, проверенное по методу Колмогорова–Смирнова, не являлось гауссовским (нормальным). При этом рассчитывали средние значения, стандартное отклонение, стандартную ошибку, медиану, 25-й и 75-й процентиля. Проводили непараметрический сравнительный анализ независимых групп ANOVA по критериям Манна – Уитни и Крускала – Уоллиса с использованием лицензионного программного пакета Statistica 6.0, StatSoft, inc.

Результаты и обсуждение. Термомеханическое исследование склеры показало, что для начальной стадии глаукомы характерен эндотермический переход со средним температурным пиком $T_m = 60,3 \pm 1,2^\circ\text{C}$, в то время как в развитой и далекозашедшей стадиях основной пик плавления коллагена соответствует достоверно более высокой температуре ($62,0 \pm 0,8$ и $64,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$ соответственно, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о существенном возрастании уровня поперечной связанности склеры по мере прогрессирования глаукоматозного процесса, т. е. об изменении ее биомеханических характеристик в сторону увеличения жесткости. Известно, что повышение T_m однозначно обусловлено увеличением стабильности коллагенового волокна, вызванного образо-

ванием внутри- и межмолекулярных ковалентных связей. Выявленное уменьшение энтальпии денатурации коллагена в тканях может быть объяснено возрастанием более термостабильной фракции коллагена, сохраняющей конформацию тройной спирали при нагревании.

Для более глубокого изучения биохимических сдвигов, лежащих в основе патологического поперечного связывания коллагена склеры глаз с ПОУГ, нами был проанализирован аминокислотный состав образцов склеры. Обнаружено, что уровень коллагена составил соответственно $45,9 \pm 1,1\%$ при I стадии глаукомы, $50,8 \pm 0,9\%$ – при II и $53,7 \pm 0,4\%$ – при III стадии ПОУГ. На основе аминокислотного анализа, а именно по соответствующим соотношениям гидроксипролина к гидроксизину (HYP/HYL) и глицина к аланину (GLY/ALA), можно установить типовой состав коллагена склеры. Во всех образцах соотношение глицин/аланин (GLY/ALA) составило $2,74 \pm 0,2$, а отношение HYP/HYL составило $15,0 \pm 2,7$ (I стадия) и $21,2 \pm 2,2$ (III стадия), что указывает на присутствие в склере глаукомных глаз коллагена I типа и практическое отсутствие коллагена типов II и III. Необходимо отметить, что исследованная склера характеризуется низкой долей гидроксизина. Это, очевидно, связано с частичной конверсией данной аминокислоты при посттрансляционной модификации в продукты гликации, что свидетельствует о формировании дополнительных поперечных сшивок. Наличие повышенного уровня поперечной связанности подтверждается также пониженным содержанием орнитина, который, в свою очередь, является продуктом гидролиза первичных сшивок.

Сравнительный анализ содержания микроэлементов в склере глаз с ПОУГ выявил значительное снижение уровня магния. Так, концентрация Mg при I и II стадиях ПОУГ составила $19,3 \pm 1,8$ мг/л, а при ПОУГ III и IV стадий – $17,5 \pm 1,2$ мг/л, что значительно ниже уровня Mg в нормальной склеральной ткани передней области – $177 \pm 8,0$ мг/л ($p < 0,001$).

Снижение концентрации Mg, как естественного антагониста Ca, способного конкурировать с ионами Ca как на уровне трансмембранного переноса, так и на уровне внутриклеточных взаимодействий, вызывает особый интерес, поскольку Mg не только влияет на вязкость крови, снижая агрегационную способность тромбоцитов, но и поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях, в том числе в сетчатке. Дефицит Mg^{2+} может приводить к активизации поперечной сшивки колла-

гена и эластина, а этот процесс приводит к своего рода грануляризации соединительной ткани и к нарушению ее биомеханических свойств.

При проведении вакуум-компрессионной пробы выявлено, что на фоне полученных нагрузок ВГД соответственно увеличивается. Однако значения КГ изменяются по-разному. В контрольной группе (норма) при первичной нагрузке в вакуумной системе до 60 мм рт. ст. наблюдается снижение его значений до $7,3 \pm 1,4$ мм рт. ст., а при увеличении нагрузки – рост до $9,4 \pm 1,5$ мм рт. ст. Обследование ДЗН на ОКТ в этой группе выявило увеличение площади диска на $0,73 \pm 1,8$ мм², уплощение экскавации и увеличение площади нейроретинального пояса (НРП) на $0,51 \pm 2,6$ мм². В группе больных с ПОУГ среднее значение КГ до нагрузки составило $9,1 \pm 2,4$ мм рт. ст. При уровнях вакуума в системе 60 и 80 мм рт. ст. значения КГ уменьшались соответственно до $6,7 \pm 1,8$ и $4,9 \pm 1,7$ мм рт. ст. Обследование на ОКТ выявило недостоверное уменьшение площади диска на $0,05 \pm 0,7$ мм², углубление экскавации и уменьшение площади НРП на $0,29 \pm 2,4$ мм².

У 5 пациентов (7 глаз) с подозрением на глаукому при дозированном повышении ВГД площадь ДЗН увеличилась в среднем на $0,73 \pm 2,0$ мм² и соответственно увеличилась площадь НРП в среднем на $0,39 \pm 1,9$ мм². При этом экскавация ДЗН заметно уплощалась. Значения КГ при повышении ВГД на 5–6 мм рт. ст. уменьшались до $6,4 \pm 1,4$ мм рт. ст., а при дальнейшем увеличении нагрузки на 10 и более мм рт. ст. значение КГ увеличилось до $9,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. У 7 пациентов (12 глаз) наблюдалась другая картина: площадь ДЗН увеличилась в среднем на $0,17 \pm 0,9$ мм², а площадь НРП уменьшилась в среднем на $0,11 \pm 2,1$ мм², отмечено уменьшение КГ до $7,9 \pm 1,7$ мм рт. ст., а затем до $5,6 \pm 1,4$ мм рт. ст. Однако у всех пациентов изменение значений КГ коррелировало с изменениями параметров ДЗН. Значения КГ на фоне нагрузки в 80 мм рт. ст. достоверно отличаются в выделенных подгруппах с подозрением на ПОУГ ($p < 0,03$). Таким образом, у пациентов с подозрением на глаукому могут наблюдаться две совершенно разные реакции на механическую нагрузку. При этом у тех пациентов, у которых КГ в ходе компрессионной нагрузки вел себя как у пациентов контрольной группы, мы предполагаем меньшую вероятность развития глаукомы. В то же время, если КГ изменяется в процессе компрессии как у пациентов с установленным диагнозом глаукома, их целесообразно оставить в категории «подозрение на глаукому» для дальнейшего динамического наблюдения.

Наиболее интересным фактом, полученным в результате настоящей работы, который мы бы хотели отметить, является то, что в нормальных глазах при компрессионной нагрузке отмечается растяжение и за счет этого уплощение ДЗН. Поэтому мы предполагаем, что в случае внутриглазной гипертензии пусковым моментом развития экскавации является увеличение растягивающих напряжений в области ДЗН. В результате растяжения ДЗН уменьшается его механическая устойчивость к градиенту давления между полостью глаза и тканевым блоком зрительного нерва. В результате ДЗН со временем, при участии сопутствующих глаукоме патологических факторов, теряет способность противостоять градиенту давления и в итоге развивается глаукоматозная экскавация.

Выводы

1. Проведенный термомеханический и аминокислотный анализ склеры глаз с разными стадиями ПОУГ выявил существенное повышение уровня ее поперечной связанности по мере прогрессирования глаукоматозного процесса.

2. Выявленное снижение уровня магния в склере глаукомных глаз является, на наш взгляд, основанием для оценки целесообразности включения в комплекс медикаментозной терапии ПОУГ препаратов, способных восполнить имеющийся дефицит данного микроэлемента.

3. Изменения корнеального гистерезиса и параметров ДЗН при дозированном подъеме ВГД могут иметь диагностическую значимость у лиц с подозрением на глаукому.

4. Выявленная структурно-биомеханическая и биохимическая патология склеры глаз с ПОУГ представляется существенным шагом в понимании патогенетических механизмов этого заболевания и может служить основанием для разработки новых критериев диагностики и патогенетической терапии, направленной на регуляцию биомеханических характеристик склеры.

Борзунов О.И., Коротких С.А.

Комбинированное лечение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в сочетании с миопией

*ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
Минздрава России, г. Екатеринбург*

Актуальность. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) и осложненная миопия (ОМ) традиционно являются ведущими причинами слабовидения и слепоты во всем мире. В то же время нередко отмечается сочетанное течение двух представленных патологий на одном глазу и данная комбинация является отягчающим патогенетическим фактором. Несмотря на это, в патогенезе ПОУГ и ОМ присутствуют схожие звенья патогенеза, включающие гемодинамические, гидродинамические и анатомо-топографические изменения, что обуславливает потребность разработки терапевтической стратегии для данной категории пациентов. По данным различных авторов, развитие ПОУГ на глазу с миопией II-III степени варьирует в диапазоне от 6 до 25% среди всех пациентов, страдающих глаукомой. В связи с этим значительный интерес вызывает определение тактики лечения данных пациентов с учетом общих патогенетических факторов ПОУГ и ОМ.

Цель: оценить эффективность лечения пациентов, страдающих ПОУГ в сочетании с миопией

Материал и методы. Исследование выполнено на базе клиники офтальмологии Уральской государственной медицинской академии. Под нашим наблюдением находились 36 пациентов. Критериями включения являлись: первичная открытоугольная глаукома II-III стадий как впервые выявленная, так и на фоне местного гипотензивного лечения в сочетании с осевой миопией; объективная рефракция в условиях циклоплегии от $-3,25$ до $-6,0$ дптр, ПЗО ≥ 25 мм, наличие периферической хориоретинальной дегенерации сетчатки. Критерии исключения: наличие открытоугольной глаукомы I и IV стадий, смешанной и закрытоугольной глаукомы, возрастной макулярной дегенерации, миопии I степени, гиперметропии, выраженных помутнений оптических сред, диабетической ретинопатии, атрофии зрительного нерва, амблиопии, а также наличие в анамнезе хирургических и лазерных вмешательств на исследуе-

мых глазах в течение последних 6 месяцев. Всем пациентам была проведена периферическая профилактическая лазеркоагуляция сетчатки требуемого объема. Помимо стандартного офтальмологического обследования, всем пациентам проводилась ОКТ для подтверждения диагноза и уточнения степени потери слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Консервативное лечение заключалось в назначении местного гипотензивного лечения препаратом глаупрост, симпатокоррекции (№ 7-10) в зависимости от уровня вегетативного баланса, курса внутримышечных инъекций препарата ретиналамин (№ 10) с последующим назначением приема препарата, содержащего фиксированную комбинацию лютеина и зеаксантина (2 раза в день – 3 месяца).

Результаты. У всех пациентов, прошедших лечение, через 3 и 6 месяцев наблюдалась стабилизация основных офтальмологических параметров. Не отмечалось достоверного прогрессирования экскавации и потери СНВС. В сроке 3 месяца было зафиксировано достоверное улучшение таких показателей, как острота зрения (+ 15,2%), периметрические индексы MD (+ 9,3%) и КЧСМ (+ 15,6%). Начиная со срока 9 месяцев и далее отмечалось отсутствие достоверных различий в основных зрительных показателях по сравнению с данными до лечения.

Выводы

1. Методика комплексного лечения пациентов, страдающих первичной открытоугольной глаукомой в сочетании с миопией, показала эффективность в качестве патогенетически направленной терапии и стабилизации глаукомного процесса.

2. Симпатокоррекция улучшает кровоток в заднем отрезке глаза, тем самым воздействует на сосудистый компонент патогенеза и улучшает доставку пептидного биорегулятора к тканям-мишеням.

3. Предложенную комбинацию консервативного лечения предпочтительно проводить один раз в девять месяцев.

Гндоян И.А., Петраевский А.В.

Влияние офтальмологических гипотензивных препаратов на состояние гемоперфузии переднего сегмента глаза при первичной открытоугольной глаукоме

БГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Известно, что гипотония в передних цилиарных артериях (ПЦА) является одной из причин сниженной гемоперфузии переднего сегмента глаза (ПСГ) и развития гомоциркуляторных нарушений ишемического гипоперфузионного типа в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [2]. В этой связи целесообразным является изучение вопроса о влиянии используемых в настоящее время гипотензивных препаратов для лечения глаукомы на состояние гемоперфузии ПСГ для выделения средств с преимущественным действием на кровоток и дифференцированного подхода к коррекции нарушений гемоперфузии ПСГ.

Материал и методы. Для оценки влияния на состояние гемоперфузии ПСГ было выбрано 4 препарата, обладающих вазотропным действием: тимолол, проксодолол, проксифелин, дорзоламид.

Первые два препарата были выбраны по ожидаемому воздействию на обеспечиваемый в значительной степени ПЦА-кровоток в структурах ПСГ, участвующих в продукции и оттоке внутриглазной жидкости (ВГЖ) – в трабекулярной сети, радужке, цилиарном теле – посредством блокирования адренорецепторов. Реализация воздействия была ожидаема ввиду наличия в данных структурах α - и β -адренорецепторов: α_1 – в сосудах трабекулярной сети, $\beta_{1,2}$ – в артериолах цилиарного тела.

Тимолол (0,5% раствор) является высокоактивным неселективным блокатором β -адренорецепторов, снижающим как нормальное, так и повышенное ВГД за счет уменьшения секреции ВГЖ.

1% раствор проксодолола является неселективным α - и β -адреноблокатором, снижающим ВГД посредством уменьшения продукции ВГЖ и улучшения ее оттока.

Проксифелин является фиксированной комбинацией 1% раствора проксодолола и 0,25% раствора клофелина (клонидина). Клофелин, входящий в состав проксифелина – центральный α_2 -адрено-

стимулятор, снижающий ВГД за счет уменьшения продукции ВГЖ и увеличения ее оттока. В меньшей степени он обладает α_1 -стимулирующим действием. Кроме того, клофелин оказывает тормозное влияние на симпатическую импульсацию, оказывая депрессорное действие на центры продолговатого мозга, что приводит к вазодилатации и снижению как систолического, так и диастолического артериального давления.

Выбор четвертого препарата – 2% раствора дорзоламида гидрохлорида – базировался на информации о вазотропном действии этого лекарственного средства, полученной из литературных источников. Дорзоламид, являясь селективным ингибитором карбоангидразы II типа, снижает секрецию ВГЖ. Из числа используемых для лечения глаукомы групп местных гипотензивных средств, по литературным данным, ингибиторы карбоангидразы более всего оказывают влияние на глазной кровоток, а именно снижают время артерио-венозного пассажа в крупных ретинальных сосудах и повышают скорость кровотока в капиллярах сетчатки [4-6]. Доказательные результаты сравнительных исследований в отношении воздействия на глазной кровоток получены для дорзоламида (трусопта) как у лиц без патологии глаз, так и при глаукоме с нормальным ВГД, причем усиление глазного кровотока на фоне терапии дорзоламидом не зависит от уровня ВГД [7]. Данный факт доказывает вазотропное действие дорзоламида, поскольку улучшение перфузии достигается не вследствие компенсации тонуса, а даже без такового.

В исследование были включены 128 пациентов (167 глаз) в возрасте от 62 до 78 лет (средний возраст $65,6 \pm 3,8$ года) с впервые выявленной ПОУГ в I и II стадиях. Из них 48 больных было отобрано из числа пациентов, поступивших в стационар на плановую хирургию катаракты без всякого указания на наличие глаукомы ввиду дефектов догоспитального обследования. У 80 пациентов ПОУГ была выявлена при углубленном офтальмологическом осмотре.

Следует пояснить следующие критерии включения в исследование: 1) впервые выявленная глаукома; 2) только в двух стадиях заболевания. Выбор пациентов с впервые выявленной ПОУГ было определен тем, что данные больные до начала исследования не получали никаких гипотензивных препаратов, которые могли бы прямо или опосредованно оказать влияние на гемомикроциркуляцию и гемоперфузию ПСГ. Таким образом, нам не пришлось прибегать к каким-либо сложным схемам «отмывки», а эффекты избранных для исследования гипотензивных препаратов оказывали свое изолированное действие на гемоперфузию ПСГ. Включение в исследо-

вание пациентов только с двумя стадиями ПОУГ – I и II – было обусловлено тем, что лишь в данных стадиях с учетом давления цели и среднего снижения уровня ВГД под действием гипотензивных препаратов возможно назначение монотерапии [1].

Пациенты как с начальной, так и с развитой глаукомой были разделены на 4 группы: 1-я группа – получавшие тимолол, 2-я группа – проксодолол, 3-я группа – проксифелин и 4 группа – дорзоламид. Таким образом, всего было сформировано 8 групп (табл. 1, 2).

Всем пациентам выполнялась вазотонометрия в ПЦА с расчетом перфузионного давления (ПД) в ПСГ по предложенному нами способу [3] и определение эписклерального венозного давления (ЭВД) в передних цилиарных венах (ПЦВ). Затем больным инстиллировали один из выбранных гипотензивных препаратов и через 2 часа проводили повторную вазотонометрию в ПЦА и ПЦВ. Результаты приведены в табл. 1 и 2.

Результаты и обсуждение. У пациентов с начальной глаукомой во всех 4 группах уровень ВГД через 2 часа после инстилляции был

Таблица 1

Показатели гемоперфузии ПСГ у пациентов с I стадией ПОУГ при исходном исследовании и после инстилляции различных гипотензивных препаратов

Препарат (n, число глаз)	Истинное ВГД P_0		Давление в ПЦА		ПД в ПСГ		ЭВД	
	исходные данные	после инстилляций	исходные данные	после инстилляций	исходные данные	после инстилляций	исходные данные	после инстилляций
Тимолол (15)	24,6± 2,2	18,4± 1,5 p<0,002	64,8± 2,8	66,0± 1,9 p>0,5	40,2± 2,7	47,6± 1,8 p<0,05	11,8± 1,8	11,5± 1,6 p>0,5
Проксодолол (17)	24,9± 1,7	16,5± 1,3 p<0,001	65,8± 2,9	63,0± 2,0 p<0,5	41,0± 2,8	46,5± 1,9 p<0,2	12,5± 1,2	11,9± 0,8 p>0,5
Проксифелин (15)	-25,9± 1,4	17,2± 1,2 p<0,001	66,5± 2,0	62,0± 1,8 p<0,2	40,0± 1,9	44,8± 1,6 p<0,05	12,8± 1,9	7,5± 0,9 p<0,02
Дорзоламид (15)	23,6± 1,9	17,0± 1,0 p<0,005	64,6± 2,2	70,2± 1,5 p<0,05	41,3± 2,1	53,0± 1,6 p<0,002	10,9± 1,5	10,7± 1,8 p>0,5

Таблица 2

**Показатели гемоперфузии ПСГ у пациентов со II стадией ПОУГ
при исходном исследовании и после инстилляций
различных гипотензивных препаратов**

Пре- парат (n, число глаз)	Истинное ВГД P ₀		Давление в ПЦА		ПД в ПСГ		ЭВД	
	исход- ные дан- ные	после инстил- ляций	исход- ные дан- ные	после инстил- ляций	исход- ные дан- ные	после инстил- ляций	исход- ные дан- ные	после инстил- ляций
Тимолол (15)	26,8± 1,7	21,4± 1,2 p<0,05	67,4± 2,6	68,2± 1,5 p>0,5	41,6± 2,7	46,8± 1,6 p<0,1	13,0± 2,0	12,0± 1,3 p>0,5
Проксо- долол (17)	27,8± 2,5	22,0± 1,1 p<0,05	69,0± 2,6	67,0± 1,9 p<0,5	41,2± 2,6	45,0± 1,9 p<0,2	14,0± 1,7	11,9± 0,9 p<0,2
Проксо- фелин (17)	28,9± 2,0	21,7± 1,1 p<0,01	69,3± 2,2	64,0± 1,6 p<0,05	40,4± 2,3	42,3± 1,5 p<0,2	14,2± 2,7	8,7± 1,3 p<0,05
Дорзо- ламид (17)	27,0± 1,9	22,1± 0,8 p<0,05	68,0± 2,0	71,8± 1,2 p<0,2	41,0± 1,8	49,7± 1,2 p<0,001	13,9± 1,3	12,5± 1,8 p>0,5

достоверно ниже, чем исходные значения офтальмотонуса, что согласуется с данными литературы о среднем гипотензивном эффекте, типичном для выбранных препаратов [1] (табл.1).

У больных, получавших тимолол, было выявлено, что он не вызывал достоверного изменения значений давления в ПЦА и ПЦВ, а ПД после его инстилляций повысилось незначительно ($p < 0,1$).

Динамика давления в ПЦА и ПЦВ под действием проксодолола показала тенденцию к некоторому снижению артериального ($p < 0,5$) и венозного ($p > 0,5$) давления, однако статистический уровень разницы был явно недостоверен. Значение ПД увеличилось, однако разница была также недостоверна ($p < 0,5$).

Давление в ПЦА после инстилляций проксофелина снизилось ощутимо, хотя и здесь была малодостоверная разница ($p < 0,2$). Однако повышение ПД было более выраженным ($p < 0,05$) в результате суммации заметных эффектов воздействия проксофелина на оф-

тальмотонус и давление в ПЦА. Снижение ЭВД под воздействием данного препарата было самым значительным – на 41,4% ($p < 0,02$).

После инстилляций дорзоламида давление в ПЦА достоверно повысилось ($p < 0,05$), что свидетельствует об определенном вазотропном действии препарата. Прирост значения ПД по сравнению с исходным значением под влиянием оказался достаточно высоким – на 28,3% ($p < 0,002$). ЭВД несколько снизилось, но без статистически достоверной разницы ($p > 0,5$).

У пациентов с развитой стадией ПОУГ уровень ВГД во всех 4 группах через 2 часа после инстилляций выбранных гипотензивных средств был также достоверно ниже, чем исходные значения офтальмотонуса (табл. 2), а снижение ВГД соответствовало общепризнанным данным в отношении способности этих препаратов при монотерапии [1]. Однако значения ВГД после инстилляций в каждой из групп, учитывая стадию развития глаукомы, не могли быть отнесены к необходимому уровню давления цели.

Данные показателей гемоперфузии ПСГ у больных с этой стадией глаукомы в целом подтверждают тенденции, полученные у пациентов с начальной стадией (табл. 2).

Оценивая эффекты воздействия выбранных препаратов на гемоперфузию ПСГ, можно заключить, что из всех выбранных препаратов дорзоламид показал способность улучшать артериальный приток в ПЦА и повышать ПД, не влияя на уровень ЭВД. Больше эти гемодинамические эффекты были выражены у пациентов с I стадией ПОУГ, меньше – со II стадией. Тимолол и проксодолол не оказывали существенного влияния ни на артериальный кровоток в ПЦА, ни на венозный отток в ПЦВ. Проксофелин из всего числа выбранных препаратов обладал наиболее выраженным влиянием на ЭВД, что может иметь целенаправленное применение при глаукоме с повышенным ЭВД.

Литература

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология / Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 464 с.
- Петраевский А.В. Исследование кровообращения переднего сегмента глаза, его клиническое значение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 48 с.
- Петраевский А.В., Гндоян И.А. Способ определения перфузионного давления в переднем сегменте глаза. – Патент РФ № 2402975 от 20.01.10 г., приоритет по заявке № 2009123753 от 22.06.2009.

4. Harris A., Arend O., Arend S., Martin B. Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar haemodynamics // *Acta Ophthalmol. Scand.* -1996. -Vol. 74. - P. 569-572.

5. Harris A., Arend O., Kagemann L. Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* - 1999. - Vol. 15. - P. 189-197.

6. Harris A., Arend O., Chung H.S. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients // *Ophthalmology.* - 2000. - Vol. 107. - P. 430-434.

7. Harris A., Migliardi R., Rechtman E. et al. Comparative analysis of the effects of dorzolamide and latanoprost on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma // *Eur. J. Ophthalmol.* - 2003. - Vol. 13. - P. 24-31.

Гостева К.Е.¹, Кузнецов С.Л.²

Результаты мониторинга рубеоза радужной оболочки после переднекамерного введения луцентиса при неоваскулярной глаукоме диабетического генеза

¹ГБУЗ Пензенская областная офтальмологическая больница;

²ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, г. Пенза

В последние годы в комплексном лечении различных заболеваний органа зрения, сопровождающихся явлениями неоваскуляризации, начали применять ингибиторы ангиогенеза (VEGF). Неоваскулярная глаукома остается одним из самых тяжелых осложнений диабетической офтальмопатии, а рубеоз радужки и радужно-роговичного угла (РРУ) является основной причиной как повышения внутриглазного давления (ВГД), так и геморрагических осложнений хирургического лечения данного вида глаукомы. Известно, что эффективность и безопасность антиглаукоматозной дренажной хирургии при рубеозе радужки и угла передней камеры могут значительно повышаться при предварительном использовании ингибиторов ангиогенеза (VEGF) (Iliev M.E. et al., 2006; Eid T.M. et al., 2009). Вместе с тем, по данным различных авторов, регресс неоваскуляризации после интравитреального введения VEGF носит вре-

менный характер и составляет от 4 недель до 2-4 месяцев (Avery R.L. et al., 2006; Grisanti S. et al., 2006; Gonzalez V.H. et al., 2009). В последнее время в литературе появились сообщения о переднекамерном введении VEGF, которое является применением препарата «off-label» (вне зарегистрированных показаний) и актуально для пациентов со значительным повышением ВГД (Белый Ю.А. с соавт., 2011; Бикбов М.М. с соавт., 2011; Крылов В.А. с соавт., 2011; Балашевич Л.И., Измайлов А.С., 2012). Исходя из вышесказанного, нам представляется актуальным изучение эффективности влияния VEGF-препарата (луцентиса) на явления рубеоза радужки и РРУ при его переднекамерном введении у пациентов с рубеозом и неоваскулярной глаукомой диабетического генеза.

Цель: анализ результатов мониторинга состояния радужной оболочки и РРУ пациентов с рубеозом и неоваскулярной глаукомой диабетического генеза при переднекамерном введении ингибиторов ангиогенеза (ПВИА).

Материал и методы. Под наблюдением в сроки от 4 до 6 мес. находились 5 пациентов (5 глаз) в возрасте от 67 до 79 лет. У всех пациентов на фоне сахарного диабета 2 типа имелась пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР). На всех глазах имела место манифестная неоваскулярная глаукома с выраженным рубеозом поверхности радужки и закрытием РРУ плоскостной передней синехией. Острота зрения до операции варьировала от 0,1 до 0,6. На фоне медикаментозного лечения (?-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы) величина офтальмотонуса составила от 28 до 34 мм рт. ст. На 1 глазу ранее была выполнена панретинальная лазерная коагуляция (ПРК) и имплантирована ИОЛ после неосложненной ФЭК. На 4 глазах прозрачность сред не позволяла провести ПРК. Во всех случаях для профилактики осложнений и повышения эффективности планового дренирующего хирургического вмешательства как этап использовали ПВИА в виде 1,25 мг луцентиса. Через 3-4 дня выполняли фистулизирующие операции (СТЭ) с переднекамерной и интрасклеральной имплантацией силиконовых дренажей.

В послеоперационном периоде для оценки состояния радужной оболочки, РРУ и положения дренажа, помимо общепринятых методов исследования, использовали биомикроскопию и гониоскопию с фоторегистрацией и ультразвуковую биомикроскопию (УБМ). Все пациенты подвергались обследованию как до ПВИА, так и после ПВИА в сроки 3, 6, 12 часов, а также через 1-7 дней и 1, 3, 6 месяцев после операции.

Результаты. Осложнений при ПВИА не было. После ПВИА в течение уже первых суток отмечали побледнение (через 3-6 часов) и постепенное исчезновение (12-24 часа) рубеоза радужки и РРУ. Полное исчезновение явлений рубеоза на всех глазах отмечали через 24-48 часов. Влияния ПВИА на уровень ВГД в сроки 3-4 дня нами не отмечено. Все операции СТЭ прошли без осложнений. В раннем послеоперационном периоде на 4 глазах отмечали гифему 1-2 мм, которая рассасывалась на фоне медикаментозного лечения в сроки до 10 дней. В послеоперационном периоде проводилась противовоспалительная, рассасывающая, ангиопротекторная и гипотензивная (ингибиторы карбоангидразы) терапия. Острота зрения в раннем послеоперационном периоде незначительно снижалась в связи с наличием гифемы, но к 7-10 дню восстанавливалась до предоперационного уровня и существенно не менялась за весь период наблюдения. Уровень ВГД с первого дня после операции значительно снизился и составил от 13 до 18 мм рт. ст. В отдаленном послеоперационном периоде (до 6 мес.) также наблюдалось стойкое снижение ВГД. При гониоскопическом и УБМ-контроле положения дренажа установлено его стабильное положение в углу передней камеры глаза и формирование интрасклеральных и субконъюнктивальных полостей фильтрации внутриглазной жидкости. Вместе с тем на всех глазах в сроки 8-11 недель после комбинированного вмешательства нами отмечено возобновление рубеоза радужки и РРУ.

Выводы

1. Переднекамерное введение луцентиса в дозе 1,25 мг является безопасным и эффективным средством профилактики геморрагических осложнений в комбинированном лечении неоваскулярной диабетической глаукомы.

2. Результаты мониторинга рубеоза радужки и РРУ свидетельствуют о выраженной эффективности даже однократного ПВИА на неоваскуляризацию у пациентов с глаукомой диабетического генеза с первых часов после инъекции до 3 суток. Полученные данные могут являться обоснованием для проведения через 3-4 дня после этого фистулизирующих операций с имплантацией дренажа и их эффективности в сроки до 6 месяцев.

3. Однократное ПВИА радикально не решает проблему неоваскуляризации радужки и РРУ, а окончательные выводы об эффективности метода возможны на основании более длительных сроков наблюдения с изучением оптимальных дозировок и фармакокинетики VEGF-препаратов.

Иванов А.Н.

Использование лазеров для устранения обтурации фистулы УПК после проникающих антиглаукоматозных операций.

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава» России, г. Москва

В месте соединения корня радужки и задних слоев роговицы расположены структуры угла передней камеры (радужно-роговичный угол), обеспечивающие основной отток внутриглазной жидкости. Для компенсации глаукоматозных процессов оперативными методами формируют дополнительные фистулы в дренажной зоне.

При обтурации фистулы сгустками крови, экссудатом или радужкой отток жидкости прекращается. Для устранения этого состояния используют консервативные и оперативные способы. Однако консервативные способы требуют времени, а оперативные инструментальные связаны с риском появления осложнений.

Использование неинвазивной лазерной хирургии, сочетающей в себе коагуляционное и деструктивное воздействие, стимуляцию обменных процессов в трабекулярной зоне, позволяет устранить возникшие обтурации фистулы УПК, что и явилось основанием для исследований в данной работе.

Материал и методы. *Техника операции.* Использован разработанный нами метод лазерного воздействия на зону обтурированной фистулы, сформированной в ходе проникающей антиглаукоматозной операции. В зависимости от причины обтурации применяли два варианта техники операции.

Первый вариант показан в первые дни после операции – противовоспалительная терапия с предварительным воздействием на зону антиглаукоматозной операции ИАГ-лазерным излучением до уменьшения или исчезновения экссудата (кровоизлияния), при необходимости добавляют ферментативные препараты для ускорения лизиса объектов лазерного воздействия. При этом для устранения экссудата используют лазеры деструктивного и/или коагулирующего действия, а фибринолитический препарат вводят субконъюнктивально, и/или ретробульбарно, и/или парабульбарно, и/или в переднюю камеру, и/или в фильтрационную подушечку до лазерного воздействия или непосредственно после него.

Второй вариант применяют как в ранние сроки, так и до 2 месяцев после операции – воздействием импульсного неодимового ИАГ-лазера добиваются освобождения ущемленной радужки или элементов капсульной сумки хрусталика из зоны фистулы, образованной при антиглаукоматозной операции проникающего типа. Ущемленную ткань стремились вывести из раны трабекулярной зоны направленными импульсами, а при отсутствии эффекта – частично пересекали или «отталкивали» от зоны ущемления этим же лазерным воздействием или коагуляцией.

У 37 больных от момента обнаружения обтурации фистулизирующего отверстия до лазерного воздействия прошло от 12 часов до 4 недель. Причиной обтурации стал асептический экссудат в 8 (21,6%) случаях, хрусталиковые массы – в 4 (10,8%), кровь – в 4 (10,8%), ткань радужки – в 20 (54,1%), часть капсульной сумки – в 1 (2,7%).

ИАГ-лазерное вмешательство проводили под контролем гонолинзы. Энергия импульса – 2,0-6,5 мДж, количество импульсов – 15-50, сеансов – 2-4. Срок воздействия между сеансами – от 1 до 5 суток. В амбулаторных условиях проведено лазерное вмешательство в 9 (24,3%) случаях и в 18 (75,7%) случаях – стационарно.

Результаты. При ИАГ-лазерном вмешательстве:

– отмечено кровотечение в 2 случаях, у 3 больных ВГД после ИАГ-лазерного воздействия повысилось на 2-6 мм рт. ст.;

– биологические образования (кровь, выпот) лизировались в течение 1-3 суток. Характер воздействия на кровь зависел от сроков и проявлялся от нарушения целостности поверхности мазка крови до фрагментации конгломерата-сгустка, при этом скорость гемолиза была равномерной как при плотных структурах, так и при свежих кровоизлияниях;

– элемент капсульной сумки хрусталика фрагментировался;

– радужная оболочка отсепаровывалась или отсекалась.

При отсутствии результата выведения фиксированной части радужки из фистулы провели в 1 случае ИАГ-лазерное пересечение ущемленной части радужки в точке максимального приближения к фистуле и коагуляцию радужки для её выведения (2 случая).

При подключении к схеме лечения лазерного воздействия прямого фибринолитика (гемаза) сроки лизиса сокращались в 1,5-2 раза.

После лазерной операции в течение 3-7 дней назначали инстилляции 0,5% раствора дексаметазона и 0,25-0,5% растворов тимолола

малеата. Это обеспечивало купирование реактивного синдрома и нормальный уровень ВГД.

К возникшим изменениям в процессе лазерного лечения следует отнести: повышение ВГД – 14 (37,8%) случаев; изменение роговицы в виде локального отека – 6 (16,2%) случаев; кровотечение из сосудов радужки – 5 (13,5%); уменьшение размеров фильтрационной подушечки – 4 (10,8%); увеит – 4 (10,8%); в 2 случаях развился рецидив обтурации, для компенсации которого проведено консервативное лечение и повторное лазерное вмешательство. При дальнейшем наблюдении в течение полутора лет отрицательной динамики и рецидивов не наблюдалось.

Подводя итоги ИАГ-лазерного воздействия на зону фистулы угла передней камеры после обтурации экссудативным выпотом, кровью, хрусталиковыми массами, частью капсульной сумки и радужной тканью, следует отметить выраженный успех лазерных вмешательств, при этом дополнительное использование непрямого фибринолитика гемаза ускоряет лизис разрушаемых структур. Однако наличие в 10,1% случаев рецидивов обтурации фистулы асептического экссудата нельзя считать отягощающим фактором – здесь более вероятна ошибка выбора тактики сопровождающего консервативного лечения.

Изменение остроты зрения после ИАГ-лазерного вмешательства в этой подгруппе выражено слабо. В 26 (70,2%) случаях зафиксировано улучшение остроты зрения от 0,01 до 0,3 (в среднем 0,11) и не отмечено повышения зрительных функций в 11 (29,8%) случаях.

Выводы

1. Лазерное вмешательство проводят без нарушения целостности наружных оболочек глаз.

2. Разработанная методика по устранению обтурации фистулы радужкой, кровяными или экссудативными конгломератами, возникшей как осложнение после фильтрующей антиглаукоматозной операции, указывает на то, что впоследствии использование данной методики освобождают фистулу от обтурации без повреждения окружающих тканей с минимальным лазерным воздействием на глаз больного и нормализацией ВГД после первых сеансов.

Иомдина Е.Н.¹, Киселева О.А.¹, Светикова Л.А.¹,
Любимов Г.А.², Моисеева И.Н.², Штейн А.А.²

Оценка гидродинамики внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме с использованием новых расчетных показателей

¹ ФГБУ «М НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва;

² Институт механики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Повышение внутриглазного давления (ВГД) выше толерантного уровня и патология дренажной системы глаза, обуславливающая нарушение гидродинамики внутриглазной жидкости, считаются ведущими факторами развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [2, 7]. В настоящее время единственным клиническим способом оценки гидродинамических показателей глаза, применяющимся в России, является тонография, однако ее результаты далеко не всегда отражают реальное функциональное состояние дренажной системы и не позволяют с достаточной надежностью опираться на эти показатели при выборе индивидуальной тактики лечения ПОУГ.

Как известно, тонография заключается в измерении ВГД на протяжении 4 мин с использованием импрессионного или аппланационного тонометра под действием нагрузки, создаваемой тем же тонометром. Основные показатели, получаемые при тонографии (минутный объем внутриглазной жидкости – показатель притока, коэффициент легкости оттока, истинное ВГД) являются вычисляемыми величинами и определяются по тонометрическому давлению, полученному в начале и конце исследования в соответствии с формулами и номограммами, которые предложил Фриденвальд в 40–50-х годах XX века.

Поскольку снижение оттока даже при нормальном ВГД – один из признаков развития ПОУГ, определение гидродинамических показателей глаза может служить методом ранней диагностики заболевания. В то же время стандартная тонография обладает целым рядом недостатков. Прежде всего, при расчете тонографических показателей принимаются во внимание только два значения глубины погружения плунжера, то есть начальное и конечное ВГД, а форма кривой не учитывается. При этом тонограммы далеко не

всегда имеют одинаковую форму, что может свидетельствовать о разной проницаемости путей оттока, но при одинаковой разнице между начальным и конечным тонометрическим ВГД прибор покажет один и тот же коэффициент легкости оттока.

Еще одним фактором, важным для адекватного определения гидродинамических параметров, являются упругие свойства корнеосклеральной капсулы, которые также не учитываются в стандартном алгоритме расчета: у всех обследуемых, независимо от возраста, рефракции и других индивидуальных особенностей, используется один и тот же средний коэффициент упругости, предложенный Фриденвальдом. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что жесткость фиброзной оболочки глаза неодинакова в популяции и может различаться более чем в 10 раз. Кроме того, она повышена у пациентов с ПОУГ, для которых исследование гидродинамических показателей наиболее актуально [1].

В связи с этим, целью настоящей работы стала разработка нового алгоритма оценки показателей гидродинамики глаукомных глаз, предусматривающего учет формы тонографической кривой и индивидуальных упругих свойств корнеосклеральной капсулы.

Материал и методы. Исследование включало 50 пациентов (54 глаза), средний возраст которых составил 66 ± 6 лет. Из них пациенты с диагнозом ПОУГ (33 человека, 35 глаз) составили 1-ю группу, с подозрением на ПОУГ (8 человек, 8 глаз) – 2-ю группу, 9 здоровых лиц (11 глаз), соответствующих по полу и возрасту пациентам групп 1 и 2, служили группой контроля. Во всех группах проводили стандартное клиническое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, рефрактометрию, офтальмоскопию, пневмотонометрию, гониоскопию, а также тонографию и дифференциальную тонометрию с помощью прибора GlauTest 60 (Россия).

Модификация тонографии заключалась в дополнительном измерении ВГД по Шютцу сразу после проведения стандартной тонографии (с грузом 5,5 г) и через 2, 4, 6, 10 мин. При выполнении этих измерений пациент находился в том же положении, что и при тонографии, векорасширительное кольцо не удалялось, для увлажнения роговицы по мере необходимости выполнялись инстилляции физиологического раствора.

Для расчета показателей гидродинамики был разработан новый алгоритм, включающий обработку данных стандартной и модифицированной тонографии на базе математической модели и оценки индивидуального коэффициента ригидности по данным дифференциальной тонометрии [4, 5].

Результаты. При разработке алгоритма рассматривалась простейшая механическая модель глазного яблока. В этой модели глаз представляется упругой оболочкой, заполненной несжимаемой жидкостью при давлении P , связанной с системами притока и оттока. Разработанная на основе этого представления математическая модель [4, 5] дает экспоненциальную зависимость для давления

$$P = P_{st} + (P_t(0) - P_{st})e^{-\frac{t}{\tau}},$$

где $P_t(0)$ – начальное давление (т. е. под нагрузкой при $t = 0$), P_{st} – давление, которое установилось бы в глазу при неограниченной длительности нагружения (P_{st} всегда больше, чем P_0), τ – характерное время изменения давления при тонографии. Эти константы связаны с параметрами, характеризующими механические свойства и состояние глаза соотношениями

$$P_e - P_{e0} = P_{st} - P_0; C = \frac{1}{\tau K}.$$

Здесь K – объемная жесткость корнеосклеральной оболочки, а P_e и P_{e0} – давление в эписклеральных венах под нагрузкой и в ее отсутствие. Аппроксимируя тонограмму с помощью экспоненты и определяя параметр τ и асимптотическое значение давления P_{st} при $t \rightarrow \infty$ можно оценить C и изменение давления в эписклеральных венах $P_e - P_{e0}$ при нагружении, если известны P_0 , P_{e0} и K . При стандартной методике значение $P_e - P_{e0} = 1,25$ мм рт. ст. задается заранее, и используются усредненные упругие свойства корнеосклеральной оболочки [7].

Показатель K , определяющий индивидуальные упругие свойства корнеосклеральной оболочки глаза, можно рассчитать двумя способами. В первом случае для расчета K (мм рт. ст./мм³) используется формула

$$K = P_0 E_i \ln 10,$$

где E_i – коэффициент ригидности корнеосклеральной оболочки, предложенный Фриденвальдом и равный 0,0215 мм⁻³, когда индивидуальные упругие свойства не учитываются, или коэффициенту ригидности, определяемому с помощью GlauTest 60 при дифференциальной тонометрии.

Результаты дифференциальной тонометрии показали, что разница между значениями P_0 , рассчитанными на основании среднего и индивидуального коэффициента ригидности, может достигать 10

мм рт. ст., что подтверждает необходимость учета индивидуальных упругих свойств при расчетах гидродинамических показателей глаза. Показатель E_d , посчитанный нами для группы здоровых лиц с помощью дифференциальной тонометрии, составил $0,016 \pm 0,003$, а у пациентов с ПОУГ (группа 1) – $0,028 \pm 0,004$ ($p < 0,05$), что отличается от средней величины, рассчитанной Фриденвальдом.

Принципиально иной способ определения значения показателя K , не зависящий от P_0 , также основан на результатах дифференциальной тонометрии (или эластотометрии). Используя данные измерения тонометрического давления двумя разными грузами, можно рассчитать параметр γ (мм рт. ст./Г):

$$\gamma = (P_t(G_1) - P_t(G_2)) / (G_1 - G_2),$$

где $P_t(G_1)$ и $P_t(G_2)$ – значения ВГД, полученные при измерении двумя различными грузами, а G_1 и G_2 – вес грузов. Далее для определения K мы воспользуемся зависимостью $\gamma(K)$, рассчитанной для дифференциальной тонометрии [6]. Этот вариант предпочтительнее, поскольку использует только индивидуальные данные.

Анализ данных обследования 3 групп пациентов свидетельствует о том, что показатель τ , так же как и показатель P_{st} , при ПОУГ отличается от соответствующих показателей контрольной группы, что дает возможность использовать эти параметры для диагностической оценки состояния путей оттока. Показатель τ оказался существенно выше у пациентов с ПОУГ, что объясняется худшей, чем в норме, проходимость путей оттока внутриглазной жидкости, отсутствием резерва проницаемости оболочек. В связи с этим у пациентов с ПОУГ даже при увеличении ВГД, вызванном установкой груза на глаз, отток увеличивается лишь незначительно. Данное предположение подтверждают и рассчитанные нами значения показателя P_{st} . Точнее, наиболее информативным показателем в этом отношении оказалась разница между P_{st} и P_0 .

По нашим данным, величина разницы между P_{st} и P_0 у пациентов с ПОУГ на 30,5% больше, чем у здоровых лиц. Большая величина разницы между P_{st} и P_0 у пациентов с ПОУГ может также характеризовать отсутствие резерва проходимости путей оттока, в связи с чем даже при увеличенном ВГД (за счет нагружения глаза плунжером) отток увеличивается незначительно и ВГД в течение тонографии снижается слабо.

Таким образом, с помощью нового подхода к обработке тонографической кривой (учета ее вогнутости) и учета индивидуальных параметров жесткости глазного яблока удалось вывести новую

формулу для более точной оценки C , а также получить два новых показателя, характеризующих состояние путей оттока – τ и P_{st} .

Помимо новой методики обработки стандартной тонографии, для уточненной диагностики состояния путей оттока мы предлагаем модифицированную тонографию, которая отличается от стандартной тем, что исследование динамики давления под тяжестью плунжера дополняют исследованием динамики ВГД после снятия нагрузки.

С помощью данного способа можно получить новое значение коэффициента легкости оттока C_p при постепенно возрастающем ВГД, изначально меньшем, чем P_0 .

Для вычисления показателя C_p используем то же уравнение, что и при стандартной тонографии, получая соотношение:

$$\frac{\tau_p}{\tau} = \frac{C}{C_p}.$$

Анализ результатов модифицированной тонографии показал, что у пациентов с ПОУГ разница показателей τ_p и τ больше; это подтверждает снижение функциональной активности путей оттока в глаукомных глазах. У здоровых лиц разница между τ_p и τ составила $2,5 \pm 0,5$ мин, что на 38% ниже, чем у пациентов с ПОУГ ($4,14 \pm 1,5$ мин).

Применение нового алгоритма обработки тонограмм позволило более точно оценить гидродинамические показатели глаз пациентов с ПОУГ, которым проводилась протеолитическая терапия в виде магнитофореза с раствором коллалазина [3]. Расчет показал, что в результате лечения достоверно изменились предложенные новые показатели: τ и разница между P_{st} и P_0 . Непосредственно после курса протеолитической терапии – уменьшился на 45%, а разница между P_{st} и P_0 выросла на 34%. Снижение – отражает улучшение проницаемости путей оттока, достигнутое с помощью протеолитической терапии, а рост разницы между P_{st} и P_0 связан, по-видимому, с усилением притока внутриглазной жидкости.

Заключение. Новый алгоритм оценки показателей гидродинамики глаукомных глаз позволяет с помощью комбинации тонографии (стандартной и модифицированной) и дифференциальной тонометрии существенно точнее определять коэффициент легкости оттока с учетом индивидуальных характеристик упругости оболочек глаза и формы тонографической кривой, оценивать лабильность выводящих путей под воздействием механической нагрузки. Предложенные показатели (P_{st} , τ и τ_p/τ) имеют диагностическую значимость для дополнительной оценки состояния путей оттока внутриглазной жидкости.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 11-01-00774).

Литература

1. Арутюнян Л.Л. Роль вязкоэластических свойств глаза в определении давления цели и оценке развития глаукоматозного процесса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009.
2. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. – М., 2008. – 352 с.
3. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Киселева Т.Н. и др. Клиническая оценка возможности ферментативной регуляции биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы и гидродинамики глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Всерос. школа офтальмолога, 12-я: Материалы. – М., 2013. – С. 78-85.
4. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. и др. Методика обработки результатов тонографического исследования // Глаукома. – 2008. – № 1. – С. 42-47; № 2. – С. 21-25.
5. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. и др. Об оценке величины оттока жидкости из глаза с помощью модифицированного метода тонографии // Рос. журн. биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 8-20.
6. Моисеева И.Н., Штейн А.А. Исследование зависимости давления – объем для глазного яблока при нагружении тонким стержнем // Изв. РАН. Мех. жидк. и газа. – 2013. – № 4. – С. 3-14.
7. Национальное руководство по офтальмологии / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. – М., 2008. – 944 с.

Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В., Хватова А.В.

Особенности морфометрического анализа диска зрительного нерва при врожденной глаукоме

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Введение. Значительное место среди причин слепоты и слабовидения занимает врожденная патология органа зрения. По данным зарубежной литературы, на долю врожденной глаукомы среди причин слепоты приходится от 1 до 10% (Foster, 1992; Elder, 1993; Khaw, 1996). Успех лечения этого заболевания зависит от раннего его выявления, а прогноз по зрению – от состояния зрительного нерва.

Диагностика заболеваний органа зрения у детей более трудна, чем у взрослых (Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И.). Применение большинства методов исследования, особенно у детей раннего и младшего возраста, затруднительна, а часто и невозможна, поскольку требует адекватного словесного ответа. В связи с этим при обследовании ребенка на первый план выходят объективные методы исследования. В последнее время предложен ряд методик, позволяющих визуализировать и количественно оценить структурные изменения диска зрительного нерва (ДЗН) при глаукоме.

Одним из таких методов исследования является томография сетчатки и зрительного нерва. Внедрение в широкую офтальмологическую практику морфометрического анализа ДЗН позволило перейти к более точной оценке изменений и сопоставлению этих параметров в динамике. Выявление глаукомы у взрослых, деление на стадии, оценка при длительном наблюдении и лечении проводятся на основании внешнего вида и количественного описания топографических структур зрительного нерва и их взаимоотношений. Однако результаты исследований состояния ДЗН и окружающих зон сетчатки при врожденной глаукоме в зависимости от общепринятой классификации глаукомы по стадиям ограничено представлены в литературе и требуют дальнейшего изучения.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 49 детей в возрасте от 3 до 17 лет (57 глаз) с врожденной глаукомой. Группой контроля служили 7 детей (14 глаз) без поражения органа зрения соответствующего возраста.

В исследование вошли дети с простой формой врожденной глаукомы (собственно гидрофтальм) – 45 глаз, из них в начальной стадии – 5 (11,1%), развитой – 24 (53,3%), далекозашедшей – 16 (35,5%).

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование. Ретинальную томографию ДЗН проводили с помощью прибора HRT3 (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany).

Оценивали следующие параметры: Disc area (mm²) – площадь ДЗН; Cup area (mm²) – площадь экскавации; rim area (mm²) – площадь нейроретинального ободка; cup/disc area – отношение площади экскавации к площади ДЗН; rim/disc area – отношение площади нейроретинального ободка к площади ДЗН; cup volume (mm³) – объем экскавации; rim volume (mm³) – объем нейроретинального ободка; mean cup depth – средняя глубина экскавации; maximum cup depth – максимальная глубина экскавации; height variation

contour – высота вариации поверхности сетчатки вдоль контурной линии или наивысшее отклонение профиля (это отклонение в наивысшей точке, расположенной на контурной линии, и это различие в высоте между наивысшим подъемом и снижением; cup shape measure – объемный профиль экскавации; mean RNFL thickness – средняя толщина волокон зрительного нерва вдоль контурной линии; RNFL cross section area – площадь поперечного сечения СНВС по краю диска; linear cup/disc ratio – соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН; max. contour elevation – максимальный подъем контурной линии; max. contour depression – максимальное снижение контурной линии; CLM temporal sup. – изменение височно-верхней контурной линии ДЗН (разница между средней высотой поверхности сетчатки по контурной линии в височном и верхневисочном квадрантах); CLM temporal inf. – изменение височно-нижней контурной линии ДЗН (разница между средней высотой поверхности сетчатки по контурной линии в височном и нижневисочном квадрантах).

Все пациенты проходили обследование на фоне нормализованного ВГД.

Результаты. В табл. 1 представлены основные морфометрические характеристики у детей с врожденной глаукомой.

Статистически достоверные различия выявлены между нормой и I стадией глаукомы по максимальной глубине экскавации ($p = 0,064$). Между нормой и II стадией достоверность была ниже: максимальная глубина экскавации $p = 0,07$, площадь поперечного сечения СНВС по краю диска $p = 0,09$ и CLM temporal sup $p = 0,11$. Между нормой и III стадией наибольшие различия были по параметру CLM temporal sup $p = 0,006$.

Наибольшие различия морфометрических характеристик выявлены между I и II стадиями. Между 1 и 3-й группами статистически достоверные различия выражены в меньшей степени. Наибольшие различия регистрировались между размерами экскавации ($p = 0,037$), площадью экскавации ($p = 0,02$), отношениями площади экскавации к площади ДЗН ($p = 0,021$) и отношением площади нейроретинального ободка к площади ДЗН ($p = 0,038$), средней и максимальной глубиной экскавации ($p = 0,039$ и $p = 0,021$ соответственно).

При выявлении связей между морфометрическими критериями выявлены: сильная прямая корреляция – между площадью ДЗН и площадью экскавации 0,640 ($p = 0,001$) и средняя – с объемом экскавации 0,558 ($p = 0,002$); прямая корреляция – с площадью нейро-

Таблица 1

Морфометрические показатели у детей с врожденной глаукомой

Морфометрические показатели	Группы	Норма n=14	Глаукома		
			I стадия	II стадия	III стадия
Disc area, mm ²		2,34±0,27	2,53±0,18	2,62±0,11	2,54±0,24
Cup area, mm ²		0,88±0,32	1,1±0,38	1,23±0,14	0,96±0,50
Rim area, mm ²		1,46±0,19	1,43±0,25	1,37±0,13	1,77±0,2
Cup/disc area		0,35±0,09	0,41±0,13	0,46±0,04	0,47±0,19
Rim/disc area		0,64±0,09	0,58±0,13	0,53±0,05	0,72±0,19
Cup volume (mm ³)		0,21±0,09	0,45±0,17	0,61±0,1	0,61±0,23
Rim volume (mm ³)		0,24±0,06	0,28±0,11	0,29±0,04	0,46±0,1
Mean cup depth		0,21±0,03	0,32±0,72	0,43±0,05	0,43±0,16
Maximum cup depth		0,7±0,15	0,92±0,21	0,91±0,11	0,93±0,32
Height variation contour		0,23±0,04	0,34±0,03	0,39±0,04	0,4±0,18
Cup shape measure		-0,24±0,08	-0,2±0,05	-0,15±0,03	-0,2±0,11
Mean RNFL thickness		0,14±0,02	0,11±0,07	0,13±0,02	0,18±0,13
RNFL cross section area		0,72±0,1	0,63±0,37	0,71±0,14	0,74±0,35
Linear cup/disc ratio		0,58±0,08	0,6±0,13	0,66±0,39	0,66±0,42
Max. contour elevation		-0,08±0,02	-0,1±0,04	-0,1±0,05	-0,13±0,09
Max. contour depression		0,16±0,02	0,23±0,04	0,29±0,04	0,29±0,14
CLM temporal sup		0,11±0,04	0,08±0,06	0,07±0,02	0,09±0,09
CLM temporal inf.		0,11±0,03	0,14±0,03	0,12±0,03	0,15±0,3

ретиального пояса 0,334 ($p = 0,005$). Из чего следовала средняя прямая связь площади ДЗН и отношение площади экскавации к площади ДЗН – 0,409 ($p = 0,001$) и обратная средняя связь отношения площади нейроретинального ободка к площади ДЗН – -0,420 ($p = 0,005$). Интересен тот факт, что чем больше ПЗО, тем больше размер ДЗН, однако, несмотря на наличие корреляции, она носит сред-

ний, хотя и достоверный характер 0,281 ($p = 0,048$), также имеется прямая связь ПЗО с максимальным снижением контурной линии 0,355 ($p = 0,011$) и CLM temporal inf – 0,311 ($p = 0,03$).

Анализ площади экскавации выявил как ожидаемые корреляции: связь площади нейроретинального ободка со стадией заболевания (обратная средней силы) -0,443 ($p = 0,001$), отношение площади экскавации к площади ДЗН (очень сильная прямая) 0,946 ($p=0,001$) и отношение площади нейроретинального ободка к площади ДЗН (очень сильная обратная) – -0,936 ($p=0,001$), средней глубины экскавации 0,744 и максимальной глубиной экскавации 0,611 ($p = 0,002$), так и менее ожидаемые: со средней толщиной волокон зрительного нерва вдоль контурной линии -0,526 ($p = 0,002$) и площадью поперечного сечения СНВС по краю диска -0,415 ($p = 0,002$).

Обсуждение. Уже давно не вызывает сомнения тот факт, что основной причиной снижения остроты зрения при глаукоме является гибель как самих ганглиозных клеток, так и их аксонов. Многие исследования показали, что структурным отражением данного патологического процесса является уменьшение толщины слоя нервных волокон и изменение топографических характеристик ДЗН при морфометрическом анализе (Burgoyne C.F.).

Индивидуальный подход при определении влияния повышенного внутриглазного давления на структуры глаза предполагает учет многих существующих факторов, одним из которых является прочность (биомеханическая устойчивость) соединительнотканых структур глаза (Волков В.В., 2004). При развитии глаукомы клинически наблюдается значительное синхронное истончение фиброзной оболочки (роговицы и склеры) и накопление ее остаточных деформаций. А.И. Симановский, сопоставив эти данные с данными В.В. Волкова по визуально наблюдаемому изменению экскавации ДЗН по мере развития глаукомы, предполагает, что изменения биомеханических свойств склеры происходят синхронно с истончением решетчатой мембраны склеры и увеличением экскавации ДЗН (Симановский А.И., 2005). Те же тенденции наблюдаются и в отношении снижения толщины роговицы (EGPS, 2006).

Склера новорожденного и маленького ребенка более тонкая, чем у взрослого, поэтому деформация фиброзной оболочки развивается быстрее и носит более выраженный характер. Зрительный нерв у новорожденного значительно тоньше зрительного нерва взрослого, и диаметр его диска несколько меньше. В первые месяцы жизни он становится толще за счет развития миелиновой обкладки его во-

локон. Возможно, нейрорецепторный аппарат ребенка обладает большей пластичностью, чем взрослого. Этим можно объяснить более высокие зрительные функции при выраженной деформации ДЗН. Можно предположить, что изменение переднезадней оси (ПЗО) глаза не отражает полной картины всех изменений при развитии глаукомного процесса у ребенка. Поскольку именно размеры ПЗО лежат в основе подразделения на стадии врожденной глаукомы, в нашем исследовании мы не получили достоверных различий между группами по большинству морфометрических параметров.

Как видно из результатов исследования, выраженных морфометрических различий между здоровыми детьми при ПЗО $22,5 \pm 0,84$ и 3-й группой с ПЗО $24,8 \pm 0,6$ выявлено не было, хотя такие изменения наблюдались в 1 и 2-й группах. В 3-й группе происходит деформация глаза с растяжением оболочек за счет воздействия не только на решетчатую пластинку, но и на всю фиброзную оболочку в целом, приводя к увеличению размеров роговицы и глаза, что существенно снижает патологическое воздействие на нервные волокна в зоне ДЗН. Если в целом в этой группе нет значимых отличий от начальных стадий заболевания, то сама группа по интенсивности изменений морфометрических показателей ДЗН не однородна. В ней присутствуют пациенты как со значительным отклонением от нормы, так и без патологических изменений по основным параметрам.

Заключение. Таким образом, при функциональной оценке стадий врожденной глаукомы морфометрический анализ позволяет дополнительно характеризовать состояние зрительной системы внутри стадий врожденной глаукомы, что дает возможность более точно прогнозировать функциональные исходы данных пациентов. Морфометрический анализ параметров ДЗН при врожденной глаукоме является необходимым диагностическим исследованием для мониторинга за течением врожденной глаукомы. Полученные данные указывают на важность морфометрического анализа при врожденной глаукоме как в целом, так и в оценке стадий заболевания.

**Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В.,
Василенкова Л.В.**

Бесшовная ревизия фильтрационной подушки с применением лечебной контактной линзы

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Формирование оптимальной по высоте, размерам и степени функционирования фильтрационной подушки (ФП) является важным результатом успешной синустрабекулэктомии. Патологически измененная ФП приводит к развитию нежелательных осложнений в виде гипертензии или выраженной гипотонии с риском развития вторичной инфекции [4, 6, 7]. У некоторых пациентов она может напоздать на роговицу с образованием так называемой нависающей (или гигантской) ФП. Нависающие ФП вызывают жалобы пациентов на косметические недостатки, неприятные ощущения (дизестезию), могут индуцировать отек и даже декомпенсацию роговицы [3, 5]. Кроме того, они могут индуцировать отек (и даже декомпенсацию роговицы) и инфицироваться. Лечение проводится при наличии симптомов дизестезии или нарушении зрительных функций. Используется техника отделения тупым шпателем, техника отделения при наложении компрессионных швов в области лимба, удаление ножницами роговичной части нависающей ФП с наложением швов на конъюнктиву или с дальнейшей бесшовной реэпителизацией. Предложены также методы коррекции фильтрационной подушки с применением аргон- и Nd:YAG-лазерной фотокоагуляции [1]. Цель хирургической коррекции – добиться устранения нависающей части с роговицы без нарушения функции фильтрационной подушки. Молодой возраст пациентов, верхненосовая локализация ФП, синдром «сухого глаза» и применение антиметаболитов в фильтрующей хирургии увеличивают вероятность формирования нависающих тонких и кистовидных ФП. Конъюнктура в таких случаях слишком тонкая, чтобы применять шовную фиксацию, поэтому предложено использовать мягкую контактную линзу (МКЛ) для защиты раневой поверхности в период реэпителизации у больных с бесшовной ревизией ФП после фистулизирующих операций с применением антиметаболитов [2].

Цель: изучить эффективность и безопасность бесшовной техники удаления нависающей части фильтрационной подушки с использованием склеральной мягкой контактной линзы после фистулизирующих операций с применением антимаетаболитов.

Материал и методы. Под наблюдением находились 3 пациента (3 глаза) больных ПОУГ (в возрасте 45, 52 и 61 года) через 12-16 месяцев после синустрабекулэктомии с локализацией ФП на 12 часах основанием к лимбу, получившие в послеоперационном периоде от 5 до 7 инъекций 5-фторурацила (в дозе 5 мг) под конъюнктиву. Все пациенты имели нависающую ФП, вызывавшую жалобы на косметические недостатки (3 глаза) и наличие симптомов дизестезии (2 глаза), несмотря на систематическое использование либрикантов в виде капель и гелей. Все больные были обследованы общепринятыми клиническими методами исследования, после чего была проведена бесшовная ревизия нависающей ФП с использованием контактной линзы.

Техника операции: под местной анестезией накладывается тракционный шов 8-0 на роговицу перед нависающей ФП. Глаз ротируется книзу для открытия доступа к фильтрационной подушке. Проводится парацентез роговицы с темпоральной стороны. В переднюю камеру вводится небольшое количество вискоэластика для исключения опорожнения камеры во время операции. Участок фильтрационной подушки, нависающей на роговицу, отсепааровывается от боуменовой мембраны лезвием или другим острым инструментом, возможна также тупая отсепааровка. Отделенная часть ФП поднимается и придерживается целлюлозным спонжем. Отсепааровывание проводится до границы роговицы и лимба, далее нависающая часть иссекается ножницами Vannas. Тракционный шов удаляется. Субконъюнктивально вводится антибиотик со стероидным препаратом. На роговицу пациента накладывается лечебная контактная линза диаметром 18 мм для ускорения реэпителизации роговицы.

Результаты. Лечебная контактная линза оставалась на 2 глазах 1 неделю и на 1 глазу 2 недели и снималась под контролем флюоресцеиновой пробы. Через 2 недели у всех пациентов наружная фильтрация отсутствовала. Антибиотикотерапия прекращалась после снятия МКЛ. Длительность закапывания стероидных препаратов регулировалась в зависимости от состояния фильтрационной подушки. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Среднее значение ВГД (Маклаков 10 г) до ревизии составило $17,1 \pm$

$2,6$ мм рт. ст., через 1 месяц после ревизии – $14,0 \pm 1,9$ мм рт. ст., через 3 месяца – $15,2 \pm 1,6$ мм рт. ст., через 1 год – $19,7 \pm 1,0$ мм рт. ст. Рецидива нависания ФП на роговицу и проявления у пациентов симптомов дизестезии за время наблюдения не отмечено.

Заключение. Бесшовная ревизия нависающей части фильтрационной подушки с использованием склеральной мягкой контактной линзы является эффективным и безопасным методом лечения больных глаукомой после фистулизирующих операций с применением антимаетаболитов, позволяющим сохранить хорошее функционирование фильтрационной подушки.

Литература

1. Прокофьева М.И. Гистопатогенетические аспекты формирования фильтрационных подушечек после антиглаукоматозных операций и методы их коррекции // Вестн. офтальмологии. – 2003. – № 1. – С. 49-50.
2. Anis S., Ritch R., Shihadeh W., Liebmann J. Surgical reduction of symptomatic, circumferential, filtering blebs // Arch. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124, No. 9. – P. 1317-1320.
3. Barton K. Bleb dysesthesia // J. Glaucoma. – 2003. – Vol. 12, No. 3. – P. 281-284.
4. Cantor L.B., Mantravadi A., WuDunn D. et al. Morphologic classification of filtering blebs after glaucoma filtration surgery: the Indiana Bleb Appearance Grading Scale // J. Glaucoma. – 2003. – Vol. 12, No. 3. – P. 266-271.
5. Hau S., Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 20, No. 2. – P. 131-136.
6. Wells A.P., Crowston J.G., Marks J. et al. A pilot study of a system for grading of drainage blebs after glaucoma surgery // J. Glaucoma. – 2004. – Vol. 13, No. 6. – P. 454-460.
7. Wells A.P., James K., Birchall W., Wong T. Information loss in 2 bleb grading systems // J. Glaucoma. – 2007. – Vol. 16, No. 2. – P. 246-250.

Киселева О.А. , Макуха С.А. , Якубова Л.В.

Изменение амплитуды глазного пульса больных первичной открытоугольной глаукомой после синустрабекулэктомии

ФГБУ «М НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Высокое внутриглазное давление (ВГД), ухудшение перфузии глазного яблока и снижение амплитуды глазного пульса рассматриваются как факторы риска развития и прогрессирования глаукомы [2, 6, 7, 9].

Динамический контурный тонометр Pascal представляет собой новую технологию для регистрации ВГД и амплитуды глазного пульса в мм рт. ст. «прямым транссклеральным методом». Прибор, основанный на принципе динамической контурной тонометрии (ДКТ), позволяет свести к минимуму влияние свойств роговицы на результаты измерений ВГД. Принцип ДКТ реализуется благодаря тому, что ВГД регистрируется в течение 5-7 пульсовых волн. Разница между диастолическими (нижними) и систолическими (верхними) пределами ВГД определяет показатель амплитуды глазного пульса (ОРА). Пульсирующие изменения ВГД вызваны объемом крови, который поступает в глаз, преимущественно в хориокапиллярное русло, в течение каждого сердечного цикла.

Проведены исследования, подтверждающие снижение ОРА в глазах больных первичной открытоугольной и нормотензивной глаукомой по сравнению со здоровыми людьми [6]. При этом более высокие уровни ОРА коррелируют с менее тяжелым течением глаукомы [9], а низкие уровни ОРА связывают с дефектами поля зрения средней и выраженной степени, что является фактором риска ухудшения зрительных функций [7].

Изучение влияния местных гипотензивных препаратов на ОРА методом ДКТ показало значительное повышение ОРА на фоне снижения ВГД при применении дорзоламида [3, 4] и отсутствие изменений его значений при использовании тимолола [3, 4, 5].

Обзор доступной литературы показал наличие незначительного числа работ, посвященных оценке влияния фистулизирующей хирургии на ОРА больных ПОУГ с противоречивыми результатами [1, 8].

Цель: изучить изменение амплитуды глазного пульса (ОРА) больных первичной открытоугольной глаукомой развитой и далекозашедшей стадий с нормализованным ВГД после классической синустрабекулэктомии.

Материал и методы. В ходе работы были использованы результаты обследования 16 пациентов (16 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой развитой и далекозашедшей стадий, средний возраст которых составил $68,6 \pm 6,8$ года. Помимо общепринятого офтальмологического обследования, всем больным проводились измерения ВГДм по Маклакову (груз 10 г), а также ВГДдкт и амплитуды глазного пульса ОРА (Pascal, SMT Swiss Microtechnology AG) до и спустя 4 недели после успешно проведенной классической синустрабекулэктомии (ВГДм < 20 мм рт. ст.). В качестве контрольного использовался парный глаз пациентов, который не подвергался хирургическому лечению.

Статистические методы: в связи с отсутствием правильного распределения полученных показателей, в сравнительный и корреляционный анализ включались их медианы. Для оценки взаимосвязи количественного и (или) порядкового признаков применяли метод ранговой корреляции по Спирмену путем расчета коэффициента корреляции R. С целью анализа равенства средних рангов использовали непараметрические методы (критерий Mann-Whitney).

Результаты. Значения показателей ОРА, ВГДдкт, ВГДм через 1 месяц после синустрабекулэктомии достоверно снизились (табл. 1). В контрольных глазах эти же показатели изменились недостоверно.

Изменение ОРА до операции в исследуемых глазах слабо положительно коррелировало с изменениями ВГДдкт и ВГДм ($R=0,333$, $p=0,331$ и $R=0,188$, $p=0,584$ соответственно). Через 4 недели после операции положительная корреляция ОРА с показателями ВГДдкт и ВГДм стала более значимой, но в пределах умеренных значений ($R=0,564$, $p=0,088$ и $R=0,430$, $p=0,204$ соответственно).

Свойства склеры, вероятно, оказывают свое влияние на показатель ОРА [1]. Повышенное ВГД может способствовать увеличению значений ОРА через изменение биомеханических свойств склеры. Предполагается, что общее снижение жесткости склерального кольца в результате успешной фистулизирующей хирургии может быть причиной снижения ОРА [10].

Заключение. Снижение показателей амплитуды глазного пульса коррелирует со снижением показателей ВГД у больных с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ после классической синустрабекулэктомии.

Таблица 1

**Показатели ОРА, ВГДдтк, ВГДм
до и после синустрабекулэктомии, медиана (мм рт. ст.)**

Показатель	ОРА	ВГДдтк	ВГДм
До СТЭ	4,35	27,35	28
После СТЭ	2,15*	15,7*	16,5*

Примечание: ОРА – амплитуда глазного пульса; ВГДдтк – внутриглазное давление по методу динамической контурной тонометрии; ВГДм – внутриглазное давление по Маклакову; СТЭ – синустрабекулэктомия; * – $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann-Whitney).

Литература

1. *Breusegem Ch., Fieuws S., Zeyen Th., Stalmans I.* Effect of trabeculectomy on the OPA // IOVS. – 2010. – Vol. 51, No. 1. – P. 231-235.

2. *Drance S., Anderson Dr., Schulzer M.* Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131. – P. 699-708.

3. *Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Rainer G. et al.* Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89, No.10. – P. 1293-1297.

4. *Schmidt K.G., von Ruckmann A., Pillunat L.E.* Topical carbonic anhydrase inhibition increases ocular pulse amplitude in high tension primary open angle glaucoma // Br. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 82, No.7. – P. 758-762.

5. *Schmidt K.G., von Ruckmann A., Becker R., Pillunat L.E.* Ocular pulse amplitude, intraocular pressure and beta blocker/carbonic anhydrase inhibition in combined therapy of primary open-angle glaucoma (in German) // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1999. – Vol. 215, No. 6. – P. 361-366.

6. *Stalmans I., Harris A., Vanbellinghen V. et al.* Ocular pulse amplitude in normal-tension and primary open-angle glaucoma // J. Glaucoma. – 2008. – Vol. 17, No. 5. – P. 403-407.

7. *Vulsteke C., Stalmans I., Fieuws S., Zeyen T.* Correlation between ocular pulse amplitude measured by dynamic contour tonometer and visual field defects // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 264, No. 4. – P. 559-565.

8. *Von Schulthess S.R., Kaufmann C., Bachmann L.M., et al.* Ocular pulse amplitude after trabeculectomy // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 244. – P. 46-51.

9. *Weizer J.S., Asrani S., Stinnett S.S., Herndon L.W.* The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude // J. Glaucoma. – 2007. – Vol. 16, No. 8. – P. 700-703.

10. *Yang Y.C., Hulbert M.F.* Effect of trabeculectomy on pulsatile ocular blood flow // Br. J. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 79. – P. 507-508.

Киселева О.А., Робустова О.В., Филиппова О.М., Калинина О.М.

Влияние фактоэмulsionификации на уровень внутриглазного давления и состояние фильтрационной подушечки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, ранее перенесших синустрабекулэктомия

ФГБУ «М НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ», г. Москва.

Глаукома и катаракта часто сосуществуют одновременно не только потому, что частота обоих заболеваний увеличивается с возрастом, но и в связи с тем, что внутриглазные хирургические вмешательства в целом, и фильтрационная хирургия глаукомы в частности, предрасполагают к образованию катаракты или ускоряют прогрессирование уже существующих помутнений хрусталика. Исследователи Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) выявили, что по сравнению с пациентами без предшествующей трабекулэктомии (ТЭ) риск развития катаракты после ТЭ без осложнений увеличивается на 47% и еще примерно в два раза – при наличии осложнений в послеоперационном периоде. Таким образом, необходимость удаления катаракты возникает в большинстве глаз, в которых ранее была выполнена ТЭ [3].

Большинство сообщений в литературе отмечают, что эстракапсулярная техника экстракции катаракты ведет к некоторому

снижению функциональной способности фильтрационной подушечки (ФП). Для 10-38% пациентов, ранее перенесших ТЭ, после экстракапсулярной экстракции катаракты (ЭЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) требуется дополнительное медикаментозное гипотензивное лечение или последующее антиглаукоматозное хирургическое вмешательство для поддержания внутриглазного давления (ВГД) [4, 5, 8]. В то же время данные о влиянии факоэмульсификации катаракты (ФЭК) на глазах с предшествующей фильтрационной хирургией противоречивы. Некоторые исследователи выявили, что неосложненная ФЭК не оказывает негативного влияния на хорошо функционирующие ФП и ВГД [6, 8, 9]. Однако имеются сообщения, что в послеоперационном периоде при неосложненной ФЭК может выявляться дисфункция ФП с тенденцией к увеличению ВГД и/или числа используемых препаратов для местной гипотензивной терапии (МГТ) [7, 10, 11].

Цель: изучение влияния ФЭК на уровень ВГД и состояние ФП у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), ранее перенесших синустрабекулэктомию (СТЭ).

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 33 пациента (33 глаза) с ПОУГ, которая у 15 сопровождалась признаками псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС). Среди исследуемых было 18 женщин и 15 мужчин в возрасте от 59 до 83 лет (в среднем – $70,18 \pm 1,15$ года). Глаукома II стадии была диагностирована в 51,5% (17 глаз) случаев, III стадии – в 48,5% (16 глаз). Ранее всем больным в различные сроки была выполнена СТЭ. До ФЭК ВГД на всех глазах было компенсировано либо без использования МГТ, либо с помощью 1-2 препаратов (к 2 препаратам приравнивали инстилляции комбинированных средств).

Всем пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, кинетическую периметрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Дополнительно оценивали состояние внутренней фистулы, характер ФП и число используемых препаратов МГТ.

ФЭК по стандартной методике была выполнена спустя 3-58 месяцев (в среднем – $16,3 \pm 2,35$ мес.) после СТЭ. В ходе операции на 9 (27,3%) глазах выполняли разделение задних синехий, 12 (36,4%) пациентам в связи с сублюксацией хрусталика были имплантированы внутрикапсульные кольца. Всем пациентам были имплантированы эластичные ИОЛ Rumex Hydro-Sense Aspheric Y (Rumex International Ltd.). Во всех случаях хирургическое вмешательство

не сопровождалось какими-либо операционными осложнениями. Минимальный период наблюдения составил 6 месяцев. 24 пациента (24 глаза) прослежены в сроки 12 месяцев и более.

Результаты и обсуждение. Среднее ВГД (P_0) до ФЭК составляло $14,88 \pm 0,48$ мм рт.ст. Оно увеличилось на 4,33, 1,73, 1,71, 1,6 и 2,08 мм рт. ст. на следующий день после операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев соответственно и было достоверно выше, чем до операции. Также выявлено достоверное увеличение по сравнению с предоперационным уровнем числа используемых местных гипотензивных препаратов во все сроки исследования (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинические показатели до ФЭК и в различные сроки после ФЭК ($M \pm ?$ (min-max))

Сроки наблюдения (число глаз, n)	Показатель		
	ВГД (P_0), мм рт. ст.	Острота зрения с коррекцией	Число используемых препаратов МГТ, n
До ФЭК (n=33)	$14,88 \pm 0,48$ (7-18)	$0,19 \pm 0,02$ (0,02-0,4)	$0,67 \pm 0,14$ (0-2)
После ФЭК	на следующий день (n=33)	$19,21 \pm 0,97$ (10-35) p=0,000	–
	7-е сутки (n=33)	$16,61 \pm 0,45$ (9-21) p=0,011	$0,57 \pm 0,04$ (0,1-1,0) p=0,000
	1 месяц (n=33)	$16,59 \pm 0,53$ (8-25) p=0,02	$0,66 \pm 0,04$ (0,2-1,0) p=0,000
	6 месяцев (n=31)	$16,48 \pm 0,50$ (10-24) p=0,02	$0,66 \pm 0,04$ (0,2-1,0) p=0,000
	12 месяцев (n=24)	$16,96 \pm 0,50$ (12-23) p=0,005	$0,63 \pm 0,05$ (0,1-1,0) p=0,000

Примечание: p – показатель достоверности по сравнению с данными до ФЭК.

В раннем послеоперационном периоде реактивная гипертензия в течение 1-3 суток выявлена на 11 (33,3%) глазах. Она может быть обусловлена наличием во влаге передней камеры компонентов, приводящих к механической блокаде доступа внутриглазной жидкости (ВГЖ) к структурам угла передней камеры (УПК) и трабекуле: фрагментов хрусталиковых масс, форменных элементов крови, гранул пигмента, белковых воспалительных фракций, остатков вискоэластика. По мнению Х.П. Тахчиди с соавт. (2006), патогенез реактивной гипертензии связан с формированием «порочного круга». При глаукоме патологические изменения нарушают отток ВГЖ еще до хирургического вмешательства, что приводит к более быстрому и выраженному развитию гипертензии после операции. В предрасположенных к гипертензии глазах исходные затруднения пассажа ВГЖ усугубляются, возникает отек трабекулы, который дополнительно усложняет эвакуацию водянистой влаги и приводит к повышению ВГД. Высокий уровень ВГД вызывает смещение внутренней стенки склерального синуса к наружной, развивается коллапс шлеммова канала с обтурацией выхода выпускников и затруднением оттока ВГЖ, с нарастанием гипертензии. Кроме того, высокий уровень гипертензии поддерживается ишемией глаза, что задерживает обратное развитие процессов альтерации и экссудации структур УПК [2].

В 7 случаях наблюдали самопроизвольный регресс гипертензии, в 4 случаях прибегали к выведению избыточной водянистой влаги через парацентез на 10 или 2 часах, выполненный в ходе ФЭК, по методике, предложенной И.Э. Иошиным с соавт. [1].

У части пациентов после ФЭК наблюдали изменение характера ФП, выражающееся в ее уплощении и сокращении размера (табл. 2). О подобных изменениях морфологической структуры ФП сообщается в литературе. По мнению A. Inal et al., снижение продукции ВГЖ и усиление увеосклерального оттока из-за воспалительной реакции, вызываемой ФЭК, вероятно, способствуют уменьшению размеров ФП [6].

Соответственно рекомендациям, изложенным в «Национальном руководстве по глаукоме», и учитывая наличие в исследуемой группе 48,5% глаз с III стадией глаукомы, устанавливали следующие критерии гипотензивной эффективности: полный успех – ВГД (P₀) ≤ 18 мм рт. ст. без использования МГТ; частичный успех – ВГД (P₀) ≤ 18 мм рт. ст. с использованием МГП, неуспех – ВГД (P₀) > 18 мм рт. ст. с использованием МГП и/или необходимость в повторной антиглаукоматозной операции. С увеличением време-

Таблица 2

Изменение характера ФП и уровня гипотензивного успеха после ФЭК (число глаз, n (%))

Показатель	Сроки наблюдения	До ФЭК (n=33)	После ФЭК			
			7-е сутки (n=33)	1 мес. (n=33)	6 мес. (n=31)	12 мес. (n=24)
Характер ФП						
– выраженная, разлитая		16 (48,5)	14 (42,4)	12 (36,35)	10 (32,3)	8 (33,3)
– выраженная, с наличием кист		7 (21,2)	7 (21,2)	5 (15,2)	5 (16,1)	3 (12,5)
– приподнятая, с видимыми границами		5 (15,15)	5 (15,2)	4 (12,1)	5 (16,1)	2 (8,3)
– плоская		5 (15,15)	7 (21,2)	12 (36,35)	11 (35,5)	11 (45,9)
Уровень гипотензивного успеха						
– полный		20 (60,6)	16 (48,5)	15 (45,5)	11 (35,5)	7 (29,2)
– частичный		13 (39,4)	11 (33,3)	14 (42,4)	15 (48,4)	13 (54,2)
– неуспех		–	6 (18,1)	4 (12,1)	5 (16,1)	4 (16,6)

ни, прошедшего после ФЭК, снижается уровень гипотензивного успеха (табл. 2). Случаи выявления неуспеха служили поводом для усиления гипотензивного режима. Двум пациентам в связи с субкомпенсацией ВГД на максимальном гипотензивном режиме выполнены повторные антиглаукоматозные операции в сроки 3 и 4 месяца после ФЭК.

Заключение. ФЭК у пациентов с нормализованным офтальмотоном, ранее перенесших СТЭ, может вести к изменению характера и потере функциональной способности ФП, тем самым – к увеличению уровня ВГД и количества используемых гипотензивных препаратов.

Литература

1. Иошин И.Э., Яновская Н.П., Лысенко С.В., Арутюнян И.А. Способ хирургического лечения гипертензии в раннем послеоперационном пе-

риоде при тоннельной хирургии катаракты. – Патент РФ № 2236199 от 2002.08.07.

2. *Taxchidi X.P., Ioшин И.Э., Арутюнян И.А., Алиев Э.Г.* Особенности клиники и лечения больных с реактивной гипертензией после факэмульсификации катаракты // *Офтальмохирургия*. – 2006. – № 2. – С. 19–25.

3. *Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) Investigators.* Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, No. 12. – P. 1771–1779.

4. *Casson R.J., Riddell E., Rahman R. et al.* Longterm effect of cataract surgery on intraocular pressure after trabeculectomy – extracapsular extraction versus phacoemulsification // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2002. – Vol. 28, No. 12. – P. 2159–2164.

5. *Chen P.P., Weaver Y.K., Budenz D.L. et al.* Trabeculectomy function after cataract extraction // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105, No. 10. – P. 1928–1935.

6. *Inal A., Bayraktar S., Inal B. et al.* Intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in eyes with previous trabeculectomy: a controlled study // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2005. – Vol. 83, No. 5. – P. 554–560.

7. *Klink J., Schmitz B., Lieb W.E. et al.* Filtering bleb function after clear cornea phacoemulsification: a prospective study // *Br. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89, No. 5. – P. 597–601.

8. *Manoj B., Chaco D., Khan M.Y.* Effect of extracapsular cataract extraction and phacoemulsification performed after trabeculectomy on intraocular pressure // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2000. – Vol. 26, No. 1. – P. 75–78.

9. *Mietz H., Andresen A., Welsandt G., Kriegelstein G.K.* Effect of cataract surgery on intraocular pressure in eyes with previous trabeculectomy // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 239, No. 10. – P. 763–769.

10. *Rebolleda G., Munoz-Negrete F.J.* Phacoemulsification in eyes with functioning filtering blebs: a prospective study // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109, No. 12. – P. 2248–2255.

11. *Shingleton B.J., Donoghue M.W., Hall P.E.* Results of phacoemulsification in eyes with preexisting glaucoma filters // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2003. – Vol. 29, No. 6. – P. 1093–1096.

Колесникова М.А., Бурнашева Д.Р.

Первичная инвалидность по глаукоме в Рязанской области

ГБОУ высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава Российской Федерации, г. Рязань

Актуальность. Вопросам эпидемиологии первичной глаукомы и слепоты в связи с ней в настоящее время уделяется большое внимание. По данным литературы, глаукома занимает одно из ведущих мест в структуре слепоты в развитых странах мира (14–16%). В России, по данным Е.С. Либман (2007 г.), в настоящее время глаукома занимает 1-е место в нозологической структуре инвалидности по зрению (24%). Первичная инвалидность вследствие первичной глаукомы по регионам России соответствует диапазону от 17 до 37%. Среди жителей городов слепота от глаукомы на один глаз составляет 8,22 на 10 тыс. населения, среди жителей сельской местности – 8,85 на 10 тыс. населения. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза, ранней диагностики и лечения глаукомы, инвалидность вследствие этой патологии не имеет тенденции к снижению. Инвалидизации больных глаукомой способствуют ряд предрасполагающих факторов: возраст старше 65 лет, удаленность места жительства пациента от места расположения специализированного лечебного учреждения, стадия глаукоматозного процесса и состояние ВГД, двусторонность глаукомы, сопутствующая патология других органов и систем.

Цель: анализ состояния первичной инвалидности по глаукоме в Рязанской области за три года.

Материал и методы. Нами проанализированы данные МСЭ по глазной инвалидности по Рязанской области за 2008–2010 гг.

В соответствии с данными МСЭ, в 2008 г. инвалидами по зрению признаны 374 человека, из них по глаукоме – 143; в 2009 г. – 307 чел., из них по глаукоме – 114 чел.; в 2010 г. – 256 чел.; из них по глаукоме – 100 чел. (табл. 1). Если проанализировать эти данные, то по абсолютным величинам происходит уменьшение числа инвалидов по годам (143–114–100 человек соответственно).

Однако в процентном отношении ко всем признанным впервые инвалидами по зрению к 2010 г. по сравнению с 2008 г. происходит увеличение числа инвалидов по глаукоме от 38,2 до 39,0% соответственно.

Таблица 1

Первичная инвалидность по глаукоме за 3 года (n (%))

2008		2009		2010	
Всего	по глаукоме	всего	по глаукоме	всего	по глаукоме
374 (100%)	143 (38,2%)	307	114 (37,1%)	256	100 (39%)

Таблица 2

Первичная инвалидность по глаукоме по тяжести (город + село)

Впервые признаны инвалидами	2008 г.	2009 г.	2010 г.
	143 чел. 100%	114 чел. 100%	100 чел. 100%
I группа	39 (пенс.) 27,3%	43 (1 труд.; 42 пенс.) 37,7%	42 (2 труд.; 40 пенс.) 42%
II группа	80 (2 труд.; 78 пенс.) 55,9%	51 (3 труд.; 48 пенс.) 44,7%	37 (1 труд.; 36 пенс.) 37%
III группа	24 (14 труд.; 10 пенс.) 16,8%	20 (4 труд.; 16 пенс.) 17,6%	21 (5 труд.; 16 пенс.) 21%

Проанализирована первичная инвалидность по глаукоме среди всех жителей и города, и села, и отдельно городских и сельских жителей. Как следует из табл. 2, среди всех жителей Рязанской области ежегодно в течение анализируемых трех лет возрастало число инвалидов I группы (27,3-37,7-42%), уменьшалось число инвалидов II группы (55,9-44,7-37%) и практически оставалось на одном уровне количество инвалидов III группы (16,8-17,6-21%). Следует отметить, что I группа инвалидности в основном впервые была установлена лицам с глаукомой практически слепым на оба глаза.

Представляет интерес распределение инвалидности по глаукоме отдельно среди лиц, проживающих в городе и в сельской местно-

сти. Среди жителей города в 2008 г. инвалидами вследствие глаукомы признаны 70 человек, в 2009 г. – 58, в 2010 г. – 58 (табл. 3). Число инвалидов I группы увеличилось по годам (25,7-36,2-41,4% соответственно), число инвалидов II группы уменьшилось по годам (58,6-46,6-36,2% соответственно), а III группы несколько увеличилось от 15,7% в 2008 г. до 22,4% в 2010 г. Таким образом, число инвалидов I группы к 2010 г. увеличилось почти вдвое по сравнению с 2008 г. А I и II группы инвалидности в сумме по всем годам наблюдения составляют 80%.

Среди жителей села число лиц, получивших впервые инвалидность по глаукоме в 2008 и 2009 гг., практически было таким же, как и среди городских жителей (73 и 56 соответственно), а в 2010 г. значительно меньше, чем городских (42 человека против 58) и меньше, чем в предыдущие годы (табл. 4).

При анализе распределения инвалидности по группам отмечается та же тенденция. Из года в год растет число инвалидов по глаукоме I группы (28,8-39,3-42,9% соответственно), несколько уменьшается II группы (53,4-42,8-38,1%), а инвалидность III группы колеблется от 17,8% в 2008 г. до 19% в 2010 г.

Следует отметить, что во все сроки наблюдения среди всех контингентов лиц преобладали люди пенсионного возраста (табл. 2-4).

Таблица 3

Первичная инвалидность по глаукоме среди жителей города

Гр. инвалидн.	Годы		
	2008	2009	2010
I группа	18 (пенс.) 25,7%	21 (пенс.) 36,2%	24 (1 труд.; 23 пенс.) 41,4%
II группа	41 (1 труд.; 4 пенс.) 58,6%	27 (1 труд.; 26 пенс.) 46,6%	21 (1 труд.; 20 пенс.) 36,2%
III группа	11 (5 труд.; 6 пенс.) 15,7%	10 (2 труд.; 8 пенс.) 17,2%	13 (3 труд.; 10 пенс.) 22,4%
Всего	70 чел.	58 чел.	58 чел.

Таблица 4

Первичная инвалидность по глаукоме среди жителей села

Гр. инвалидн. \ Годы	2008	2009	2010
I группа	21 (пенс.) 28,8%	22 (1 труд.; 21 пенс.) 22 (39,3%)	18 (1 труд.; 17 пенс.) 42,9%
II группа	39 (1 труд.; 38 пенс.) 53,4%	24 (2 труд.; 22 пенс.) 42,8%	16 (пенс.) 38,1%
III группа	13 (9 труд.; 4 пенс.) 17,8%	10 (2 труд.; 8 пенс.) 17,9%	8 (2 труд.; 6 пенс.) 19%
Всего	73 чел.	56 чел.	42 чел.

Таким образом, по данным МСЭ по Рязанской области за 2008-2010 гг. глаукома стоит на 1 месте среди причин первичной инвалидности, значительно опережая все другие глазные нозологии, и растет по годам в процентном отношении. Также отмечается рост по годам I группы инвалидности. В 2010 г. как отдельно среди жителей города и села, так и среди всего населения Рязанской области более 40% лиц, получивших впервые инвалидность по зрению, были инвалидами I группы. В 2009 и 2010 гг. почти половина лиц (42%), которым была впервые дана инвалидность по глаукоме, были слепыми или почти слепыми на оба глаза.

Выявленная структура первичной инвалидности по глаукоме свидетельствует о крайне тревожной ситуации в данном вопросе не только по Рязанской области, но и отражает общую тенденцию по всей России. Такое положение в значительной степени объясняется практически отсутствием диспансеризации в последние годы, поздним обращением пациентов к врачу, недостаточностью санитарно-просветительской работы, низкой квалификацией офтальмологов поликлинического звена, что требует комплексных мер для решения данной проблемы.

Короев А.О., Короев О.А.

Одномоментная хирургия катаракты и глаукомы

ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ России

Введение. Оптимальным решением оперативного лечения катаракты у больных глаукомой является одномоментная хирургия. Большинство авторов отдают предпочтение этому вмешательству. Наступает быстрая реабилитация больного, получившего заметное улучшение зрения, нормализацию офтальмотонуса (ОТ) и сокращение сроков лечения [1]. Кроме того, двухэтапная операция обычно связана с техническими сложностями и часто отрицательно воспринимается больными психологически [2]. Однако Н.Н. Гостева и С.В. Бычкова [3] считают, что одномоментная хирургия при некомпенсированном ОТ чревата тяжелыми интра- и послеоперационными (ПО) осложнениями. Более оправданным считается экстракция катаракты (ЭК) у больных, ранее перенесших антиглаукоматозную (АГ) операцию [4-6]. Современные АГ операции дают в подавляющем большинстве (56,6-98,0%) хороший гипотензивный эффект в течение длительного времени [7]. ЭК на нормотоничном глазу более безопасны. Недостатками двухэтапного метода считают более высокий риск осложнений, двойную психологическую травму, формирование задних синехий и ригидного зрачка после первой операции, повышенную потерю эндотелиальных клеток и экономическую нецелесообразность [8].

Цель: сравнение и анализ результатов одномоментной и двухэтапной хирургии глаукомы и катаракты.

Материал и методы. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты операций ЭК у 120 больных (120 глаз) первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), перенесших ранее АГ вмешательство (1-я группа) и 120 больных (120 глаз), подвергнутых одномоментной операции (2-я группа). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

В большинстве случаев приходилось удалять незрелую катаракту (208). Помимо глаукомы и катаракты, многие больные имели сопутствующую патологию глаз, равно как и сопутствующие соматические заболевания. У больных 2-й группы в 76,7% отмечалась

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу (n (%))

Возраст, лет	Мужчины			Женщины			Всего		
	1-я группа	2-я группа	всего	1-я группа	2-я группа	всего	1-я группа	2-я группа	всего
До 40	1 (1,5)	2 (3,5)	3 (2,4)	4 (7,3)	3 (4,8)	7 (5,9)	5 (4,2)	5 (4,2)	10 (4,2)
41-50	12 (18,5)	12 (21,1)	24 (19,7)	9 (16,4)	11 (17,5)	20 (16,9)	21 (17,3)	23 (19,1)	44 (18,3)
51-60	15 (23,1)	15 (26,3)	30 (24,6)	13 (23,6)	15 (23,8)	28 (23,8)	28 (23,3)	30 (25,0)	58 (24,2)
61-70	20 (30,8)	14 (24,5)	34 (27,9)	24 (43,6)	22 (34,9)	46 (39,0)	44 (36,7)	36 (30,0)	80 (33,3)
71-80	13 (20,0)	12 (21,1)	25 (20,5)	5 (9,1)	5 (7,1)	10 (8,5)	18 (15,0)	17 (14,2)	35 (14,6)
81-90	3 (4,6)	2 (3,5)	5 (4,1)	–	7 (11,1)	7 (5,9)	3 (2,5)	9 (7,5)	12 (5,0)
Свыше 90	1 (1,5)	–	1 (0,8)	–	–	–	1 (0,8)	–	1 (0,4)
Всего	65 (100)	57 (100)	122 (100)	55 (100)	63 (100)	118 (100)	120 (100)	120 (100)	240 (100)

разлитая фильтрационная подушка, в 12 (10,0%) случаях затрагивающая эпителий роговицы. Задние синехии различной степени выраженности мы наблюдали в 98 (40,8%) случаях.

Перед операцией ЭК всем больным проводилась визометрия с оптической коррекцией (табл. 2).

Для оценки результатов исследования границ поля зрения (ПЗ) с их суммацией мы пользовались нормативами С.Б. Поляк (1960). Исследования проводились на 115 (47,9%) глазах с остротой зрения 0,02 и выше. Нижней границей нормы является сумма в 628°. Были получены следующие результаты (в среднем): 1-я группа – 593°, 2-я группа – 432°. Число исследованных глаз по группам – 61 и 54, то есть почти одинаковое количество.

Для исследования гидродинамики глаз использовались аппланационная тонометрия и упрощенная тонография по А.П. Нестерову (1982). ТонOMETрическое давление у пациентов 1-й группы – в среднем 21,5 мм рт. ст. Все пациенты 2-й группы имели по-

Таблица 2

Острота зрения у больных перед операцией (n (%))

Острота зрения	1-я группа	2-я группа	Всего
От правильной светопроекции до 0,01	59 (49,2)	66 (55,0)	125 (52,1)
0,02-0,05	25 (20,8)	24 (20,0)	49 (20,4)
0,06-0,1	28 (23,3)	22 (18,3)	50 (20,8)
0,2-0,5	8 (6,7)	8 (6,7)	16 (6,7)
0,6-1,0	–	–	–
Всего	120 (100,0)	120 (100,0)	240 (100,0)

Таблица 3

Стадия глаукомного процесса у больных (n (%))

Стадия глаукомы	1-я группа	2-я группа	Всего
Начальная	11 (9,2)	17 (14,2)	28 (11,7)
Развитая	106 (88,3)	96 (80,0)	202 (84,2)
Далекозашедшая	3 (2,5)	7 (5,8)	10 (4,1)
Всего	120 (100,0)	120 (100,0)	240 (100)

вышенное внутриглазное давление (ВГД), в среднем 34,8 мм рт. ст. (от 28 до 43 мм рт. ст.). В среднем истинное ВГД у больных 1-й группы оказалось равным 16,3 мм рт. ст., во 2-й группе – 32,9 мм рт. ст. Коэффициент легкости оттока был низким у больных 2-й группы – 0,08 мм³/мин./мм рт. ст. (0,04-0,11). У пациентов 1-й группы – 0,24 мм³/мин./мм рт. ст. (0,18-0,43). Минутный объем водянистой влаги в 1-й группе составлял 1,2 мм³/мин. Компенсаторное его снижение наблюдалось во 2-й группе – 0,649 мм³/мин. Коэффициент Беккера в первой группе составил в среднем 84,2; во второй – 276,4.

Число больных с различными стадиями заболевания было практически одинаково (табл. 3).

Больным проводилась экстракапсулярная ЭК с интракапсулярной имплантацией заднекамерной ИОЛ модели Т-26 или лин-

зы оригинальной модели. Пациентам 2-й группы проводилась одномоментно и АГ операция, причем на 40 глазах выполнена ТЭ, на 40 – проникающая, а на 40 – непроникающая глубокая склерэктомия (ГСЭ).

Результаты и обсуждение. Острота зрения (ОЗ) у пациентов представлена в *табл. 4*.

По данным литературы, высокую ОЗ зрения в отдаленном периоде имеют от 25,9% до 72,4% пациентов [9, 12]. В то же время ОЗ от 0,05 до 0,2 при аналогичных вмешательствах имеют 56,3% больных, а остальные 43,7% имеют ОЗ от 0,3 до 0,5 [10].

При исследовании границ поля зрения (ПЗ), получены следующие результаты (*табл. 5*).

Относительная сохранность границ ПЗ после сочетанной операции отмечается и в литературе [10].

Очень важным являлось исследование ВГД в послеоперационном периоде. Суммарные данные об этом приведены в *табл. 6*.

По данным литературы [6], после оперативного лечения глаукомы при выписке больных из стационара в 92,5% случаев удается достичь компенсации ВГД, в 7% – частичной компенсации и в 0,5% случаев требуется повторная операция.

Более низким уровень ВГД был у пациентов 1-й группы. Это и понятно: больные перенесли АГ операцию и имели вновь сформир-

Таблица 4

ОЗ у больных в раннем и отдаленном ПО периодах (n (%))

Группа	Срок наблюдения	0,02-0,05	0,06-0,1	0,2-0,5	0,6-1,0	Итого
1-я	после операции	1 (0,8)	17 (14,2)	64 (53,3)	38 (31,7)	120 (100,0)
	отдаленный	1 (0,8%)	19 (15,8)	56 (46,7)	44 (36,7)	120 (100,0)
2-я	после операции	–	2 (1,7)	69 (57,5)	49 (40,8)	120 (100,0)
	отдаленный	–	3 (2,5)	54 (45,0)	63 (52,5)	120 (100,0)
Всего	после операции	1 (0,4)	19 (7,9)	133 (55,4)	87 (36,3)	240 (100,0)
	отдаленное	1 (0,4)	22 (9,2)	110 (45,8)	107 (44,6)	240 (100,0)

Таблица 5

Суммация границ поля зрения у пациентов в послеоперационном периоде

Группа	1-я группа	2-я группа
Непосредственные результаты	602°	486°
Отдаленные результаты	603°	542°

Таблица 6

Тонометрические и тонографические показатели в ПО периоде

Послеоперационный период	Показатели	1-я группа	1-я группа
Ранний	P тон. (мм рт. ст.)	20,4	22,8
	P ₀ (мм рт. ст.)	16,6	18,1
	C (мм ³ /мин./ мм рт. ст.)	0,24	0,23
	F (мм ³ /мин.)	0,95	0,97
	P ₀ /C	86,7	72,0
Отдаленный	P тон. (мм рт. ст.)	21,2	23,3
	P ₀ (мм рт. ст.)	16,8	18,2
	C (мм ³ /мин./мм рт. ст.)	0,21	0,21
	F (мм ³ /мин.)	1,2	1,22
	P ₀ /C	72,4	84,0

рованные, хорошо функционирующие пути оттока для внутриглазной жидкости. Коэффициент легкости оттока водянистой влаги (ВВ) в обеих группах был на достаточно высоком уровне.

В отдаленном периоде уровень ВГД несколько повысился. Это определенная тенденция, связанная, по-видимому, с рубцовыми процессами после операции. Коэффициент легкости оттока несколько снизился в отдаленном периоде. Нормализацию его после операции отмечают И.Б. Алексеев и А.Х. Монгуш [9].

Нормализация офтальмотонуса в отдаленном периоде после непроникающих АГ операций, по литературным данным [14, 15], со-

ставляет от 69,5 до 95,8%. Проведение повторных АГ операций приходится выполнять в 3,7-11,8% случаев [16, 17].

Выводы.

1. Проведение одномоментной хирургии катаракты и глаукомы оправдано с точки зрения стабилизации глаукомного процесса у больных в отдаленном периоде после операции.
2. Двухэтапная операция дает несколько лучший эффект в отдаленном ПО периоде.

Литература

1. Григорянц Т.Н., Лейкина С.Л. Показания к одномоментной операции экстракции катаракты с антиглаукоматозным компонентом // Клинические аспекты патогенеза и лечения глаукомы. – М., 1984. – С. 56-59.
2. Буткевич З.И., Аширматова Х.С. Реабилитация больных с первичной глаукомой в сочетании с катарактой // Депонирована в НПО «Союзмединформ» 27.08.90, № 20330.
3. Гостева Н.Н., Бычкова С.В. Двухэтапное лечение больных некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой с осложненной катарактой // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 114.
4. Егорова Э.В., Толчинская А.И., Яновская Н.П. и др. Результаты хирургического лечения больных с осложненной катарактой, перенесших ранее антиглаукоматозные операции // Современные технологии хирургии катаракты: Научно-практ. конф.: Материалы – М., 2003. – С. 110-115.
5. Binkhorst C.D. Preexisting primary glaucoma and intraocular lenses // Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. – 1985. – Vol. 104, No. 5. – P. 567-567.
6. Kooner K.S., Dulaney D.D., Zimmerman T.J. Intraocular pressure following extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with glaucoma // Ophthalm. Surg. – 1983. – Vol. 19, No. 8. – P. 570-575.
7. Чуркин В.Е., Абрамов В.Г., Вакурин Е.А. Многолетние наблюдения за больными открытоугольной глаукомой после трабекулэктомии // Офтальмол. журн. – 1986. – № 5. – С. 289-291.
8. Бахарев А.В., Батманов Ю.Е. Результаты модифицированной одномоментной операции при катаракте с глаукомой // Вестн. офтальмологии. – 2007. – Т. 123, № 4. – С. 6-9.
9. Алексеев И.Б., Монгуш А.Х. Клинико-морфологический анализ операции экстракции катаракты в комбинации с циклодиализом bin-

terno // Тезисы докладов VII съезда офтальмологов России. – Часть I. – Москва, 2000. – С. 18.

10. Аль-Асбах А.М. Имплантация интраокулярных линз у больных катарактой и первичной открытоугольной глаукомой с далеко зашедшей стадией заболевания // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 20.
11. Колесникова М.А., Захарова В.Г., Мироненко Л.В. и др. Результаты одномоментной интраокулярной коррекции афакии у больных открытоугольной глаукомой // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 146.
12. Егорова Э.В., Сидорова А.В., Борискина Л.Н., Сапегина Э.Л. Интраокулярная коррекция афакии у больных глаукомой // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 32-33.
13. Попова А.В., Батманов Ю.Е., Федорова Е.А. Клинические аспекты отслойки сосудистой оболочки // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 186-187.
14. Позняк Н.И., Сапегский К.Г., Ковшель Н.М. и др. Эффективность непроникающей глубокой склерэктомии у больных с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 185.
15. Белова Л.В. Модифицированный вариант операции непроникающего типа при первичной открытоугольной глаукоме // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 104.
16. Родионова Т.А., Мягков А.В., Вахрушева Т.Н. Синустрабекулэктомия с дренажом склерального ложа // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – Москва, 2000. – Часть I. – С. 189-190.
17. Иванов Д.И., Катаева З.В., Пономарева Н.С. Результаты хирургического лечения катаракты и оперированной глаукомы при декомпенсации ВГД // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 5-я: Материалы – Екатеринбург, 2009. – С. 129-130.

Кремкова Е.В.¹, Новодережкин В.В.², Пономарева О.Ю.³,
Пономарев И.В.³

Лазер на парах золота «Ауран» в лечении ПОУГ

¹ ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, г. Москва;

² Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филатова, г. Москва;

³ Физический институт РАН им. П.Н. Лебедева, г. Москва

Актуальность. Лазерные микрохирургические методы лечения глазных заболеваний, таких как глаукома, практикуются давно и не безуспешно. До недавнего времени наиболее распространенными лазерами, используемыми в офтальмологии, были аргоновые и полупроводниковые коагуляторы. Однако в связи с появлением новых видов лазерных источников, диапазон клинического применения их в офтальмологии систематически расширяется. Эффективность лазерного лечения определяется его конечным результатом, таким как состояние остроты зрения и компенсация офтальмотонуса. Обладая меньшей травматичностью для тканей глаза, умеренно выраженным реактивным синдромом, отсутствием необходимости вскрытия полости глазного блока – лазерные антиглаукоматозные операции зачастую способствуют нормализации зрительных функций на длительный период времени.

Цель: обоснование возможности применения разработанной лазерной методики для лечения первичной открытоугольной глаукомы с использованием лазера на парах золота «Ауран».

Материал и методы. Под нашим контролем находились 63 пациента в возрасте от 50 до 74 лет с ПОУГ I-II стадий развития. Основную группу составили 37 больных (37 глаз), которым лазерная трабекулопластика (ЛТПЗ 270°) выполнялась лазером на парах золота «Ауран» с длиной волны 628 нм (красный). Контрольную группу составили 26 больных (28 глаз), оперативное лечение – лазерная трабекулопластика – выполнялось с использованием сине-зеленого излучения аргонового лазера с длинами волн 488 и 514 нм (АЛТП 270°) по классической методике.

Всем больным проводилось комплексное офтальмологическое обследование: визометрия с коррекцией аметропии; периметрия на полусферическом периметре «Carl Zeiss» (по общепринятой методике); биомикроскопия наружных отделов и переднего отрезка

глазного яблока на щелевой лампе фирмы «Carl Zeiss»; гониоскопия с помощью линзы Гольдмана или Ван Бойнингена; офтальмоскопия в прямом виде; тонометрия для измерения истинного ВГД на бесконтактном тонометре фирмы «Торсон»; тонометрия по Гольдману и Маклакову. В последнем случае для расчета P0 применялась линейка А.П. Нестерова. Диагноз глаукомы (форма, стадия и состояние ДЗН, ППЗ, ВГД) ставился в соответствии с современной классификацией первичной глаукомы. Непосредственные результаты хирургического лечения оценивались на 3, 7, 14, 21 и 30 день после операции. Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде осуществлялось через 6, 12, 18 месяцев с обязательным применением вышеперечисленных методов исследования глаза. В лечении основной группы больных использовался отечественный лазер на парах золота «Ауран». Лазерная трабекулопластика по оригинальной методике выполнялась лазером на парах золота (ЛТПЗ 270°).

Характеристика лазера на парах золота. Офтальмологическая лазерная установка на парах золота была впервые сконструирована Физическим институтом им. П.Н. Лебедева с нашим участием. Офтальмологический вариант «Ауран» оснащен: световодом, формирующим в фокальной плоскости световое пятно заданного размера (100-1000 мкм), механическим затвором, открывающим лазерный луч на заданный промежуток времени, выбираемый врачом (от 0,05 с до 1 мин), и ножной педалью для управления затвором. Параметры аппарата: длительность импульса – 20 нс, интервал между импульсами – около 60 мкс, частота следования импульсов – 15 кГц, мощность на выходе световода – до 0,6 Вт, длительность экспозиции – от 0,05 с до 1 мин. Возможен «ручной» режим работы, когда длительность импульса определяется временем удерживания ножной педали, диаметр световода – 100 мкм. Врач может регулировать мощность лазерного излучения на выходе световода и длительность экспозиции. Операция ЛТПЗ у лиц основной группы проводится под эпibuльбарной анестезией, через установленную на глаз гониолинзу. Энергия фокусируется на зону трабекулы. Коагуляты наносятся на трабекулу с перекрытием световых пятен. Параметры воздействия: диаметр фокального пятна – 200-400 мкм, время экспозиции – 0,2-0,5 с, мощность – 0,3-0,5 Вт. Операция осуществляется на 270°. В секторе одного квадранта наносятся 20-30 аппликатов. Контрольной группе проводилась аргон-лазерная трабекулопластика (АЛТП 270°). Использовалась модель «Ultima» 2000 (США).

Результаты и обсуждение. Лазеры на парах металлов генерируют короткие импульсы, чья длительность в сотни раз меньше времени тепловой релаксации многих структур дренажной системы. Пауза между импульсами чуть больше, за это время ткань имеет возможность охладиться. Интервал между импульсами является важным преимуществом лазера на парах золота. С одной стороны, он достаточно мал, чтобы за серию импульсов поврежденные ткани (элементы трабекулярного переплета) накопили энергию, необходимую для коагуляции, с другой стороны, он достаточно велик, чтобы другие окружающие ткани успели остыть. Это во много раз сокращает нежелательные воздействия на окружающие ткани, что понижает риск рубцевания (по разным источникам – от 1,5 до 7 раз). Лазером на парах золота «Ауран» с длиной волны 628 нм выполнялась селективная фотокоагуляция (или фототермолиз), при которой избирательно разрушалась биоткань трабекулярного аппарата, являющегося мишенью, без нанесения ущерба окружающей ткани. Клинические проявления действия лазера на глаз были незначительными. В тех случаях, когда имелась достаточно выраженная пигментация УПК, отмечалось умеренное побледнение ткани в месте нанесения аппликата. Аппликаты почти соприкасались друг с другом (особенность данной методики).

Операция хорошо переносилась пациентами. Иногда имелись единичные жалобы на чувство покалывания в глазу во время процедуры лазерного воздействия. Однако по сравнению с другими методиками, эти жалобы у пациентов встречались крайне редко. В послеоперационном периоде у большинства больных отмечалась умеренно выраженная смешанная инъекция глаза.

Для купирования возможного послеоперационного реактивного синдрома применялась стандартная лечебная методика. Послеоперационный период протекал без каких-либо осложнений. ВГД нормализовалось практически во всех 37 глазах к исходу 4-й недели после лазерного воздействия. Воспалительные явления стихли после 14 суток. У оперированных пациентов через 30 дней величина среднего ВГД была $17,8 \pm 1,3$ мм рт. ст., острота зрения не изменилась. Правильное применение селективного воздействия излучения ЛТПЗ на трабекулярный аппарат глаза обеспечивает стабильный гипотензивный результат.

В ходе проведения операции АЛТП 270° у лиц контрольной группы наблюдали обычные в этом случае явления – образование парогозовых пузырьков и участков побледнения трабекулы в области аппликатов. Больные отмечали периодические покалыва-

Динамика P₀ реактивного синдрома в послеоперационном периоде после ЛТПЗ 270° (число глаз, n)

Сроки (сутки)	P ₀			Уровень воспаления		
	до 25 мм рт. ст.	до 30 мм рт. ст.	более 30 мм рт. ст.	низкий	средний	высокий
3	23	11	3	29	7	2
7	24	11	2	28	8	1
14	27	10	–	32	5	–
21	37	–	–	–	–	–
30	37	–	–	–	–	–

ния в глазу. В послеоперационном периоде они предъявляли жалобы на головную боль, затуманивание зрения, иногда на ощущение инородного тела и болезненности глазного яблока. Данные явления держались в течение трех-семи суток и купировались двукратным приемом в день анальгетиков. В первые трое суток после лазерной операции часто появлялась значительная смешанная инъекция глаза. В 2 случаях отмечалось легкое нарушение прозрачности влаги передней камеры, в 4 – малая отечность стромы радужки. Умеренный реактивный подъем офталмотонуса у 30% больных развивался в первые 24 часа и исчезал в течение 3-14 дней. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилось стандартное лечение. Через 30 дней после операции величина офталмотонуса по группе пациентов равнялась $19,3 \pm 2,4$ мм рт. ст. Зрительные функции несколько ухудшились у 4 исследуемых. Надо отметить, что по сравнению с контрольной группой у лиц основной группы послеоперационный период имел более гладкое течение. У пациентов не выявлялась сильная гиперемия, а только смешанная конъюнктивальная инъекция средней степени выраженности, ни разу не наблюдалась резкая перикорнеальная инъекция, которая встречается у 12% пациентов после АЛТП 270°. Болевой синдром отмечался пациентами реже и был менее выражен, чем в обычной практике. Реактивный подъем ВГД имелся в данной группе только у 3 пациентов, что значительно меньше, чем в контрольной группе. В ней кратковременный скачок давления иногда встречался в более половины случаев.

Таблица 2

**Динамика P₀ и реактивного синдрома
в послеоперационном периоде (АЛТП 270° – контроль) (n (%))**

Сроки (сутки)	P ₀			Уровень воспаления		
	до 25 мм рт. ст.	до 30 мм рт. ст.	более 30 мм рт. ст.	низкий	средний	высокий
3	14	11	3	16	8	4
7	15	12	1	16	10	2
14	24	4	–	20	8	–
21	28	–	–	5	–	–
30	28	–	–	–	–	–

Таблица 3

**Состояние P₀ до и через 18 месяцев
после лазерных антиглаукоматозных вмешательств**

Виды операций	Пациенты (n)			Число глаз (n)	P ₀ (мм рт. ст)	
	м	ж	всего		до	после
ЛТПЗ 270°	13	24	37	37	31,1±2,8	18,0±1,3
АЛТП 270°	9	17	26	28	29,0±3,0	18,1±1,2
Всего	22	41	63	65	–	–

Результаты наблюдения за динамикой реактивного синдрома через 18 месяцев: в основной и в контрольной группах ВГД находилось в пределах нормы, изменений со стороны состояния ДЗН за время наших наблюдений не отмечалось. Периферическое поле зрения за это время не изменилось ни у одного больного обеих групп. Острота зрения у лиц основной группы на 33 глазах не ухудшилось, а на 4 снизилась на 0,1, что было связано с развитием катаракты. У лиц контрольной группы на 26 глазах острота зрения осталась без изменения, на 2 – снизилась на 0,1 и на 2 – на 0,2, также из-за катаракты. Нормализация офтальмотонуса и стабилизация функций глаза в основной группе достигнуты в 96% случаев, в контрольной – в 95%.

Заключение. Разработанная оригинальная лазерная методика ЛТПЗ 270° с использованием лазера на парах золота, проводимая

при ПОУГ, является патогенетически ориентированной и результативной для нормализации ВГД и стабилизации зрительных функций глаза. Она обеспечивает щадящий режим воздействия на ткани глаза, что дает возможность ее использования в качестве самостоятельного вида лазерного лечения ПОУГ.

**Кушнир В.Н., Думбрэвяну Л.Г., Гроппа Л.Г., Кушнир В.В.,
Сурэцел Л.А.**

**Некоторые аспекты диагностики, патогенеза
и лечения постувеальной глаукомы**

*Кишиневский государственный университет медицины и фармации
«Н. Тестемицану», Республика Молдова, г. Кишинев*

Актуальность. Глаукома – согласно Межнародному руководству по глаукоме (2013) [3], представляет собой большую группу хронических заболеваний глаза различного генеза, характеризующаяся повышением внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного уровня, развитием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и снижением зрительной функции с возникновением типичных дефектов поля зрения. Развитию и прогрессированию глаукомы способствует ряд факторов с разной степенью значимости. [2]

Понятие «глаукома» объединяет заболевания, клиническая манифестация которых характеризуется определенными признаками: оптической нейропатией и типичными изменениями зрительных функций (центрального и периферического полей зрения), атрофией (экскавацией) ДЗН, повышением ВГД выше толерантного уровня [1].

Вторичная глаукома представляет собой глаукоматозную нейрооптикопатию, развивающуюся вследствие перенесенной или текущей патологии органа зрения.

Вторичную открытоугольную и закрытоугольную глаукому (согласно Национальному руководству 2008 г.) выделяют в зависимости от структуры, препятствующей оттоку внутриглазной жидкости.

Выделяют три типа вторичной открытоугольной глаукомы: претрабекулярная глаукома – оттоку препятствует пленка (мембрана), покрывающая трабекулы; трабекулярная глаукома; посттрабекулярная глаукома.

При вторичной закрытоугольной глаукоме отток жидкости уменьшается из-за наложения периферической части радужки на трабекулы вследствие:

- придавливания периферической части радужки к трабекуле (бомбаж радужки в результате блока зрачка);
- наложения радужки на трабекулу благодаря сокращению воспалительной пленки или соединительнотканной мембраны (поздняя неоваскулярная глаукома).

Особую проблему в медицинской практике у больных с увеитами, ассоциированными с системными заболеваниями, представляет собой вторичная глаукома, учитывая ее полиэтиологичность и серьезные последствия, приводящие к снижению зрительных функций и инвалидизации больных в трудоспособном возрасте [5-7]. На долю больных вторичной глаукомой приходится 24-40% всей глаукомной патологии [8, 12, 14]. Рефрактерное течение процесса, длительное и массивное лечение глюкокортикостероидами (ГКС) значительно усложняют диагностику и ведение постувеальной вторичной глаукомы. Это тяжелое осложнение чаще всего развивается у больных с хроническими вялотекущими увеитами [10, 11, 15]. Повышение внутриглазного давления (ВГД) отмечается в результате воспалительных процессов сосудистого тракта или после окончания их, причем риск повышения офтальмотонуса зависит от возраста, продолжительности и характера течения воспалительного процесса, а также длительности терапии ГКС [4, 9, 13].

Цель: выявление некоторых особенностей в диагностике и лечении вторичной глаукомы у пациентов с увеитами, ассоциированными с анкилозирующим спондилоартритом и реактивным артритом в зависимости от патогенеза.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 108 пациентов (141 глаз) с увеитом, ассоциированным с реактивным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, которые обследовались и лечились в офтальмологической клинике № 2. Период наблюдения – от 10 месяцев до 7 лет. Для оценки состояния зрительных функций глаза нами были использованы офтальмологические методы исследования: визометрия, измерение ВГД с помощью тонометра Маклакова с грузом 10 г, периметрию проводили на

компьютерном анализаторе «Humphrey», исследование состояния элементов угла передней камеры осуществляли с помощью гониоскопа Гольдмана. Все пациенты изучаемой группы получили межклинические консультации у ревматолога для исключения очага воспаления, конкретизации диагноза и разработки общих терапевтических мер.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных больных мужчин было 67 (62,1%), женщин – 41 (37,9%). Средний возраст пациентов составлял $38,2 \pm 2,4$ года. У 75 (69,4%) пациентов процесс был односторонним, у 33 (30,6%) – двухсторонним. Послевоспалительная вторичная глаукома возникала на различных стадиях и при разных локализациях воспалительного процесса. Наблюдение за пациентами с увеитами, ассоциированными с анкилозирующим спондилоартритом и реактивным артритом, позволило диагностировать вторичную глаукому в 31 (28,7%) случае.

При первичном обследовании у больных ВГД находилось в пределах от 29,0 до 46,0 мм рт. ст. В исследуемой группе вторичная глаукома встречалась при переднем увеите в 17 (54,8%) случаях, при периферическом – в 5 (16,2%) случаях и при генерализованном – в 9 (29%) случаях. Острое течение воспалительного процесса сопровождалось вторичной глаукомой в 19 (61,2%) случаях, хроническое в стадии обострения – в 13 (41,9%) случаях, при латентных увеитах – в 9 (29%) случаях и в исходе увеитов – в 4 (12,9%) случаях. Общим по своему развитию было хроническое рецидивирующее, осложненное множеством рецидивов, течение увеитов, ассоциированных с реактивным артритом и анкилозирующим спондилоартритом. Поствоспалительная вторичная глаукома у пациентов с увеитами, ассоциированными с анкилозирующим спондилоартритом и реактивным артритом, протекала по типу открытоугольной в 11 (35,4%) случаях, а в 20 (64,6%) случаях – по типу закрытоугольной глаукомы.

Во всех вышеуказанных случаях пациентам было проведено стандартное лечение увеита кортикостероидными препаратами: глазные капли дексаметазона 0,1%, от 3 до 6 раз в день в сочетании с парабульбарными инъекциями дексаметазона 4 мг – 0,5 мл в течение 5-7 дней, при необходимости применялись парабульбарные инъекции дипроспана 0,5 мл ($n = 2-3$), которые повторяли через 3 недели; местно противовоспалительные нестероидные препараты – типа клодифен 0,1% 3 раза в день. Системное лечение включало кортикостероиды в пульс-терапии: дексаметазон 0,5 мг/кг/день, метилпреднизолон в/в по 500-1000 мг/день, которые повторяли

каждые 24 часа в 3 последовательных приема, затем прием таблеток метипреда (4 мг) по 6 таблеток в день в течение 10 дней, с последующим уменьшением дозы на 4 мг каждые 10 дней. Осмотр больных с вторичной глаукомой выявил следующие объективные признаки увеита: воспалительная реакция влаги передней камеры от +1 до +4 в 10 (32,2%) случаях, гипопион – в 15 (48,3%) случаях, передние и/или задние синехии – в 21 (67,7%), отложение фибрина в зрачковой зоне – в 12 (38,7%), окклюзия/секклюзия зрачка – в 9 (29%), бомбаж радужки – в 5 (16,1%), неоваскуляризация радужки и элементов угла передней камеры – в 8 (25,8%) случаях. Назначенное нами консервативное лечение при вторичной глаукоме у пациентов с увеитами, ассоциированными с анкилозирующим спондилоартритом и реактивным артритом, состояло из ингибиторов карбоангидразы (диакарба) и бета-блокаторов. Монотерапия диакарбом (250 мг по 1 таб. 3 раза в день в течение 34 дней) позволила снизить ВГД лишь в 10 (32,2%) случаях. Местное использование гипотензивных препаратов (бета-адреноблокаторов в сочетании с ингибиторами карбоангидразы) на фоне противовоспалительной терапии позволило снизить ВГД на 19 (61,2%) глазах.

Выводы

1. Анализ литературных данных и собственные исследования позволили определить характерные клинические особенности форм течения вторичной глаукомы у пациентов с увеитами, ассоциированными с анкилозирующим спондилоартритом и реактивным артритом.

2. В результате проведенного исследования больных с увеитами, ассоциированными с реактивным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, вторичная глаукома была выявлена в 28,7% (31) случаев.

3. Идентификация клинических особенностей постувеальной вторичной глаукомы позволила аргументировать дифференцированный подход в ее консервативном лечении.

Литература

1. Европейское глаукомное общество. Терминология и руководство по вопросам глаукомы / 3-е издание // PubliComm S.r.l., 2011. – С. 111-113.
2. Межнациональное руководство по глаукоме. Диагностика и динамическое наблюдение за пациентами с глаукомой. – Минск: Альтиора – живые краски, 2013. – Том 1. – С. 6.

3. Офтальмология. Национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 726, 735-736.

4. Денисова Е.В., Катаргина Л.А. Медикаментозное лечение постувеальной глаукомы у детей // Глаукома. Проблемы и решения: Всерос. научно-практ. конф.: Материалы. – М., 2004. – С. 187-189.

5. Дроздова Е.А. Вторичная увеальная глаукома при системных заболеваниях // Глаукома. – 2005. – № 2. – С. 19-23.

6. Катаргина Л.А. Постувеальная глаукома у детей и подростков. Часть II // Глаукома. – 2004. – № 1. – С. 68-73.

7. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. – М.: Медицина, 2000. – С. 276-299.

8. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Денисова Е.В. Эффективность трабекулэктомии с применением цитостатиков в лечении постувеальной глаукомы у детей // Офтальмохирургия. – 2002. – № 3. – С. 37-40.

9. Уманская С.В., Лебедев О.И., Стырт Г.Л. Особенности лечения постувеальной глаукомы у детей // Воспалительные заболевания органа зрения: Межрегион. научно-практ. конф.: Материалы. – Челябинск, 2004. – С. 65-67.

10. Ceballos E.M., Parrish R.K. 2nd, Schiffman J.C. Outcome of Baerveldt glaucoma drainage implants for the treatment of uveitic glaucoma // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109, No. 12. – P. 2256-2260.

11. Dietlein T.S. Glaucoma and uveitis. Causes of and treatment options for increased intraocular pressure in cases of inflammatory ophthalmology // Ophthalmol. – 2003. – Vol. 100, No. 11. – P. 991-1006.

12. Foster C.S. The basics // Uveitis 2005: new frontiers in diagnosis and treatment. Program and abstract of the American Academy of Ophthalmology 109th Annual Meeting. – Chicago, 2005. – P. 200-203.

13. Кок Н., Barton K. Uveitic glaucoma // Ophthalmol. Clin. North Am. – 2002. – Vol. 15, No. 3. – P. 375-387.

14. Kuchtey R.W., Lowder C.Y., Smith S.D. Glaucoma in patients with ocular inflammatory disease // Ophthalmol. Clin. North Am. 2005. – Vol. 18, No. 3. – P. 421-430.

15. Souissi K., El Afrit M.A., Trojet S. et al. Deep sclerectomy for the management of uveitic glaucoma // J. Fr. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 29, No. 3. – P. 265-268.

Моисеева И.Н., Штейн А.А.

Влияние формы основания тонометра на информативность показателей внутриглазного давления и ригидности глаза

НИИ механики МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Большинство тонометров, использующихся в офтальмологической практике для оценки механического состояния и механических характеристик глаза, основаны на приложении механической нагрузки к роговице. Врачам хорошо известно, что тонометры разных типов дают зачастую плохо сопоставимые показания, причем различия показаний разных тонометров не могут быть оценены раз и навсегда, а зависят как от уровня внутриглазного давления (ВГД), так и от индивидуальных характеристик глаза, не всегда легко оцениваемых. Разработка методики такого пересчета имеет существенное практическое значение.

В предлагаемой работе исследуется тонометрия, основанная на приложении к роговице груза известной формы и веса. Проведен сравнительный теоретический анализ механического смысла показаний, даваемых тонометрами с различной геометрией основания как достаточно широкого (плоского, выпуклого и вогнутого), так и узкого в сравнении с размерами роговицы (вогнутый плунжер Шиотца). Исследована зависимость этих показаний от ВГД и от параметров, характеризующих ригидность. Показано, что, применяя при клиническом обследовании тонометры с основаниями разной формы, можно получать корректные оценки не только для ВГД, но и для практически важных параметров ригидности. Возможность получения надежных и легко интерпретируемых физически данных о механических характеристиках конкретного обследуемого глаза оказывается несомненным преимуществом использования тонометров статического типа по сравнению с тонометрами, в которых реализуется динамическое нагружение (струей сжатого воздуха).

Математическая модель, на которой базируются расчеты, детально описана в [1]. Ряд расчетов, выполненных в рамках этой модели для тонометра с плоским основанием (аппланационная тонометрия) и тонкого стержня (импрессионная тонометрия), представлен в [1, 2]. Модель основывается на представлении глазного ябло-

ка заполненной несжимаемой жидкостью упругой оболочкой, составленной из двух частей, имеющих разные механические свойства. Роговица считается мягкой, то есть не сопротивляющейся изгибу, а склера вместе с окружающими тканями – упругой. Модель включает две основные упругие характеристики: жесткости роговицы E_c и склеры с окружающими ее тканями E_s . Далее последнюю величину будем для простоты называть жесткостью склеры. Таким образом, ригидность глаза характеризуется не одним, как это обычно принято у офтальмологов, а двумя анатомически разделенными параметрами. Вместе с тем при такой постановке задачи параметры ригидности оказывается возможным определить по данным клинического обследования, что принципиально отличает наш подход от большинства расчетных исследований, включающих множество упругих констант, принципиально не определимых для конкретного пациента. По известным константам E_c и E_s вычисляются различные интегральные упругие модули, в том числе все параметры, которыми принято характеризовать ригидность глаза при различных подходах, принятых в офтальмологии, например, при интерпретации данных тонографии.

Для каждого из четырех рассмотренных форм основания тонометра рассчитывались функции, определяющие поведение глаза при различных типах нагружения. Основное внимание было уделено расчетам при постоянном внутриглазном объеме, что соответствует тонометрии и базирующимся на ней процедурам (эластотонометрии, дифференциальной тонометрии). При рассмотрении этого процесса мы в первую очередь интересовались двумя характеристиками. Одна из них – превышение Δp тонометрического давления p над истинным (т.е. в отсутствие груза) p_0 : $\Delta p = p - p_0$. Знание этой величины позволяет определить истинное ВГД по результату тонометрии. Другая характеристика – коэффициент эластоподъема $\gamma = [p(G_2) - p(G_1)] / (G_2 - G_1)$, определяемый по тонометрическим давлениям при приложении двух различных грузов G_1 и G_2 при дифференциальной тонометрии (эластотонометрии).

Расчеты выявили ряд существенных и практически полезных особенностей тонометров, осуществляющих вдавливание центрального участка роговицы как широким выпуклым основанием (конвекс-тонометрия), так и тонким стержнем (импрессионная тонометрия). Для таких тонометров зависимость Δp от уровня ВГД незначительна и определяется с практически достаточной точно-

стью только жесткостью склеры. Коэффициент эластоподъема γ для вдавливающих роговицу тонометров также практически не зависит от уровня ВГД и от жесткости роговицы и определяется жесткостью склеры. С другой стороны, для тонометров с плоским или вогнутым основанием Δp существенно зависит от уровня ВГД и жесткости роговицы, а коэффициент эластоподъема γ , по-прежнему незначительно завися от истинного ВГД, определяется обеими жесткостями – склеры и роговицы.

Эти качественные особенности взаимодействия различных тонометров с корнеосклеральной оболочкой позволяют организовать процедуру определения уточненного значения истинного ВГД, а также характеризующих ригидность параметров E_s и E_c на базе физически корректной обработки данных тонометрии. Эта процедура легко осуществима в клинике и не требует разработки новых технических устройств. Схема процедуры следующая. Сначала выполняется дифференциальная тонометрия на базе импрессионной тонометрии или конвекс-тонометрии, в результате чего определяется коэффициент эластоподъема γ для данного тонометра. Знание этого параметра на основании полученной нами расчетной кривой (которая может быть и затабулирована) дает возможность определить склеральную жесткость E_s . Далее по известной E_s может быть определена зависимость $\Delta p(p_0)$, соответствующая этой склеральной жесткости, позволяющая определить истинное ВГД (с точностью от 0,5 до 2 мм рт. ст. в зависимости от веса нагружающего элемента) для данного конкретного глаза без проведения дополнительных измерений.

При необходимости по склеральной жесткости легко определяется объемная жесткость глазного яблока как при нагружении тем же тонометром, так и в его отсутствие, лишь незначительно зависящая от жесткости роговицы. Знание первой из этих величин позволяет корректно обрабатывать результаты тонографии [3], а второй – оценивать повышение давления при введении в глаз известных объемов жидкости (содержащей те или иные медикаменты).

Определение жесткости роговицы может иметь самостоятельную диагностическую ценность. Чтобы найти эту величину, нужно дополнительно выполнить эластотонometriю (с нагружением по крайней мере двумя разными грузами) тонометром с плоским основанием (по Маклакову). При уже известной E_s расчетная зависимость $\gamma(E_c)$ (уже для тонометра с плоским основанием) позволяет найти и жесткость роговицы.

Проведенные нами таким способом оценки жесткости склеры на основании данных дифференциальной тонометрии, полученных в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца [4], продемонстрировали повышенную жесткость склеры у больных глаукомой по сравнению с тем же параметром у здоровых людей, а также понижение жесткости склеры после введения препарата, уменьшающего количество поперечных сшивок коллагена в склеральной оболочке [5].

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-01-00774).

Литература

1. *Моисеева И.Н., Штейн А.А.* Анализ зависимости давление – объем для глазного яблока, нагруженного плоским штампом, на основе двухсегментной упругой модели // Изв. РАН. Мех. жидк. и газа. – 2011. – № 5. – С. 3-15.
2. *Моисеева И.Н., Штейн А.А.* Исследование зависимости давление – объем для глазного яблока при нагружении тонким стержнем // Изв. РАН. Мех. жидк. и газа. – 2013. – № 4. – С. 3-14.
3. *Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. и др.* Об оценке величины оттока жидкости из глаза с помощью модифицированного метода тонографии // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 8-20.
4. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Светикова Л.А. и др.* Оценка гидродинамики внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме с использованием новых расчетных показателей. Настоящее издание.
5. *Светикова Л.А.* Возможности ферментативной регуляции биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы и гидродинамики глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

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

Латентность паттерн ЭРГ и паттерн ЗВКП при глаукоме у больных сахарным диабетом

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Сахарный диабет (СД) – комплексное заболевание, которое ассоциируется с различными факторами риска, играющими роль в развитии системных и глазных осложнений (Лысенко В.С., 2003; Балашевич Л.И., 2004). Диабетическую ретинопатию (ДР) традиционно рассматривают как заболевание сосудистой этиологии, развивающееся вследствие повышения уровня глюкозы в крови, нарушения гематоретинального барьера и ишемии сетчатки. С другой стороны, сегодня известно, что ДР обусловлена также нейродегенеративными нарушениями, которые связаны с апоптозом нейронов сетчатки, реактивностью глиальных клеток, активацией микроглии и изменениями метаболизма глутамата (Wolff В.Е. et al., 2010). На разных стадиях ДР в патологический процесс вовлекаются различные нейроны сетчатки, для селективной оценки функции которых используют электроретинографию (Зуева М.В. с соавт., 2002). Потеря зрения при ДР может быть связана с поражением не только сетчатки, но и зрительного нерва и зрительной коры (Bresnick G.H., 1986). По современным представлениям, паттерн ЭРГ (ПЭРГ) отражает спайковую (N95) и не спайковую (P50) активность ганглиозных клеток (ГК) ON- и OFF- путей центральной сетчатки (Luo X., Frishman L.J., 2011). ПЭРГ рано изменяется у больных СД, даже без признаков ретинопатии (Мансурина Н.Б., Аракелян М.А., 2011; Falsini B. et al., 1989; Parisi V., Uccioli L., 2001; Prager T.C. et al., 1990; Vesti E., Trick G.L., 1996). Так как в пожилом возрасте возрастает риск развития и глаукомы, и диабета, важно учитывать, что наличие диабета может изменить интерпретацию ПЭРГ и ЗВКП при подозрении на глаукому у этих больных (Chopra V. et al., 2008; Vesti E., Trick G.L., 1996). Возрастание латентности зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) у больных СД часто предшествует клинически видимым сосудистым изменениям, поэтому ЗВКП используют в ранней диагностике дисфункции зрительных путей или при диабете. Некоторые авторы (Raman P.G. et al., 1997; Szabela D.A. et al., 2005) не обнаруживали корреляции латентности P100 ЗВКП на паттерн с возрастанием длительности диабета, сопутствующими клиническими осложне-

ниями или метаболической компенсацией. Однако в недавних работах было убедительно показано не только резкое удлинение латентностей компонентов N75 и P100 у больных диабетом, но и значительная корреляция между возрастанием латентности и длительностью диабета (Chopra D. et al., 2011; Gayathri V. et al., 2012). Причем снижение амплитуды и удлинение латентности P100 и N75 наиболее выражено у больных с плохим метаболическим контролем (Gayathri V. et al., 2012). Удлинение латентности ЗВКП без исследования ЭРГ неспецифично и может указывать на дисфункцию либо сетчатки, либо зрительного нерва. Поэтому для выявления причины изменения латентности ценную информацию можно получить, параллельно записывая ЗВКП и ЭРГ на реверсирующий паттерн (паттерн ЭРГ – ПЭРГ), а при невозможности – ЭРГ и ЗВКП на вспышку. Рассчитывают разницу между латентностью их позитивных компонентов (соответственно, P50 и P100 или b-волны и P2), которую называют ретинокортикальным временем (РКВ) (Holder G.E., 1989; Parisi V. et al., 1998). РКВ отражает время между активацией структур сенсорной сетчатки и зрительной коры.

Цель: определить специфику изменения временных параметров паттерн-ЭРГ и паттерн ЗВКП при глаукоме у больных СД II типа.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 больных сахарным диабетом (СД) II типа с непролиферативной ДР (НПДР) легкой и тяжелой степеней. Для определения изменений латентности ПЭРГ и ЗВКП, характерных именно для глаукомы, результаты исследований сравнивались также с результатами исследований в группах с другими осложнениями диабета. Обследованы 10 чел. без диабетического макулярного отека (ДМО), средний возраст $65 \pm 7,7$ года, длительность СД $7,4 \pm 4$ года, максимально корригированная острота зрения (ОЗ) составляла $0,6 \pm 0,2$; 10 чел. с диффузным ДМО, возраст – $61,4 \pm 8,9$ года, длительность СД – $8 \pm 3,1$ года, ОЗ = $0,4 \pm 0,3$; 10 чел. с НПДР тяжелой степени без ДМО с открытоугольной компенсированной глаукомой I-III стадий, возраст – 62 ± 2 года, длительность СД – $9 \pm 4,8$ года, ОЗ = $0,5 \pm 0,2$. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, ОЗ = $0,9 \pm 0,15$, возраст – 50 ± 10 лет, без диабета и заболеваний глаз. С помощью диагностического комплекса «Ретинограф» фирмы «МБН» (Россия) монокулярно записывали ПЭРГ и ЗВКП на реверсирующий черно-белый шахматный паттерн с угловым размером ячеек $60'$ по стандартным протоколам (Odom J.V. et al., 2010; Bach M. et al., 2013). Оценивали латентность компонентов P50 ПЭРГ и P100 ЗВКП, а также разницу латентностей, характеризующую РКВ.

Результаты и обсуждение. Пиковая латентность P50 умеренно возрастала при НПДР слабой и среднетяжелой степени без ДМО. Значительное возрастание латентности P50 обнаружено у больных СД с ДМО (на 20,4% от контрольных значений). В группе НПДР тяжелой степени с открытоугольной компенсированной глаукомой средние значения пикового времени компонента P50 ПЭРГ, вопреки ожидаемому, практически не изменялись. Поскольку в генерации P50 ПЭРГ доминирует вклад неспайковой активности ON- и OFF- ГК центральной сетчатки (Luo X., Frishman L.J., 2011), это свидетельствует о преимущественном нарушении их функции в макулярной области при диабете с диффузным отеком макулы, но не с глаукомой, при которой более типична дисфункция ГК, обладающих спайковой активностью (Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., 2000). Латентность позитивного пика P100 ЗВКП на реверсивный паттерн была повышенной у всех больных СД. Наименьшие изменения отмечены в группе НПДР без ДМО и наиболее значительные – при сочетании ДР с ДМО или глаукомой (соответственно до 117,8 и 120% от возрастной нормы). РКВ достоверно удлинялось в группах больных СД с ДМО и глаукомой, при максимальном удлинении при глаукоме (на 36,5%). Ранее Trick G.L. et al. (1998) отмечали возрастание латентностей P100 ЗВКП и P50 ПЭРГ на паттерны высокого контраста с размерами ячеек 15 и 60 угловых минут у больных СД без ДР и с фоновой ретинопатией – непролиферативной ДР легкой стадии (НПДР). Несколько большая степень удлинения пикового времени ЗВКП явилась причиной возрастания РКВ, которое не было статистически значимым, как и в нашей группе НПДР без ДМО. В норме латентность потенциалов и ПЭРГ и ЗВКП на 2-3 мс длиннее для мелкого паттерна (15'), чем более крупного (60'), и у больных диабетом в большей степени удлиняется латентность компонентов в ответах на паттерн 15', чем 60'. Таким образом, если замедление ЗВКП в ранних стадиях ДР отражало скорее изменение ретинальной функции, чем оптическую нейропатию, то при ДМО в нашем исследовании оно сопровождалось удлинением РКВ, доказывая возможность раннего развития оптической нейропатии у диабетических больных при наличии у них отека макулярной области. Ventura L.M. et al. (2010) записывали ПЭРГ у больных глаукомой без диабета и у больных СД с подозрением на глаукому. Средняя амплитуда ПЭРГ в обеих группах была значительно снижена, но у больных СД с подозрением на глаукому выявлялись значительно более выраженные изменения, чем при глаукоме без диабета. То есть наличие диабета само по се-

бе (даже без ДР) оказывает разрушающий эффект на функцию внутренней сетчатки, независимо от его сочетания с глазной гипертензией или подозрением на глаукому. Более того, учитывая результаты нашего исследования, наличие диабета может являться усугубляющим фактором для развития и прогрессирования глаукомы. Внутренняя сетчатка больных диабетом чрезвычайно чувствительна к метаболическому стрессу вследствие сочетания ее высоких метаболических потребностей и сниженной сосудистой поддержки, ограничивающей компенсаторные возможности нейронов (Antonetti D.A. et al., 2006; Cai J., Boulton M., 2002). Экспериментальные исследования на моделях глаукомы у крыс свидетельствуют, что при диабете чувствительность ГК и их аксонов повышается при возрастании апоптоза и изменении глиальной реактивности (Nakamura M., Kanamori A., Negi A., 2005). При диабете часть ГК погибает, а другие изменяют свою структуру. Механизм избирательных изменений различных подклассов ГК все еще не ясен, но предполагают, что свой вклад в них могут давать воспаление, эксцитотоксичность и окислительный/нитратный стресс (Timothy S.K., Alistair J.B., 2008).

Учитывая результаты нашего исследования и данные литературы (Comi G.C., 1997; Dolu H. et al., 2003; Gayathri V. et al., 2012; Yaltkaya K. et al., 1988), удлинение латентности P100 у диабетических больных может происходить вследствие ретрохиазмальных нарушений. При диабете ишемия внутренней сетчатки, нарушающая физиологию ГК, также может быть причиной удлинения латентности ЗВКП (Dobrila K. et al., 2010). К другим, неизученным пока факторам, определяющим задержку распространения импульсов от сетчатки в зрительную кору, относится нарушение синаптической передачи и дисфункция нейронов, расположенных дистальнее ГК. Parisi V. et al. показали, что изменения латентности ЗВКП отсутствуют в самом начале заболевания СД и начинают определяться не ранее чем через 3,3 года после выявления диабета (Parisi V. et al., 1995), но еще до появления клинических признаков ДР. Функция сетчатки и зрительных путей снижается по-разному с увеличением длительности заболевания. Ослабление функции начинается с раннего вовлечения зрительных путей, затем оно переходит на внутренние слои сетчатки (ядерный и плексиформный) и селективно на макулярную зону, и при дальнейшем прогрессировании ДР – на дистальную сетчатку (Parisi V. et al., 1997). Ghirlanda G. et al. также отмечали, что у больных диабетом с короткой длительностью заболевания ($3,8 \pm 3,5$ года), развивается се-

лективная дисфункция клеточных элементов во внутренних слоях сетчатки, в то время как фоторецепторы остаются неповрежденными (Ghirlanda G. et al., 1991).

Таким образом, исследование латентностей ПЭРГ и ЗВКП может стать интересным инструментом в изучении вовлечения в патологический процесс различных популяций ГК. РКВ, характеризующая структурно-функциональное состояние ретинокортикального пути, может определять функциональные нарушения до офтальмоскопически видимых аномалий при СД, эффективно дополняя другие методы исследования ретиальной функции при ДР.

Заключение. Если возрастание латентности Р50 ПЭРГ наиболее характерно для НПДР с ДМО, то удлинение латентности компонента Р100 паттерн реверсивного ЗВКП и возрастание РКВ типичны для наличия глаукомы у больных ДР.

Оценка латентностей ПЭРГ и ЗВКП и РКВ позволяет объективно оценивать вовлечение ганглиозных клеток и ретинокортикальных путей в патологический процесс, определять ранние признаки и глубину нейродегенеративного процесса у больных диабетом.

Пименова О.В.^{1,2}, Алехина Л.П.¹, Белова А.О.²

Применение препарата ноопепт в лечении больных глаукомной оптической нейропатией

¹АНО «Клиника микрохирургии Взгляд», г. Тула;

²Городской глаукомный кабинет, г. Тула

В настоящее время одной из актуальных проблем в лечении глаукомы является нейропротекторная терапия [1-3, 6, 7].

Цель: оценить клиническую эффективность применения при глаукомной оптической нейропатии ноотропного и нейропротекторного препарата ноопепт для улучшения эффективности лечения, профилактики прогрессивного снижения зрительных функций.

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов (72 глаза) с I-III стадиями глаукомы. Возраст больных 40-75 лет. Критерий включения: нормализованное ВГД, нормализованное АД.

Пациенты распределены на две группы (по 20 человек).

Пациенты основной группы (20 человек 38 глаз) получали препарат ноопепт (ЗАО «Лекко» Россия) по 10 мг 2 раза в день. Курс – 1,5 месяца.

Ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицин) – нейропротектор, повышающий устойчивость нейронов мозга к различным повреждающим факторам, таким как гипоксия, нейротоксические концентрации глутамата, свободнорадикальный кислород.

Ноопепт оказывает антиоксидантное действие, блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы нейронов, улучшает реологические свойства крови, обладая антиагрегантным, фибринолитическим, антикоагулянтными свойствами. Ноопепт обладает также вегетонормализующим действием [5].

Пациенты контрольной группы (20 человек, 34 глаза) получали препарат фезам (пирарцетам 400 мг + циннаризин 25мг), механизм действия которого несколько сопоставим с ноопептом (объединяет ноотропные свойства и блокирует кальциевые каналы) [4, 5]. Лечение в обеих группах проводилось на фоне общей гипотензивной терапии.

Офтальмологические исследования: визометрия, компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) (NAVIS RS-3000 фирмы «Nidek», Япония). Результаты исследований определяли до начала лечения, через 1 и 3 месяца после окончания терапии.

Критериями эффективности лечения служили показатели зрительных функций (острота зрения, состояние поля зрения), параметры ОКТ: ширина экскавации, толщина слоя перипапиллярных ретиальных нервных волокон, объем диска зрительного нерва (ДЗН), толщина нейросенсорной сетчатки в макулярной области.

Результаты и обсуждение. После окончания курса лечения через 1 месяц острота зрения улучшилась на 0,1-0,2 у 11 человек (22 глаза) в основной группе. В контрольной группе улучшение остроты зрения отмечалось у 9 человек (17 глаз). Через 3 месяца после окончания лечения данные вернулись к исходному уровню во всех группах.

У больных основной группы через 1 месяц после окончания лечения зарегистрировано расширение суммарных границ периферического поля зрения у 14 человек (27 глаз). У больных контрольной группы – у 8 человек (14 глаз).

По результатам компьютерной статической периметрии через 1 месяц количество скотом в стандартных точках у основной группы снизилось почти в 3 раза. В контрольной группе снижение количества скотом отмечалось в 1,5 раза. Через 3 месяца показатели периметрии приблизились к исходному уровню во всех группах.

По данным ОКТ, через 1 месяц отмечалась стабилизация показателей в основной группе в среднем в 60% случаев, в контрольной – около 40%. Через 3 месяца определялась тенденция к ухудшению показателей во всех группах.

Общих побочных явлений при применении ноопепта не наблюдалось у всех пациентов. Напротив, больные отмечали улучшение памяти, сна, настроения, уменьшение ортостатических нарушений.

Выводы

1. Применение препарата ноопепт является эффективным: позволяет улучшить зрительные функции и стабилизировать глаукомный процесс.

2. Отмечается хорошая переносимость препарата.

3. Терапевтический эффект не является пролонгированным.

4. Все вышесказанное позволяет рекомендовать включать препарат в комплексное лечение больных глаукомной оптической нейропатией. Курс консервативной терапии необходимо повторять через 3 месяца или дополнять другими препаратами.

Литература

1. *Нестеров А.П.* Глаукома. – М.: ООО «Мединформагенство», 2008. – 357 с.
2. *Курьшева Н.И.* Глаукомная оптическая нейропатия. – М.: МЕД-пресс-информ, 2006. – 122 с.
3. *Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г.* Национальное руководство по глаукоме. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2011. – 280 с.
4. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1989. – Том 1. – 835 с.
5. VIDAL / Справочник / Изд.18. – М.: Астрафармсервис, 2012. – 1645 с.
6. *Hicks D., Sahel J.* Neuroprotection: the point of view of a neurobiologist / In «Pharmacotherapy in glaucoma» S. Orgul, J. Flammer (Eds.). – Bern, 2000. – P. 280-287.
7. *Osborn N., Ugarte M., Chidlow G., Wood J.* Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma // Surv. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43 (Suppl.). – P. 102-129.

Поступаева Н.В.¹, Сорокин Е.Л.^{1,2}, Поступаев А.В.¹

Возможности профилактики интраоперационных осложнений при выполнении факоемульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой со стойко нормализованным ВГД

¹Хабаровский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность. Ультразвуковая факоемульсификация (ФЭ) – наиболее оптимальный метод хирургии возрастной катаракты. Его отличают миниинвазивность, минимальная травматичность, достаточно высокий прогноз функционального результата. Но это лишь при условии оптимального исходного состояния структур глаза. Между тем в глазах с возрастной катарактой на фоне первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), даже со стойкой нормализацией внутриглазного давления (ВГД), исходно имеется ряд неблагоприятных для выполнения ФЭК факторов. Среди них наиболее частые и весомые: высокая частота ригидного зрачка, повышенная плотность ядра хрусталика, подвывих хрусталика (Федоров С.Н., Малугин Б.Э., Семикова М.В., 2000; Курмангалиева М.М., 2004; Сорокин Е.Л., Поступаева Н.В., Поступаев А.В., 2013).

Цель: изучение эффективности применения ряда методов профилактики интраоперационных трудностей выполнения ФЭ в глазах с ПОУГ со стойко нормализованным ВГД.

Материал и методы. Исследованы 46 глаз (46 пациентов) с ПОУГ со стойко нормализованным ВГД и осложненной катарактой. Мужчин – 21, женщин – 25. Возраст: 54–78 лет. На 5 глазах имела место I стадия ПОУГ, на 16 глазах – II стадия, на 25 глазах – III стадия. Уровень ВГД у всех пациентов был стойко нормализован и находился в пределах 16–22 мм рт. ст.

Острота зрения до операции варьировала от правильной светопроекции до 0,4.

На 12 глазах для компенсации офтальмотонуса ранее были выполнены антиглаукоматозные операции (АГО) проникающего типа (синустрабекулэктомия, глубокая склерэктомия), у 23 – АГО не-

проникающего типа (непроникающая глубокая склерэктомия, микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия), срок давности оперативного лечения – от 6 месяцев до 7 лет. На 11 глазах нормализация ВГД была достигнута только применением инстилляций гипотензивных препаратов (тимолол 0,5%, ксалатан, глаупрост, дорзопт-плюс). Данный гипотензивный режим сохранялся до и после операции.

Во всех 46 глазах отмечен: псевдоэкзофалиативный синдром I-III степеней, подвывих хрусталика I степени, подтвержденный методом ультразвуковой биомикроскопии («Aviso», Quantel Medical, Франция), узкий ригидный зрачок (медикаментозный мидриаз на 1% р-ре тропикамида и 2,5% р-ре ирифрина – не более 4–4,5 мм).

У всех пациентов имелась в анамнезе соматическая патология – артериальная гипертензия II-IV стадии, атеросклероз сосудов, у части пациентов – гипертонические кризы и ОНМК.

Всем пациентам была запланирована факоэмульсификация с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы.

Учитывая тот факт, что эпibuльбарными инстилляциями мидриатиков перед проведением ФЭК оптимальный мидриаз не был достигнут, а также наличие у больных соматической патологии, данные глаза нуждались в проведении эффективного длительного мидриаза, не оказывающего влияния на АД.

С этой целью мы применили разработанный нами метод достижения мидриаза при узком ригидном зрачке (заявка на патент № 2013113715, приоритет от 28.03.2013 г.). Его суть заключается в лимбальной инъекции (на границе непрозрачной и прозрачной части роговицы) малой дозы 1% р-ра мезатона (0,02 мл). Через 30–40 с в 38 глазах был достигнут мидриаз 5,5–6 мм. Далее выполнялась ФЭК. После выполнения роговичного разреза, парацентезов внутрикамерно вводили вискоэластик, проводили передний капсулорексис. Но в 8 глазах, несмотря на применение инъекционной методики, достаточный медикаментозный мидриаз все же не был достигнут (лишь 4 мм). Данным пациентам для обеспечения визуализации передней капсулы хрусталика при проведении капсулорексиса мы применили собственный способ проведения капсулорексиса (заявка на патент № 2013122065, приоритет от 15.05.2013 г.). Его суть заключается в том, что с помощью толкателя для имплантации ИОЛ зрачковый край радужки смещается к периферии и одновременно на данном участке проводится капсулорексис, и так последовательно во всех квадрантах. Данный способ позволил успешно выполнить капсулорексис во всех 8 глазах с узким, ригидным зрачком.

Затем, учитывая наличие сублюксации хрусталика I степени, этап разлома ядра мы выполняли механическим способом во всех глазах, с помощью факочоппера и толкателя для имплантации ИОЛ (заявка на патент № 2013117726, приоритет от 18.04.2013 г.). Это минимизировало механическое давление на цинновы связки. Затем выполнялась факоэмульсификация фрагментов ядра хрусталика и аспирация кортикальных слоев. Во всех случаях она прошла запланировано, без осложнений. После этого во все глаза удавалось успешно имплантировать заднекамерную ИОЛ.

Результаты. Все операции прошли без осложнений. Послеоперационная ответная реакция в 43 глазах соответствовала I степени. В трех глазах на следующие сутки отмечен выпот фибрина в виде единичных нитей в передней камере. Благодаря усилению противовоспалительной терапии она была купирована на 3–4 день. Острота зрения без коррекции после операции составила от 0,2 до 1,0. При сроках наблюдения до 6 мес. ни в одном глазу не наблюдалось декомпенсации офтальмотонуса.

Таким образом, примененные нами методы минимизации исходных факторов риска при выполнении ФЭ у пациентов с ПОУГ с нормализованным ВГД (достижение адекватного мидриаза, проведение капсулорексиса, разлома ядра) позволили во всех случаях избежать интраоперационных осложнений, имплантировать заднекамерную модель ИОЛ, достичь высоких функциональных результатов.

Саакян С.В., Розенфельд С.А.

Клинико-морфологические особенности вторичной гипертензии при внутриглазных опухолях

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Вторичная офтальмогипертензия – одно из самых грозных осложнений, встречающихся при различных заболеваниях глазного яблока. Эта патология характеризуется большим разнообразием этиологических факторов, патогенетических механизмов и клинических проявлений. При внутриглазных опухолях вторичная ги-

пертензия, по данным различных авторов, встречается от 2 до 7 % (Бровкина А.Ф.; Bianciotto С.; Shields Cl., Shields J.).

Вторичная глаукома при внутриглазных новообразованиях, по классификации А.П. Нестерова (1982), относится к неопластическому типу.

Актуальность. В настоящее время недостаточно изученным остается механизм развития вторичной гипертензии при локализации образования в собственно сосудистой оболочке, а также не определена зависимость развития вторичной гипертензии от морфологической структуры опухоли.

По данным литературы, новообразования радужки и цилиарного тела встречаются в 25%, а на долю опухолей собственно сосудистой оболочки приходится 75% случаев (Бровкина А.Ф., 2002).

Цель: определение зависимости между локализацией, морфологическим типом и возможностью развития гипертензии.

Материалы и методы. Общее количество больных с 2011 по 2012 гг. с впервые установленным диагнозом внутриглазной опухоли – 647 человек. У 48 пациентов выявлена вторичная гипертензия (7,41%). Гистологически диагноз верифицирован во всех случаях (меланомы).

Меланома хориоидеи встречалась в 16,6% в радужке, в 30,5% – в цилиарном теле, в собственно сосудистой оболочке – в 52,7% случаев.

Средний возраст пациентов составлял 49,5 лет (от 19 до 72 лет). Помимо основной патологии, пациенты в 61% случаев страдали гипертонической болезнью; хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, постинфарктным кардиосклерозом в 5,5% случаев.

Всем больным было проведено стандартное офтальмологическое обследование, дополненное тонографией, ультразвуковым и патогистологическим исследованием.

Результаты. Сроки обращения за медицинской помощью варьировали в широких пределах от 2 месяцев до 2,5 лет (в среднем 4,5 месяца). Отдельно необходимо выделить два случая крайне позднего обращения к специалистам (25 и 29 месяцев).

Исходная асимметрия ВГД между больным и здоровым глазами по методу Маклакова составила от 3 до 25 мм рт. ст. (в среднем 12,11 мм рт.ст.), а методом пневмотонометрии – от 2 до 43 мм рт. ст. (в среднем 12,12 мм рт. ст.). Таким образом, средние значения показателей не выявили разницы между методами.

Таблица 1

Показатели тонографии

Коэффициент легкости оттока от 0,09 до 0,02 мм ³ /мин/мм рт. ст.	Норма 0,16-0,48 мм ³ /мин/мм рт. ст.
Минутный объем водянистой влаги от 0,14 до 1,04 мм ³ /мин.	Норма 1,1-3,58 мм ³ /мин.
Коэффициент Беккера от 136 до 3167	Норма <100

Все показатели тонографического исследования значительно превышали нормативы (табл.1).

По данным эхографии, уровень проминенции опухоли составлял от 2,6 до 17,4 мм (в среднем 8,6 мм), а диаметр основания – от 2,7 до 24 мм (в среднем 13,75 мм). Таким образом, опухоли были представлены образованиями преимущественно крупных размеров.

При анализе данных биомикроскопии, офтальмоскопии, гониоскопии и эхографии обнаружено, что опухоли радужки (66,7%), собственно сосудистой оболочки (36,8%) локализуются в нижнем отделе глазного яблока; опухоли цилиарного тела встречаются преимущественно в нижненааружном секторе (36,4%).

При патогистологическом исследовании выявлено, что преобладал смешанноклеточный вариант меланомы (42%). Веретенкоклеточный (тип В) встречался в 26,3% случаев, веретенкоклеточный (тип А) – в 5,2%, а веретенкоклеточный (тип АВ) – в 21% случаев. Имели место 2 случая экстрасклерального роста.

Выводы. Наиболее часто меланома хориоидеи, осложненная ВГ, диагностируется у больных на 4-м десятилетии жизни.

Вторичная гипертензия развивается одинаково часто при локализации образования в иридоцилиарной зоне и собственно хориоидеи.

Опухоли, локализующиеся в нижнем отделе собственно сосудистой оболочки, чаще осложняются ВГ.

Смешанноклеточный тип строения наиболее часто встречается среди опухолей собственно сосудистой оболочки, осложнившихся вторичной гипертензией.

Соколов В.А., Леванова О.Н.

Матриксная металлопротеиназа-2 в слезе у больных первичной открытоугольной глаукомой

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, г. Рязань

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является одной из самых серьезных болезней, ведущей к необратимой потере зрения. Несмотря на многолетние исследования, причины этого заболевания до сих пор остаются неопределенными, что вызывает значительные трудности в ранней диагностике и делает малоэффективными лечебные мероприятия.

Начиная с 2001 г. все больше исследовательских работ, в основном зарубежных авторов, посвящены роли матриксных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе ПОУГ: влиянии на отток внутриглазной жидкости [11], значении в апоптотических [2-6] и нейродегенеративных процессах в зрительном нерве [14], ремодулировании решетчатой пластинки склеры в области диска зрительного нерва [7, 9].

ММП являются цинк- и кальцийсодержащими эндопротеазами, участвующими в преобразовании внеклеточного матрикса. ММП сгруппированы в четыре основных подсемейства, основанных на их реакции (специфике) к различным внеклеточным матричным компонентам и включают коллагеназы (ММП-1, 8 и 13), желатиназы (ММП-2 и 9), стромелизин (ММП-3, 10 и 11), мембранный тип ММП и другие типы, включая матрилизин (ММП-7) и металлоэластазу (ММП-12) [8, 13].

ММП секретируются как проферменты и активируются путем протеолитического расщепления. Их ферментативная активность регулируется тканевыми ингибиторами [8, 13].

Мателлопротеиназы исследовали путем гистологических, морфологических иммуноферментных методов в различных структурах глаза: трабекулярной сети [3] и внутренней стенке шлеммова канала [10], в ганглионарных клетках [5], внутриглазной жидкости [12], а также сыворотке крови [1].

Однако анализ слезной жидкости как наиболее доступной среды для исследования встречается в единичных работах и касается лишь экспрессии ММП-9 (желатиназа В) [1].

Следует констатировать, что клиническое значение такого показателя, как уровень ММП-2 (желатиназа А), в слезной жидкости при диагностике ПОУГ не определено и необходимо детализировать его практический смысл и прогностическое значение. В связи с этим было проведено настоящее исследование.

Цель: 1. Определить концентрацию ММП-2 в слезной жидкости у больных с ПОУГ и у группы контроля.

2. Установить зависимость концентрации ММП-2 от стадии прогрессирования ПОУГ.

3. Изучить прогностическую значимость экспрессии ММП-2 в слезной жидкости у больных ПОУГ.

Материал и методы. Биохимические исследования проводили 63 больным с различными стадиями ПОУГ. Контрольную группу составили 12 человек, с различной соматической возрастной патологией, сопоставимой с основной группой. Возраст обследованных (из них 26 женщин и 49 мужчин) колебался от 32 до 84 лет и в среднем составил 62,7 года.

Больные глаукомой разделены на 3 группы:

1-я – 29 человек с начальной и развитой стадиями заболевания;

2-я – 22 человека с развитой и далекозашедшей стадиями заболевания;

3-я – 12 человек с далекозашедшей и терминальной стадиями процесса.

Внутриглазное давление (ВГД) в группах больных глаукомой было медикаментозно компенсировано применением глазных капель различных групп или их комбинациями.

Материалом исследования служила слезная жидкость, забор которой производился атравматично из нижнего мениска с помощью стеклянного капилляра, не прибегая к местной анестезии. При необходимости применяли стимуляцию. Количественная оценка уровней ММП-2 определялась методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «BCM Diagnostics».

При статистической обработке использовался однофакторный дисперсионный анализ (критерий Фишера). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В слезной жидкости у пациентов с ПОУГ регистрируется достоверно повышенный уровень ММП-2 по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

**Концентрация ММР-2
у больных ПОУГ и в контрольной группе**

Группы обследуемых	n	ММР-2 (нг/мл)
Контроль	12	2,58±0,83
ПОУГ		
1-я группа (I-II стадии)	29	4,17±0,56
2-я группа (II-III стадии)	22	4,14±0,62
3-я группа (III-IV стадии)	12	4,42±1,37

В таблице 1 указаны интервалы для среднего значения признаков с доверительной вероятностью $p = 0,95$ (или уровнем значимости $\alpha = 0,05$).

Средний уровень ММР-2 в группе контроля составляет 2,58 нг/мл, у глаукомных больных – от 4,14 до 4,42 нг/мл. Таким образом, содержание ММР-2 в слезе у больных глаукомой выше, чем в контрольной группе в 1,6 раза ($p < 0,05$). Полученные данные говорят о высокой ценности для ранней диагностики ПОУГ, так как содержание ММР-2 при I и II стадиях ПОУГ была достоверно в 1,5 раза выше, чем в группе контроля ($4,17 \pm 0,56$ и $2,58 \pm 0,83$ нг/мл соответственно).

У больных ПОУГ с далекозашедшей и терминальной стадиями заболевания концентрация ММР-2 выше, чем у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы. Однако не были статистически значимыми различия концентраций ММР-2 между 1-й и 2-й группами.

Высокая концентрация ММР-2 в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ демонстрирует участие этого фермента в патологическом процессе данного заболевания.

Выводы

1. Концентрация ММР-2 в слезе у больных ПОУГ достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Это дает основание предположить, что этот фермент играет значительную роль в патогенезе данного заболевания.

2. Показатель уровня ММР-2 в слезной жидкости может использоваться в качестве маркера данного заболевания, так как содер-

жание ММР-2 при I и II стадиях ПОУГ было достоверно в 1,5 раза выше, чем в группе контроля.

3. В ходе нашего исследования выявлена зависимость между уровнем протеиназы и стадией заболевания: концентрация ММР-2 у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы выше, чем у больных с далекозашедшей и терминальной стадиями болезни. Таким образом, концентрация ММР-2 в слезной жидкости может служить критерием прогрессирования ПОУГ.

Литература

1. Руклина Д.А., Кириенко А.В. Значение матриксной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Оригинальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 41-43.
2. Agarova O.A., Ricard C.S., Salvador-Silva M. et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes // *Glia*.- 2001.-Vol. 33.- P. 205-216.
3. Alexander J.P. et al. Expression of matrix metalloproteinases end inhibitor by human trabecular meshwork // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1991. – Vol. 32. – P. 172-180.
4. Chintala S.K., Zhang X. Austin Deficiency in matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) protect retinal ganglion cell death a nerve ligation // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 47461-47468.
5. Guo L., Moss S.E., Alexander R.A. et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*- 2005. – Vol. 46. – P. 175-182.
6. Gu Z., Cui J., Brown S., Fridman R. et al. A highly specific inhibitor of matrix metalloproteinase-9 rescues laminin from proteolysis and neurons from apoptosis in transient focal cerebral ischemia // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 6401-6408.
7. Hernandez M. The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue remodeling // *Prog. Retin Eye Res.* – 2000. – Vol. 19. – P. 297-321.
8. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 21491-21494.
9. Pena J.D., Netland P.A., Vidal I. et al. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy // *Exp. Eye Res.* – 1998. – Vol. 67. – P. 517-524.
10. Ronkoo S., Rekonen P., Kaarnirata K. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patient with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma // *Greafe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 245. – P. 697-700.

11. *Schachachabel U., Lindsey J., Weinberg R.* The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 11, No. 2. – P. 112-115.

12. *Schlötzer-Schrehardt U. et al.* Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44, No. 3. – P. 1117-1125.

13. *Woessner J.F.* The family of matrix metalloproteinases // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 732. – P. 11-21.

14. *Yan X., Tezel G., Wax M.B., Edward D.P.* Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head // *Arch. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118. – P. 666-673.

Степанов А.В., Тедеева Н.Р.

Дилятация увеосклерального тракта биодеградирующим материалом при посттравматической глаукоме

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Повреждения органа зрения в настоящее время остаются одной из основных причин потери зрения и инвалидности. Травма глаза осложняется вторичной глаукомой, по данным литературы, в 17,6-50,3% случаев [5]. Посттравматическая глаукома (ПТГ) является одной из самых распространенных форм вторичной глаукомы, занимая в ее структуре 25,9-67,0%. Показатель инвалидности вследствие данной патологии при травмах глаз составляет 17,2-35,7% [3, 7]. Многие офтальмологи относят большинство её форм к вторичной рефрактерной глаукоме. Анализ данных литературы свидетельствует, что в настоящее время для лечения ПТГ наиболее популярны различные варианты дренажной хирургии [1, 4, 8, 9].

Большинство офтальмологов имеет четкое убеждение об ограниченной эффективности реконструктивных операций в лечении ПТГ [2, 3, 5, 6]. Фистулизирующие операции при ПТГ обеспечива-

ют, как правило, лишь кратковременный гипотензивный эффект, который сохраняется через год после операции лишь у 20-29% пациентов [10]. А операции, направленные на активацию увеосклерального оттока, широкого распространения в лечении ПТГ не получили.

В этой связи, целью данной работы стала апробация нового варианта подобной операции, предусматривающего введение биодеградирующего материала (БДМ) для стойкой дилятации увеосклерального тракта.

Материал и методы. В исследование включены 8 пациентов с рефрактерной ПТГ после открытой (5 глаз) или закрытой (3 глаза) травмы. Срок после травмы – от 1 года до 6 лет. Длительность существования глаукомы – от 6 мес. до 5 лет. В анамнезе – от 2 до 6 различных хирургических вмешательств, включая антиглаукоматозные операции (от 1 до 3). Средний уровень ВГД – $37 \pm 4,8$ мм рт. ст.

В лечении этих пациентов использована новая антиглаукоматозная операция – циклоретракция с введением биодеструктивного материала в супрацилиарное пространство. Техника операции предусматривает выполнение стандартной синусотрабекулэктомии (СТЭ) с последующим выполнением циклодиализа в зоне ложа склерального лоскута и введения в диализную щель БДМ – дренажа Glautex. Вторая пластинка БДМ вводится под поверхностный лоскут склеры.

Результаты и обсуждение. Каких-либо осложнений в ходе операции не было. В послеоперационном периоде у всех пациентов через 3-7 дней отмечена выраженная увеальная реакция на БДМ. В этой связи всем пациентам проводилась интенсивная противовоспалительная терапия, включающая парабульбарные и внутривенные инъекции кортикостероидов под прикрытием гипотензивной терапии. ВГД в первые 2-3 дня – в пределах 10-14 мм рт. ст., с последующим реактивным повышением до 20-30 мм рт. ст. (это, по-видимому, связано с реактивным увеитом). По этой причине в течение первого месяца все пациенты получали ингибиторы карбоангидразы и бета-блокаторы в инстилляциях.

В послеоперационном периоде пациенты наблюдаются в сроки от 4 до 8 месяцев. В 6 случаях гипотензивная терапия была отменена через 1-2 месяца после операции. У 2 пациентов нормализации ВГД удалось добиться только с использованием медикаментозной терапии: у 1 пациента назначен азопт 1 раз в день, у второго – косопт 2 раза в день. Во всех случаях сохраняется стойкая нормализация ВГД в пределах 15-23 мм рт. ст.

Закключение. Предварительные результаты активации увеосклерального оттока с помощью нового БДМ Glautex, свидетельствуют о перспективности предложенной операции для лечения ПТГ. Однако для окончательной оценки эффективности предложенной операции необходимо наблюдение в более отдаленные сроки.

Литература

1. Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Астахов С.Ю., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение «рефрактерной» глаукомы // Клини. офтальмология. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 25-27.
2. Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф. Современная офтальмотравматология. – М.: Медицина, 2007. – 256 с.
3. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашиников В.В. Травмы глаза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
4. Егоров Е.А., Курмангалиева М.М., Жалмурзин С.К. Возможности хирургического лечения больных рефрактерной глаукомой // Всерос. школа офтальмолога, 3-я: Сб. научн. тр. – М., 2004. – С. 80-84.
5. Запужалов И.В., Кочмала О.Б., Кривошеина О.И. Современные аспекты хирургии вторичной посттравматической глаукомы // Вестн. офтальмологии. – 2009. – Т. 125, № 5. – С. 60-63.
6. Тахчиди Х.П., Чеглаков В.Ю. Дренажи в хирургии рефрактерной глаукомы. Обзор // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2009. – Т. 9, № 3. – С. 11-16.
7. Чеглаков Ю.А., Чеглаков В.Ю. Способ хирургического лечения вторичной глаукомы с применением гидрогелевой субстанции // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – М., 2000. – Ч. 1. – С. 208.
8. Lieberman M.F., Ewing R.H. Drainage implant surgery for refractory glaucoma // Int. Ophthalmol. Clin. – 1990. – Vol. 30, No. 3. – P. 198-208.
9. Melamed S. Aqueous drainage implants // Glaucoma surgery / Eds by J.V. Thomas et al. – St. Louis: Mosby, 1992. – P. 83-95.
10. Tonimoto S.A., Brandt J.D. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed // Curr. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 17, No. 2. – P. 132-137.

Раздел 5

ФУНДАМЕНТАЛЬНО- ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Балацкая Н.В.¹, Будзинская М.В.², Михайлова М.А.²

Эндотелин-1 и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 у больных с нарушениями кровообращения сетчатки на фоне системной сосудистой патологии

¹ ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

² ГУ «НИИ глазных болезней» РАМН, г. Москва

Актуальность. В последние годы отмечается значительный рост инвалидности вследствие поражений сетчатки и зрительного нерва, проявляющихся при системных сосудистых заболеваниях гипертонической болезни и атеросклероза. Согласно статистическим данным, на долю ретинопатий при сосудистой патологии приходится 34,7-54,9% от общего количества заболеваний сетчатки и зрительного нерва [5]. В патогенезе данных сосудистых заболеваний ключевая роль отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД) [4]. Барьерная функция эндотелия определяет его важную роль в поддержании гомеостаза: это осуществляется путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), гемостаза (синтез/ингибирование факторов коагуляции и фибринолиза), местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). При воздействии повреждающих агентов (в частности, стойкой гипоксии, воспаления, гемодинамической перегрузки)

происходит изменение ответа со стороны эндотелиоцитов с тенденцией к доминированию вазоконстрикции и гемокоагуляции, секреции цитокинов и факторов роста, способствующих ремоделированию сосудистой стенки, что, в свою очередь, приводит к прогрессии дисфункции, поражению эндотелиального слоя, стойкой окклюзии, гипоксии и в конечном итоге к нарушению гематофтальмического барьера [1].

В последнее десятилетие сделан большой прорыв в понимании механизмов функционирования эндотелиальной выстилки сосудистого русла: найдены основные молекулярные участники формирования дисфункции и повреждения эндотелия сосудистой стенки. Один из них – эндотелин-1 (ЕТ-1), мощный вазоконстриктор, продуцируется активированными эндотелиоцитами [2]. ЕТ-1 способен усиливать продукцию цитокинов, хемоаттрактантных молекул, потенцировать синтез и секрецию различных ростовых факторов, таких как фактор роста фибробластов, эпирегулин. В норме концентрация ЕТ-1 в плазме крови невысока и составляет 0,26-0,5 фмоль/мл. Значительное повышение уровня ЕТ-1 в системном кровотоке при сердечно-сосудистых заболеваниях отмечено многими исследователями.

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин МСР-1, являясь представителем семейства СС-хемокинов, играет ключевую роль в повреждении эндотелия сосудистой стенки: выступает в роли сильного аттрактанта для моноцитов/макрофагов и активированных Т-лимфоцитов, обеспечивает миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, действует как медиатор воспаления, активируя резидентные клетки [3]. Данные об увеличении концентрации МСР-1 в крови пациентов с ишемической болезнью сердца, а также о повышенной экспрессии ССР2 рецепторов к нему на моноцитах у пациентов с гиперхолестеринемией свидетельствуют об участии МСР-1 в ремоделировании сосудистой стенки при атеросклерозе [3].

Эти факторы привлекают внимание офтальмологов; появились работы, направленные на изучение эндотелиальной дисфункции в развитии осложненных макулярным отеком ретинопатий, возникающих при окклюзиях вен сетчатки; при этом обнаружена тесная корреляционная взаимосвязь между уровнем МСР-1 в витреальной жидкости и показателями электроретинографии [7]. Активные исследования ведутся при глаукоме и пролиферативной диабетической ретинопатии. Показано значитель-

ное повышение концентраций ЕТ-1 на системном (СК) и местном уровне (влаги передней камеры) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [2] и МСР-1 в СК при глаукоме с низким офтальмотонусом [6].

Однако в аспекте поражений сетчатки, развивающихся на фоне системной сосудистой патологии, исследования практически отсутствуют. В доступной литературе нет данных, касающихся этой проблемы.

Цель: исследование ЕТ-1 и МСР-1 в сыворотке крови у пациентов с нарушениями кровообращения сетчатки на фоне системных сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Под наблюдением находились 30 пациентов, из них 16 – с системным атеросклерозом (АТ), средний возраст $66,5 \pm 3,4$ года (1-я группа), и 14 – с сочетанной патологией АТ и гипертонической болезнью (ГБ), средний возраст $73,3 \pm 2,1$ года (2-я группа).

В результате стандартного офтальмологического и инструментальных исследований (ОКТ и ФАГД) обнаружены изменения на глазном дне у 29 из 30. Атеросклеротическая ретинопатия с атрофией перипапиллярной зоны выявлена у 15 пациентов 1-й группы, в одном случае – с задней отслойкой стекловидного тела (ЗОСТ); только у одного больного этой группы клинических признаков изменения глазного дна не обнаружено. В группе с сочетанной патологией изменения на глазном дне имели место во всех случаях: у 5 пациентов наблюдались гипертоническая и у 5 атеросклеротическая ретинопатии с перипапиллярной атрофией, в 4 случаях – с ЗОСТ. В этой группе у 4 человек выявлены также тяжелые нарушения ретинального кровообращения: тромбоз центральной вены сетчатки (ЦВС) в 1 случае, ветвей ЦВС – у 2 пациентов и претромбоз ветвей ЦВС – у одного больного.

Содержание в сыворотке крови (СК) ЕТ-1 и МСР-1 определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических тест-систем Bender MedSystems® и Biomedica (Австрия). Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев без системной сосудистой и глазной патологии, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп.

Статистическая обработка проведена с помощью компьютерной программы StatPlus, при параметрическом распределении в сравнении величин использован метод Стьюдента, критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе содержания ЕТ-1 в СК выявлена тенденция к его повышению в 1-й группе больных, а при сочетанной патологии (АТ + ГБ) значение ЕТ-1 ($1,06 \pm 0,2$ фмоль/мл) достоверно в 2,5 раза превосходило таковое в группе здоровых людей ($0,45 \pm 0,16$ фмоль/мл; $p \leq 0,05$).

Анализ МСР-1 в СК показал достоверное его повышение у пациентов с сочетанной патологией АТ и ГБ ($216,4 \pm 16,6$ пг/мл) по сравнению со здоровыми ($141,6 \pm 7,9$ пг/мл; $p \leq 0,05$). Достоверного различия у пациентов 1-й группы и контрольной не выявлено. Значительный подъем уровня МСР-1 у пациентов во 2-й группе указывает на более серьезные поражения сосудов при сочетанной патологии (АТ + ГБ). Отметим, что в этой группе было выявлено большее количество случаев тяжелой глазной патологии (у 8 из 14): ретинопатия, сопряженная с ЗОСТ (у 4 пациентов), претромбоз, тромбоз ЦВС и ее ветвей (у 4 больных), по сравнению с 1-й группой (ретинопатия с ЗОСТ в 1 случае из 16).

В ходе исследования из всех обследованных больных (1-й и 2-й групп) были сформированы две подгруппы, исходя из степени изменений на глазном дне, и проведен сравнительный анализ содержания ЕТ-1 и МСР-1. В 1-ю подгруппу вошли 9 больных с осложнениями на глазном дне, 21 человек составили 2 подгруппу с менее выраженными изменениями.

Анализ содержания в СК ЕТ-1 показал, что оно было выше, чем у здоровых людей, в обеих подгруппах, причем без существенной разницы между ними. Концентрация МСР-1 в СК оказалась достоверно выше у больных с выраженными изменениями на глазном дне ($257,4 \pm 20,9$ пг/мл) по сравнению как со здоровыми людьми ($p \leq 0,05$), так и с пациентами 2-й подгруппы ($164,6 \pm 25,5$ пг/мл; $p \leq 0,05$). Как отмечалось выше, только у одного из обследованных больных (пациент с АТ) изменений на глазном дне не было обнаружено; в этом случае значения ЕТ-1 ($0,3$ фмоль/мл) и МСР-1 (64 пг/мл) находились в пределах нормы.

Заключение. Результаты, полученные в ходе исследования, выявили повышение системной продукции ЕТ-1 и МСР-1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что подтверждает данные других авторов и указывает на доминирование вазоконстрикции и патологическую активацию эндотелиоцитов на уровне всего организма. Это позволяет считать ЕТ-1 и МСР-1 молекулярными маркерами дисфункции и повреждения сосудистой стенки. Более высокие концентрации в СК у больных с АТ в сочетании с ГБ, по сравнению с неосложненным АТ, указывают на более серьезные пораже-

ния сосудов при сочетанной патологии. Большое количество случаев тяжелой глазной патологии у пациентов последней группы позволяет думать, что сочетанная патология вносит больший вклад в развитие осложнений на глазном дне.

К сожалению, нам не удалось обследовать пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без изменений на глазном дне; однако значительный подъем уровней МСР-1 в СК у пациентов с наиболее тяжелой глазной патологией и, напротив, их нормальные значения у больного без изменений на глазном дне позволяют думать о возможной роли этого фактора в патогенезе осложненных ретинопатий. Разработка проблемы в этом направлении, включая исследования продукции МСР-1, а также ЕТ-1 на местном уровне (в слезной и внутриглазной жидкостях), по нашему мнению, может иметь практическое значение, т.к. будет способствовать определению критериев для раннего формирования и прогноза офтальмопатологии у больных с системными сосудистыми заболеваниями.

Литература

1. *Bharadwaj A.S., Appukuttan B., Wilmarth P.A. et al.* Role of the retinal vascular endothelial cell in ocular diseases // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2013. – No. 32. – P. 102-110.
2. *Cellini M., Strobbe E., Gizzi C. et al.* Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91, No. 14. – P. 699-670.
3. *Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) an overview // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2009. – Vol. 29, No. 6. – P. 313-339.
4. *Evora P.R., Baldo C.F., Celotto A.C., Capellini V.K.* Endothelium dysfunction classification why is it still an open discussion? // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 137, No. 2. – P. 175-176.
5. *Wong T.Y., Klein R., Klein B.E. et al.* Retinal microvascular abnormalities and their relations with hypertension, cardiovascular diseases and mortality // *Surv. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 46, No. 1. – P. 59-80.
6. *Lee N.Y., Park H.Y., Ahn M.D.* Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma // *Curr. Eye Res.* – 2012. – Vol. 37, No. 12. – P. 1121-1127.
20. *Noma H., Funatsu H., Mimura T.* Association of electroretinographic parameters and inflammatory factors in branch retinal vein occlusion with macular oedema // *Br. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96, No. 12. – P. 1489-1493.

Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Бикбова Г.М., Халимов А.Р.

Кинетика рибофлавина и протектора роговицы декстралинка во влаге передней камеры глаза кролика

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

Актуальность. В настоящее время во многих офтальмологических клиниках успешно применяется оригинальный способ лечения кератоктазий – ультрафиолетовый кросслинкинг коллагена роговицы (УФ-кросслинкинг), при котором эффект полимеризации фибрилл достигается за счет воздействия фотосенсибилизатора и УФ излучения длиной волны 370 нм [1, 3, 4, 6-9].

Выполнение кросслинкинга возможно двумя методами – стандартным с дезэпителизацией роговицы (epi-off), позволяющим повысить доступ ультрафиолета, а также облегчить проникновение рибофлавина в строму, и трансэпителиальным без дезэпителизации (epi-on), при котором насыщение стромы производится посредством электрофореза. Преимущество последнего – отсутствие послеоперационного роговичного синдрома и возможность проведения кросслинкинга у пациентов, толщина роговицы которых менее 400 мкм [1, 5].

Рибофлавин (витамин В₂), который применяется в качестве фотосенсибилизатора, имеет два максимума абсорбции света – при 370 и 430 нм. Для проведения ультрафиолетового кросслинкинга используется излучение с длиной волны 370 нм, это связано с её более высокой способностью к сшиванию молекул коллагена посредством образования активных форм кислорода.

Несмотря на стабильные клинические результаты УФ-кросслинкинга, исследователями по-прежнему проводятся изыскания, направленные на оптимизацию данной процедуры, изучение механизма действия перекрестного сшивания, разработку и внедрение медицинских изделий.

Цель: изучить кинетику рибофлавина и протектора роговицы декстралинка во влаге передней камеры (ВПК) глаза кроликов при стандартном и трансэпителиальном насыщении роговицы фотосенсибилизатором.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 32 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,0-2,5 кг, которые находились на обычном рационе питания в стандартных условиях вивария. Жи-

вотных разделили на 4 группы (по 8 кроликов, 16 глаз в каждой). Изучали проницаемость рибофлавина и протектора роговицы декстралинка при стандартном (1, 2 группа) и трансэпителиальном (3, 4 группа) насыщении роговицы. В 1 и 3-й группах применяли 0,1% раствор водного рибофлавина, в 2 и 4-й – протектор роговицы декстралинка, разработанный в Уфимском НИИ глазных болезней, который содержит 0,1% рибофлавина, 20% декстран с молекулярной массой 450-550 кДа и изотоническую основу (натрия хлорид, трилон Б, буферная система) в достаточном количестве (рег. удостоверение № ФСР 2010/09071) [2].

Применялось внутримышечное анестезиологическое пособие препаратом ксилазин 2% в дозе 0,2 мл/кг, в сочетании с местной анестезией 0,4% раствором оксибупрокаина (инокаин). Насыщение роговицы раствором фотосенсибилизатора в 1-й, 2-й группах проводили стандартным способом после ее дезэпителизации диаметром 8 мм, при этом обеспечивали постоянный непрерывный контакт действующего вещества с роговицей в течение 10 мин, и посредством ванночкового электрофореза (3-я, 4-я группы) с силой тока 1,0 мА с использованием гальванизатора (ГЭ-50-2 «Поток-1») продолжительностью 10 мин. После чего каждые 5 мин в течение 25 мин осуществляли забор ВПК через парацентез с помощью инсулинового шприца 30 G.

Учитывалась средняя толщина роговиц кроликов, которая составила 468 ± 24 мкм.

Определение содержания рибофлавина в образцах влаги передней камеры кроликов проводили иммуноферментным методом с помощью моногестов «ID-Vit» фирмы «Immundiagnostik» (Германия). Учет результатов осуществляли в мкг/л с использованием иммуноферментного анализатора «Multiscan» при длине волны 610 нм.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Наличие рибофлавина во влаге передней камеры глаза кролика при применении различных растворов может служить косвенным доказательством его содержания в строме роговицы.

Полученные нами результаты по исследованию кинетики уровня рибофлавина во ВПК глаза кроликов при стандартной и трансэпителиальной методиках отражены в *табл. 1*.

Динамика уровня рибофлавина во влаге передней камеры экспериментальных животных при стандартном способе с использованием 0,1% водного раствора (1 группа) характеризовалась фазами

Таблица 1

**Концентрация рибофлавина
во влаге передней камеры глаза кроликов при стандартном
и трансэпителиальном насыщении роговицы (мкг/л)**

Период наблюдения (мин)	Стандартное насыщение		Трансэпителиальное насыщение	
	рибофлавин	декстралинк	рибофлавин	декстралинк
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
5	44,25±3,5	82,4±9,3	33,2±3,1	100,0±6,7
10	234,7±3,6	136,55±14,7*	332,8±12,6	283,1±14,6*
15	265,65±10,4	250,4±7,8	404,6±16,2*	311,0±8,9*
20	285,15±6,4	236,6±8,4	301,2±10,8	275,0±5,1
25	121,45±12,5	197,2±9,2*	123,8±10,6	218,9±6,4*

Примечание: * – различия между 1 и 2-й, 3 и 4-й группами статистически значимы, $p < 0,05$.

роста и падения концентрации фотомедиатора с максимумом (285,15 ± 6,4 мкг/л) через 20 мин.

Изменение содержания рибофлавина во ВПК кроликов при использовании протектора роговицы декстралинка (2-я группа) после дезэпителизации носило характер, аналогичный водному раствору фотосенсибилизатора. При этом максимум насыщения средством декстралинк регистрировался на 15-й минуте (250,4 ± 7,8 мкг/л).

В течение 20 мин наблюдений концентрация водного рибофлавина превышала уровень фотосенсибилизатора в составе декстралинка, что очевидно, связано с более низкой диффузией последнего за счет вязкости, обусловленной введением в его состав полимера. Однако уровень в водном растворе витамина В₂, интенсивно проникающего в строму роговицы, достигнув максимума, также быстро снижался на 25-й минуте наблюдений. Тогда как исследуемые показатели протектора роговицы декстралинк к этому же сроку наблюдений оставались стабильно высокими за счет пролонгированного эффекта декстрана.

Изменение уровня рибофлавина в ВПК с использованием электрофореза и протектора декстралинк (4-я группа) было сходным с кинетикой водного раствора фотосенсибилизатора (3-я группа) – максимум насыщения достоверно регистрировался уже через 15

мин наблюдений. Как и при стандартном насыщении, водный рибофлавин быстрее проникал в ткани по сравнению с полимерным раствором, при этом активный транспорт фотомедиатора за счет использования электрофореза, несмотря на барьер в виде сохраненного эпителия, достоверно позволял достичь максимальных концентраций (404,6 ± 16,2 и 311,0 ± 8,9 мкг/л соответственно 3-я и 4-я группы).

Наличие полимера в составе средства декстралинк вносит свой вклад в развитие фармакокинетического эффекта в исследуемом временном диапазоне. Высокая вязкость декстралинка по сравнению с водным раствором позволяет поддерживать концентрацию витамина В₂ более продолжительное время (25 мин), как при стандартном, так и при трансэпителиальном насыщении.

Максимум концентрации рибофлавина во ВПК экспериментальных животных в исследуемых группах, наблюдаемый через 15-20 мин после завершения инстилляций, свидетельствует об оптимальной продолжительности насыщения роговицы фотосенсибилизатором при стандартном и трансэпителиальном методе кросслинкинга. Насыщение влаги передней камеры и соответственно роговицы за такой промежуток времени позволяет максимально защитить ткани глаза от неблагоприятного воздействия ультрафиолетового излучения при выполнении УФ-кросслинкинга и обеспечить полноценное перекрестное сшивание коллагеновых фибрилл.

Заключение. Максимальная концентрация фотосенсибилизатора во ВПК глаза кроликов при использовании 0,1% водного раствора рибофлавина и корнепротектора декстралинк наблюдается через 15-20 мин после завершения насыщения роговицы, что в последующем обеспечивает эффективное и безопасное проведение ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена. При этом эффективность трансэпителиального насыщения значительно превосходит возможности стандартного способа. Отметим также, что введение полимера в фотосенсибилизирующее средство пролонгирует его действие.

Литература

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). – М.: Офтальмология, 2011. – 168 с.
2. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. Офтальмологическое средство для кросслинкинга / Патент РФ № 2412707 от 27.02.2011.

3. Hafezi F. et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis // J. Cataract. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. 2035-2040.

4. Koller, T., Seiler T. Therapeutic cross-linking of the cornea using riboflavin/UVA // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 2007. – Vol. 224. – P. 700-706.

5. Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia // Eyeworld. – 2007. – Vol. 34. – P. 36-39.

6. Seiler T. Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line // Cornea. – 2006. – Vol. 25. – P. 1057-1059.

7. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion // Curr. Eye Res. – 2004. – Vol. 29. – P. 35-40.

8. Spoerl E. et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea // Cornea. – 2007. – Vol. 26. – P. 385-390.

9. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135. – P. 620-627.

Гаврилова Т.В.^{1,2}, Усова В.В.¹, Шилов Ю. И.^{1,2}, Черешнева М.В.¹

Изменение функций иммунной системы у пострадавших с проникающим ранением глаза в зависимости от срока травматического периода и терапии

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава РФ», г. Пермь;

²Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь

Основная задача терапии при проникающем ранении глаза (ПРГ) – направленная регуляция травматического воспаления с уменьшением явлений вторичного повреждения и оптимизацией регенерации. Несмотря на локальный характер травмы, при этой патологии наблюдается развитие вторичной иммунной недостаточ-

ности. В связи с этим проблема иммунокоррекции при ранении глаза представляется чрезвычайно актуальной.

Цель: исследование изменения функций иммунной системы у пострадавших с проникающим ранением глаза в зависимости от срока травматического периода и терапии.

Материал и методы. Обследованы 50 пострадавших мужчин с проникающим ранением глаза 3-й (тяжелой) степени тяжести в динамике: при поступлении в стационар (на 1-3-е сутки после ранения) и после окончания курса терапии в стационаре (на 12-14-е сутки травмы). Пострадавшие 1-й группы (27 человек) получали стандартную терапию в сочетании с миелопидом, представляющим собой смесь пептидов костного мозга; пациенты 2-й группы (23 человека) – только стандартную терапию, включающую местное и общее применение антибиотиков, глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных средств. Контролем служили показатели 11 практически здоровых мужчин-добровольцев. Пролиферативный ответ лимфоцитов периферической крови в системе *in vitro* исследовали в 72- и 120-часовых культурах с митогеном лаконоса (PWM, pokeweed mitogen, Sigma, США), в концентрациях 0,625, 1,25, 2,5, 5,0 и 10,0 мкг/мл. Интенсивность пролиферации оценивали по включению ³H-тимидина. Определяли в крови уровни маркеров воспаления: С-реактивный протеин (СРП), лактоферрин (ЛФ), IL-1 β и эффективность лечения по знаку клинического эффекта (зн. кл. эф.).

Результаты. В раннем периоде травмы у всех пострадавших повышаются уровни СРП, ЛФ и IL-1 β , в позднем – сохраняются повышенными ЛФ и IL-1 β у лиц 2-й группы и лишь IL-1 β у лиц 1-й группы в сравнении с контролем.

Анализ внутригрупповой динамики показателей выявил во 2-й группе снижение уровня ЛФ и СРП, а в 1-й – также и уменьшение IL-1 β .

В раннем травматическом периоде при культивировании лимфоцитов периферической крови с PWM в течение 72 ч выявляется снижение пролиферативного ответа при концентрации митогена 5 мкг/мл. При культивировании клеток в течение 120 ч определяется повышение пролиферативного ответа при субоптимальной концентрации PWM. Учитывая данные литературы по временным параметрам действия PWM как тимусзависимого поликлонального активатора пролиферации В-лимфоцитов и их дифференцировки в плазматические клетки, можно полагать, что уровень включения ³H-тимидина в 72-часовых культурах отражает преимущественно

пролиферацию Т-лимфоцитов, в 120-часовых культурах – В-лимфоцитов. При повторном обследовании пациентов, получавших стандартную терапию, уровень пролиферации лимфоцитов в 72-часовых культурах повышается, а при более длительном культивировании статистически значимых отличий не определяется. Повторное обследование пострадавших, получавших миелопид в составе комплексной терапии, обнаруживает повышение уровня бласттрансформации лимфоцитов в 72-часовых культурах с концентрациями PWM 1,25 и 10 мкг/мл по отношению к контрольной группе, а также во всем исследуемом диапазоне концентраций митогена в сравнении с первичным обследованием; в 120-часовых культурах эти изменения сохраняются в культурах с суб- и гипероптимальными концентрациями PWM.

При поступлении в стационар на травмированных глазах имелись клинические признаки максимально выраженного воспаления; при выписке – показатели свидетельствовали о более быстром уменьшении выраженности клинических проявлений воспаления в 1-й группе, различия величин зн. кл. эф. у лиц 1-й группы по отношению к лицам 2-й группы статистически значимы.

Заключение. Таким образом, включение миелопида в комплексную терапию пострадавших с проникающим ранением глаза снижает выраженность травматического воспаления как по иммунологическим, так и клиническим проявлениям, способствует улучшению клинических исходов. Динамика иммунологических показателей зависит как от срока травматического процесса, так и от проводимой терапии.

Работа поддержана программами Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» и «Молекулярная и клеточная биология».

**Гаврилова Т.В.^{1,2}, Шилов Ю.И.^{1,2}, Черешнева М.В.^{1,2,3},
Медведева С.Ю.³, Лобанова Н.Л.², Шилов С.Ю.¹,
Блинкова Н.Б.³**

Изменение функций иммунной системы при экспериментальном проникающем ранении глаза под влиянием отечественных иммуномодуляторов

¹ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь;

²ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава РФ», г. Пермь;

³ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Патогенез проникающего ранения глаза (ПРГ), являющегося одной из главных причин снижения и потери зрения, сложен и имеет многофакторную природу. Несмотря на большие успехи микрохирургической техники и применение современных лекарственных препаратов, используемые схемы терапии не позволяют снизить частоту осложнений и связанной с ними инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. Поиск направленных методов иммунокоррекции с включением в комплексную терапию высокоэффективных отечественных иммуномодуляторов, не имеющих зарубежных аналогов, представляется перспективным направлением в офтальмоиммунологии. Решение этой проблемы невозможно без создания экспериментальных моделей для доклинической оценки эффективности методов терапии.

Цель: исследование механизмов изменения функций иммунной системы и иммунокорректирующего действия миелопида, отдельных миелопептидов и полиоксидония при экспериментальном проникающем ранении глаза.

Материал и методы. Экспериментальные исследования выполнены на самцах крыс популяции Wistar и нелинейных белых крыс в соответствии с международным соглашением об экспериментах на животных. Ранение правого глаза наносили под местной анестезией 2% раствором новокаина животным опытных групп в области лимба. Контрольным животным проводили только местную анестезию. Для моделирования локального иммунного ответа животных сенсibili-

зировали эритроцитами барана (108 клеток вводили подкожно в подошвенную поверхность правой стопы) в разные сроки ПРГ. На 4-е сутки после сенсibilизации вводили разрешающую дозу антигена (10⁹ эритроцитов барана подкожно в правую стопу, в левую контрольную стопу вводили 0,1 мл изотонического раствора NaCl). Через 24 ч (5-е сутки иммунного ответа) оценивали гуморальный ответ по числу антителообразующих клеток (АОК) в регионарном (правом подколенном) по отношению к месту иммунизации и отдаленном (левом подколенном) лимфатических узлах, селезенке методом локального гемолиза в геле агарозы; выраженность иммунного воспаления при реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) путем регистрации толщины (инженерным микрометром) опытной и контрольной стопы; изменение числа ядродержащих клеток (ЯСК) в органах лимфомиелоидного комплекса. Фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла, перитонеальных фагоцитов, лейкоцитов периферической крови оценивали по отношению к формализированным эритроцитам барана. В отдельных сериях эксперимента оценивали фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови неиммунизированных животных. Исследование патоморфологических изменений глаз проводили на срезах толщиной в 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, на коллагеновые волокна – по ван-Гизону, на эластические волокна – по Вейгерту. Проводили морфометрическое исследование гистологических срезов. При изучении влияния миелопептидов на иммунный ответ миелопид, миелопептиды МП-1 и МП-3 вводили трехкратно через день по 0,06 мг/кг массы тела внутрибрюшинно. У неиммунизированных животных эти препараты вводили пятикратно через день: миелопид подкожно по 0,06 мг/кг, МП-1 и МП-3 по 0,04 мг/кг массы тела внутрибрюшинно. Полиоксидоний вводили по 0,1 мг/кг подкожно через 6 ч, на 2-е и 4-е сутки. Иммуномодуляторы вводили как отдельно, так и совместно с препаратами стандартной терапии: антибиотиками, глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами.

Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, дисперсионного анализа, апостериорных критериев Дункана (post-hoc Duncan's test) и наименьшей значимой разности (post-hoc Fisher LSD test) для множественного сравнения между группами.

Результаты. Установлено, что направленность изменения антителообразования и реакции ГЗТ зависит от срока травмы. При введении сенсibilизирующей дозы эритроцитов барана через 7 ч по-

сле нанесения травмы выявляется супрессия реакции гиперчувствительности замедленного типа и антителопродукции, а при сенсibilизации на 9-е сутки травматического периода – их активация. Указанная закономерность носит универсальный характер, т. к. сходные изменения выявлены при исследовании пролиферативного ответа лимфоцитов в культурах с фитогемагглютинином у пострадавших с ПРГ. В раннем травматическом периоде (на 1–3 сутки после ранения) отмечено его выраженное снижение, в то время как в позднем (12–14 сутки травмы) – повышение, несмотря на проводимую терапию с включением глюкокортикоидов. В развитии выявленных системных изменений функций иммунной системы при ранении глаза важную роль, по-видимому, играют не только внутрисистемные механизмы, обусловленные феноменом «иммунного отклонения, связанного с передней камерой глаза», но и стрессорные реакции, развивающиеся в ответ на угрозу утраты информационно важного органа. Подтверждением значимости последних является выявленное нами в экспериментальной модели ПРГ повышение чувствительности фагоцитирующих клеток через 3 ч после нанесения ранения к супрессивному действию бета-адренергических агонистов в системе *in vitro*. У пациентов с ПРГ в раннем травматическом периоде отмечается усиление супрессивного действия агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата.

Введение препаратов стандартной терапии усиливает супрессию антителообразования, включение в терапию травмированных животных миелопида и МП-1 нивелирует угнетение антителогенеза. Совместное применение миелопептидов с препаратами стандартной терапии не отменяет супрессию реакции ГЗТ у травмированных животных при введении тимусзависимого ксеноантигена. Миелопептиды не отменяют снижение клеточности регионарного и отдаленного лимфатических узлов, селезенки и тимуса, вызванное препаратами стандартной терапии при ПРГ. Миелопептиды отменяют ряд эффектов травмы и стандартной терапии на функции фагоцитирующих клеток периферической крови, модулируют функции перитонеальных мононуклеарных фагоцитов и фагоцитарную активность клеток регионарного по отношению к месту иммунизации лимфатического узла. Включение миелопида и МП-3 в комплексную терапию приводит к снижению воспалительной клеточной инфильтрации в рубце и перифокальных тканях, ускоряет формирование зрелых волокнистых структур в рубце, способствует эпителизации зоны повреждения роговицы при ПРГ. Выявленные эффекты миелопептидов подтверждаются клиническими ис-

следованиями, проведенными у пострадавших с ПРТ тяжелой степени, в которых показано, что включение миелопида в комплексную терапию способствует сохранению супрессии пролиферативного ответа лимфоцитов на Т-клеточный митоген.

Показано, что полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, в частности, изменяет динамику показателей функций фагоцитирующих клеток периферической крови. Он отменяет некоторые отрицательные эффекты глюкокортикоидов, входящих в стандартную терапию, нивелирует отдельные стрессорные и травматические нарушения. При введении одного полиоксидония и этого препарата в комбинации со стандартной терапией сохраняется угнетение реакции ГЗТ, что с учетом возможности развития при ПРТ аутоиммунного гранулематозного воспаления является положительным эффектом. Гистологические и морфометрические исследования на 5-е сутки травмы у неиммунизированных животных показали, что полиоксидоний при совместном использовании с препаратами стандартной терапии потенцирует противовоспалительный эффект последней, что проявляется в уменьшении числа нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и лимфоцитов в воспалительном инфильтрате. Митотическая активность клеток многослойного плоского эпителия роговицы у этих же животных повышается. Показано, что морфологические изменения при проникающем ранении глаза наиболее выражены в поверхностных шейных лимфатических узлах на стороне повреждения в сравнении с контралатеральными, что определяет особенности структурных изменений в них в ответ на травму и терапию. В условиях совместного применения полиоксидония с препаратами стандартной терапии в сравнении с эффектом только последней признаки активации пролиферации клеток выявляются только в В-зависимой и смешанной зонах, но не в Т-зависимой (паракортикальной) зоне.

Заключение. Таким образом, полиоксидоний, миелопид и миелопептид МП-3 в составе комплексной терапии усиливают противовоспалительный эффект последней, оптимизируют течение травматического воспаления, по данным морфометрического анализа зоны повреждения, не стимулируют реакции клеточноопосредованного иммунитета, модулируют функции фагоцитирующих клеток.

Работа поддержана программами Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» и «Молекулярная и клеточная биология».

Григорян Э.Н.

Общность молекулярных и клеточных механизмов, инициирующих тканевую регенерацию сетчатки у амфибий и ее патологию у млекопитающих и человека

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва

Нейральная сетчатка (НС) глаза позвоночных животных и человека снаружи выстлана пигментированным эпителием (ПЭ), взаимодействие с которым обязательно для ее функционирования, развития и регенерации. Нарушение нормального соотношения числа клеток ПЭ и фоторецепторов, а также их взаимодействий, приводит к изменениям нормального зрительного цикла и, как результат, – к нарушению зрения. У человека многие патологии сетчатки – генетические, ассоциированные с возрастом и/или системными заболеваниями, обусловленные травмой – связаны, в частности, с нарушением взаимоотношений ПЭ и НС. В лаборатории такое нарушение достигается с помощью приемов микрохирургии, таких как удаление НС с сохранением ПЭ, механическая отслойка НС, перерезка зрительного нерва, элиминация части фоторецепторов НС светоповреждением, химическое или хирургическое повреждение ПЭ и фоторецепторов и др. Направленное использование этих приемов на моделях низших (рыбы, амфибии) и высших (млекопитающие) позвоночных животных вносит неоценимый вклад в понимание естественных, клеточных и молекулярных механизмов тканевой регенерации НС и условий ее переживания при патологии у млекопитающих и человека.

ПЭ всех позвоночных и человека, находясь между хориоидом и НС, выполняет ряд очень важных функций: защищает фоторецепторы от избытка света, участвует в регенерации родопсина, секретирует ростовые факторы, регулирует баланс ионов в субретинальном пространстве и т.д. События, происходящие при разобщении ПЭ и НС, являются также комплексными, молекулярными, меняющими судьбу клеток ПЭ и НС. У хвостатых амфибий (*Urodela*) полное удаление НС или ее механическая отслойка приводят к репрограммированию клеток ПЭ и формированию благодаря этому новой сетчатки [1]. Этому предшествует активация фибриногенеза, специфическая воспалительная реакция с участием комплемента С3 и

С5, падение внутриглазного давления, нарушение межклеточных контактов в ПЭ и его связи с мембраной Бруха и хороидом. Это в свою очередь инициирует выход клеток за пределы слоя, миграцию и вход в S-фазу параллельно с изменением фенотипа от пигментного эпителиального в нейробластический.

У млекопитающих регенерация НС за счет клеток ПЭ невозможна, но при разобщении этих тканей, например, при экспериментальной отслойке НС или вызванной заболеваниями отслойке НС и пролиферативной ретинопатии, изначально включаются сходные клеточные механизмы. Происходят ослабление связи клеток ПЭ с мембраной Бруха, изменение цитоскелета, выход из слоя, деление и миграция, а также конверсия ПЭ в клетки другой (макрофагальной или фибробластоподобной) дифференцировки [2]. В этот ранний период особую роль играют компоненты коагуляции крови и воспалительного ответа [3].

Список «молекулярных участников», опосредующих ранние, индуцированные разобщением ПЭ и НС события, еще далеко не полон. Однако уже известна роль ростовых факторов, продуцируемых ПЭ – PEDF и VEGF, а также активность FGF сигнального пути в задней стенке глаза. Так, роль FGF2 многократно отмечалась как в начале регенерации после удаления/отслойки сетчатки у *Urodela*, так и при дестабилизации ПЭ у млекопитающих. По нашим данным, изменения FGF2 и FGF2R экспрессии, а также созависимой экспрессии транскрипционного фактора Pax6 вскоре после удаления НС у тритона приводят к дедифференцировке ПЭ, а затем поддержанию пролиферации возникающих из ПЭ нейробластов [4]. У млекопитающих вскоре после отслойки НС работа генов, кодирующих лиганд и рецепторы FGF2, также усиливается [5]. Другие сигнальные пути, такие как Wnt, IGF-1, CNTF и TGFβ, также участвуют в работе молекулярной сети, регулирующей поведение клеток после разделения ПЭ и НС у млекопитающих. Известна роль тех же факторов и в процессе конверсии ПЭ в сетчатку у *Urodela*, у которых IGF-1 способен ускорять пролиферацию, а TGFβ, напротив, стабилизировать исходную дифференцировку ПЭ. Известно также, что TGFβ ингибирует пролиферацию ПЭ после отслойки НС у человека [6].

После разобщения ПЭ и НС у хвостатых амфибий и млекопитающих в ответ на клеточный стресс происходит повышение экспрессии белков теплового шока (HSPs) [7]. Помимо их хорошо известной шаперонной роли, мы предполагаем наличие регуляторной связи между HSPs и FGF2 в запуске ранних ответов на дезин-

теграцию ПЭ и НС. Наши предварительные результаты свидетельствуют об аккумуляции и солокализации этих молекул вскоре после отслойки НС. Отслойка НС у крыс также вызывает активацию генов клеточного стресса и FGF, приводящих к активности ранних генов (c-Fos, c-Jun), а также AP-1 комплекса [8, 9]. Связанная с экспрессией FGF активация работы этих внутриклеточных компонентов [HSPs → FGF2 → FGFR → ERK&MAPK (MEK) pathway → c-fos&c-jun (AP-1) →] претендует, по нашему мнению, на важную роль в регуляции изменений фенотипа клеток ПЭ, их миграции и пролиферации у амфибий и млекопитающих после дезинтеграции ПЭ и НС.

Вполне возможно, что изменения ВКМ и цитоскелета ПЭ, вызванные отделением НС, являются триггерами приведенной выше цепи событий, в частности, синтеза HSPs и AP-1 комплекса, а также изменений экспрессии гепаран-сульфат зависимой экспрессии FGF2 и его рецепторов. Наши ранние исследования продемонстрировали замещение характерных для РПЭ цитокератинов на специфичные для нейральных клеток нейрофиламенты вскоре после удаления сетчатки у *Urodela* [10,11]. У млекопитающих также обнаружены изменения цитоскелета в моделях, симулирующих эпителиально-мезенхимный переход клеток ПЭ, характерный для пролиферативной витреоретинопатии при отслойке [12]. Подчеркивается также роль ламинина – компонента мембраны Бруха, приводящего при взаимодействии с интегринами ПЭ к изменениям поведения клеток этого эпителиального слоя сетчатки [13].

Разделение ПЭ и НС вызывает немедленное нарушение зрительного цикла. Для млекопитающих есть свидетельства быстрого подавления работы генов, кодирующих зрительные белки после отслойки сетчатки [14]. У хвостатых амфибий показано угнетение экспрессии гена, кодирующего белок RPE65 и транскрипционный фактор Mitf сразу после удаления НС [1]. Это общее свойство подавлять работу генов, ответственных за продукцию компонентов зрительного цикла при разобщении ПЭ и НС, можно расценивать как: 1) результат замедления циклирования ретиноидов; 2) ответы ПЭ, связанные с изменением дифференцировки клеток и 3) стресс-индуцированное поведение клеток ПЭ. Как мы видим, все ранние события, происходящие в первые дни после дезинтеграции ПЭ и НС как у низших, так и у высших позвоночных и человека, предстают как универсальные и консервативные, направленные в первую очередь на защиту сетчатки. Получение более полной информации о

ранних клеточных и молекулярных событиях, происходящих после разобщения ПЭ и НС у низших и высших позвоночных, может помочь в понимании того, почему сходные молекулярные и клеточные ответы дают противоположные финальные результаты: тканевую регенерацию сетчатки у амфибий и патологию сетчатки у млекопитающих и человека.

Литература

1. Chiba Ch., Mitashov V. Cellular and molecular events in the adult newt retinal regeneration. Review Book «Strategies for Retinal Tissue Repair and Regeneration in Vertebrates: from Fish to Human» / Ed. Ch. Chiba. Research Singpost. – 2007. – P. 15-34.

2. Martini B. Proliferative vitreoretinal disorders: experimental models in vivo and in vitro // Acta Ophthalmol. Suppl. – 1992. – Vol. 201. – P. 1-63.

3. Hollborn M., Francke M., Iandiev I. et al. Early activation of inflammation- and immune response-related genes after experimental detachment of the porcine retina // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, No. 3. – P. 1262-1273.

4. Маркитантова Ю.В., Авдонин П. П., Григорян Э.Н. FGF сигнальный путь на начальных этапах конверсии ретинального пигментного эпителия при регенерации сетчатки у тритона. – Изв. РАН. Сер. биол. (подано в печать).

5. Hackett S.F., Schoenfeld C.L., Freund J. et al. Neurotrophic factors, cytokines and stress increase expression of basic fibroblast growth factor in retinal pigmented epithelial cells // Exp. Eye Res. – 1997. – Vol. 64, No. 6. – P. 865-873.

6. Esser P., Heimann K., Bartz-schmidt K.U. et al. Apoptosis in proliferative vitreoretinal disorders: possible involvement of TGF-beta-induced RPE cell apoptosis // Exp. Eye Res. – 1997. – Vol. 65, No. 3. – P. 365-378.

7. Авдонин П.П., Маркитантова Ю.В., Поплинская В.А., Григорян Э.Н. Выявление мРНК-транскриптов и белков теплового шока HSP70 и HSP90 в сетчатке взрослого тритона *Pleurodeles waltl* // Известия РАН. Сер. биол. – 2013. – № 4. – С. 389-397.

8. Faktorovich E.G., Steinberg R.H., Yasumura D. et al. Basic fibroblast growth factor and local injury protect photoreceptors from light damage in the rat // J. Neurosci. – 1992. – Vol. 12, No. 9. – P. 3554-3567.

9. Geller S.F., Lewis G.P., Fisher S.K. FGFR1 signaling, and AP-1 expression after retinal detachment: reactive Muller and RPE cells // IOVS. – 2001. – Vol. 42, No. 6. – P. 1363-1369.

10. Григорян Э.Н., Антон Г.Дж. Появление и распределение белка нейрофиламентов НФ-200 в трансдифференцирующихся клетках пигментного эпителия и других клетках глаза в процессе регенерации сетчатки у тритонов // Онтогенез. – 1993. – Т. 24, № 4. – С. 39-52.

11. Григорян Э.Н., Антон Г.Дж. Анализ экспрессии кератинов в клетках пигментного эпителия сетчатки в процессе их трансдифференцировки у тритонов // Онтогенез. – 1995. – Т. 26, № 4. – С. 310-323.

12. Casaroli-Marano R.P., Pagan R., Vilaro S. Epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy: intermediate filament protein expression in retinal pigment epithelial cells // IOVS. – 1999. – Vol. 40, No. 9. – P. 2062-2072.

13. Aisenbrey S., Zhang M., Bacher D. et al. Retinal pigment epithelial cells synthesize laminins, including laminin 5, and adhere to them through α 3- and α 6-containing integrins // IOVS. – 2006. – Vol. 47, No. 12. – P. 5537-5544.

14. Rattner A., Toulabi L., Williams J. H., Nathans J. The genomic response of the retinal pigment epithelium to light damage and retinal detachment // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28, No. 39. – P. 9880-9889.

Зольникова И.В., Рогулина О.Н., Суббота М.И., Рогатина Е.В.

Колбочковая и колбочково-палочковая дистрофии при мутациях в различных генах: этиология, клиника, структура и функция

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ», г. Москва.

Колбочковая (КД) и колбочково-палочковая дегенерации (КПД) являются прогрессирующими наследственными заболеваниями сетчатки с первичным поражением колбочковых фоторецепторов и сопровождаются выраженным снижением центрального зрения. Диагностика КД и КПД базируется в основном на данных электроретинографии, а также на офтальмоскопической картине и показателях оптической когерентной томографии (ОКТ) (Шамшинова А.М., Зольникова И.В., 2001, 2005; Wolfing et

al., 2006; Wissinger et al., 2008). Учитывая высокую стоимость молекулярно-генетических исследований, сведения, полученные на основании корреляции генотипа и фенотипа, могут значительно уменьшить стоимость этиологической диагностики, сузив спектр исследуемых генов.

Цель: проанализировать данные литературы на предмет клинических, электрофизиологических и морфометрических признаков, которые характерны для различных генетических вариантов КД и КПД.

Результаты. КД и КПД – это группа генетически гетерогенных разнородных заболеваний с аутосомно-доминантным (АД), аутосомно-рецессивным (АР) и X-сцепленным типами наследования. Основными симптомами являются светобоязнь, нарушение цветового зрения, снижение остроты зрения. При проведении электроретинограммы (ЭРГ) при КД выявляется прогрессирующее снижение амплитуды фотопической и ритмической ЭРГ на 30 Гц, при КПД – также снижение амплитуды скотопической ЭРГ (Шамшинова А.М., Зольникова И.В., 2001; Hamel, 2007). При ОКТ – нарушение интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов субфовеально.

Несмотря на кажущееся сходство клинических и электрофизиологических симптомов, этиология и патогенез их различны. Сегодня известны 19 генов КД и КПД, мутации в 9 из которых приводят к возникновению аутосомно-доминантной (АД) формы, 9 – аутосомно-рецессивной (АР) формы и одна – сцепленной с X-хромосомой формы.

Лучше всего охарактеризованы два гена, мутации в которых ассоциированы с АД КД и КПД: ген GYSY2D, кодирующий гуанилатциклазу 1 фоторецепторов и ген GUSA1A, кодирующий Ca²⁺-связывающий белок GСАР и активирующий гуанилатциклазу (GС). Эти белки экспрессируются в наружных сегментах фоторецепторов. Известно 125 мутаций в GYSY2D, вызывающих АД дегенерации сетчатки. Фенотипы мутаций R838C и R838H ассоциированы с КПД и палочковой дисфункцией, сохраняющейся незначительной на протяжении всей жизни. Фотопическая и скотопическая статическая периметрия выявляют повышение колбочковых порогов в центре и на периферии с сохранностью на средней периферии (Freund et al., 1997; Swain et al., 1997).

Транскрипционный фактор CRX, мутации которого также обнаружены в 5-10% случаев АД КПД, необходим для поддержания

функционирования фоторецепторов, регулирует экспрессию белков наружного сегмента фоторецепторов, таких как зрительные пигменты и аррестин, контролирует дифференцировку колбочек и палочек и их выживание (Furukawa et al., 1999). Тяжесть заболевания варьирует от легкой до очень тяжелой. Пока корреляции генотипа и фенотипа установить не удалось (Hamel, 2007).

Мембраноассоциированный белок-переносчик фосфатидилинозитола (PITPNM3) экспрессируется повсеместно, в том числе в сетчатке, в частности в наружном сетчатом слое и клетках Мюллера. PITPNM3-ассоциированные КД и КПД встречаются не столь часто (Kohn et al., 2007, 2010).

RIM1 – белок, располагающийся в синаптической терминали и участвующий в синаптическом экзоцитозе, взаимодействует с синаптическими белками (Wang et al., 1997; Schoch et al., 2002; Johnson et al., 2003). При RIM1-ассоциированной КПД при аутофлюоресценции выявляется равный по площади двум дисковым диаметрам центральный очаг гипофлюоресценции, окруженный тонким ободком гиперфлюоресценции (Robson A. et al., 2008).

АР КПД, ассоциированная с мутацией гена CNGB3, характеризуется снижением остроты зрения до 0,3, нарушением цветового зрения, субнормальной фотопической ЭРГ (Nishiguchi et al., 2005).

АР КПД, ассоциированные с мутациями в гене, кодирующем белок AIP1L1, характеризуются значительной потерей фовеальных и экстрафовеальных фоторецепторов, колбочковая и палочковая ЭРГ снижены, однако регистрируются даже на пятом десятилетии жизни (Jacobson S. et al., 2011).

КД с супернормальной ЭРГ (мутация в гене KCNV2) характеризуется значительным снижением фотопической ЭРГ, скотопическая ЭРГ на стимулы высокой интенсивности супернормальная, латентность b-волны увеличена.

Для RPGR-ассоциированной КПД, составляющей 2/3 сцепленной с X-хромосомой КПД, характерны тяжелое течение, диагностируется она рано (Robson A. et al., 2008).

Патогномоничные изменения ЭРГ позволяют установить диагнозы колбочковой дистрофии с супернормальной палочковой ЭРГ, синдром усиления функции S-колбочек и брадиопсии.

Заключение. Определенные признаки характерны для некоторых КД и КПД, ассоциированных с определенными генами, тогда как для некоторых корреляцию между генотипом и фенотипом установить пока не удается.

Казарян А.А.¹, Бурладинова А.А.², Лебенкова О.А.¹

Окклюзия вен сетчатки: морфологические паттерны макулярной зоны сетчатки до и после лечения

¹ФГБУ Федеральный Научно-клинический центр ФМБА России, г. Москва;

²Международный центр охраны здоровья Игоря Медведева, г. Москва

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) является вторым по распространенности заболеванием сосудов сетчатки после диабетической ретинопатии, вызывающей нарушение зрительных функций [1, 2]. Основной причиной снижения зрительных функций при окклюзии ЦВС или ее ветвей является макулярный отек (МО) [3]. МО проявляется разными патологическими изменениями сетчатки: а) интравитреальным скоплением жидкости с развитием диффузного утолщения сетчатки или формированием кистозных полостей; б) субретинальной аккумуляцией жидкости с развитием серозной отслойки нейроэпителия.

В течение последних лет наиболее популярным методом лечения МО после окклюзии вен сетчатки стало интравитреальное введение (ИВВ) антиангиогенного фактора (антиVEGF). Оценка исходных морфологических особенностей макулярной зоны сетчатки, их характеристика при мониторинге лечения, а также корреляционный анализ между зрительными функциями и ОКТ-данными помогут не только в понимании патофизиологии МО, но, при необходимости, определят дальнейшую тактику лечения.

Цель: морфологическая характеристика макулярной зоны сетчатки, а также анализ корреляций функциональных и морфометрических показателей у больных с окклюзией ретинальных вен до и в ранние сроки после интравитреального введения ранибизумаба (луцентис).

Дизайн – ретроспективное исследование.

Материал и методы. Под наблюдением находились 26 больных (26 глаз) в возрасте от 47 до 80 лет (средний возраст $59,89 \pm 8,65$ года) с ОВС. Среди них – 15 мужчин и 11 женщин. Длительность заболевания к моменту ИВВ луцентиса составляла от 5 дней до 18 месяцев (средняя продолжительность заболевания – 9 мес.). Контрольную группу составили 15 здоровых испытуемых.

Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие МО вследствие окклюзии ветвей ЦВС любой давности; 2) отсутствие в анамнезе офтальмологических операций (в том числе и лазерных), а также другой патологии сетчатки и зрительного нерва (возрастная макулярная дегенерация, глаукома и т.д.).

ИВВ проводили по общепринятой технологии. Все пациенты проходили стандартный офтальмологический осмотр, флуоресцентную ангиографию (ФАГ), исследование на ОКТ спектральных доменов RTVue-100 SD-OCT (Optvue, USA).

Ретроспективно нами были выделены 2 томографических паттерна МО: в 50% (13 глаз) случаев утолщение сетчатки было обусловлено интравитреальным отеком сетчатки (в основном ее наружных слоев) и серозной отслойкой нейроэпителия – 1-я группа и в 50% (13 глаз) случаев выявлен только интравитреальный отек с псевдокистозными изменениями – 2-я группа. Контрольную группу составили 15 здоровых испытуемых.

Статистический анализ проводили при помощи программы StatSoft (версия 6). Для сравнения данных использовали непараметрические методы статистики: считали медиану, 25-й и 75-й процентиля, коэффициент ранговой корреляции Спирмена; для сравнения данных между независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни, а для оценки внутригрупповой динамики показателей до и после лечения использовали критерий Вилкоксона.

Результаты. Межгрупповое сравнение данных до ИВВ показало, что исследуемые параметры – максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ), объем фовеа, пара- и перифовеа у больных 1-й и 2-й групп не отличаются ($p > 0,05$).

Через 1 месяц после ИВВ МКОЗ в 1-й группе достоверно улучшилась и составила $0,6 \pm 0,25$, а во 2-й группе – $0,45 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). ОКТ параметры обеих групп достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Внутригрупповая динамика показателей: МКОЗ после ИВВ в 1-й группе улучшилась с $0,31 \pm 0,18$ до $0,6 \pm 0,25$ ($p < 0,01$), во 2-й группе – с $0,37 \pm 0,23$ до $0,45 \pm 0,21$ ($p = 0,6$). Анализ ОКТ-параметров показал достоверное уменьшение объема фовеа и снижение ЦТС в обеих группах ($p < 0,03$).

Полученные ОКТ-данные после ИВВ сравнивали с контрольной группой. Несмотря на значительную положительную динамику ОКТ-данных после ИВВ, были выявлены достоверные отличия томографических показателей с нормой: объем фовеа и ЦТС достоверно отличались от нормы как в 1-й (объем – $p < 0,004$, ЦТС – $p < 0,008$), так и во 2-й группе (объем – $p < 0,04$, ЦТС – $p < 0,00001$).

Корреляционный анализ в 1-й группе не выявил корреляцию между МКОЗ(до/после ИВВ) и ОКТ-параметрами (до/после ИВВ). Во 2-й группе выявлена отрицательная корреляция между: 1) МКОЗ и объемом фовеа до ИВВ ($p = 0,005$, $R = -0,7763$); 2) МКОЗ и объемом фовеа после ИВВ ($p = 0,008$, $R = -0,8$); 3) МКОЗ и ЦТС до ИВВ ($p = 0,04$, $R = -0,6$); 4) МКОЗ и ЦТС после ИВВ ($p = 0,05$, $R = -0,5$).

Через 1 месяц после ИВВ выявлен ряд характерных морфологических изменений: 1) у 69% больных (18 глаз: 8 глаз из 1-й группы, 10 глаз – из 2-й) выявлена дезорганизация слоев сетчатки с потерей ее архитектоники; 2) у 35% больных (9 глаз: 6 глаз из 1-й группы, 3 глаза – из 2-й) между наружным ядерным и наружным плексиформным слоями определялась неровная линия – «щупальца», направленные в сторону наружной пограничной мембраны.

Обсуждение. Исследуемые группы до ИВВ луцентиса ни по каким параметрам достоверно не отличались. Через 1 месяц после ИВВ МКОЗ в 1-й группе была достоверно выше.

Данные после ИВВ показали, что в отличие от 1-й группы, где достоверно улучшаются и зрительные функции и ОКТ параметры, во 2-й группе улучшаются только ОКТ параметры. Эти данные свидетельствуют о том, что в 1-й группе зрительные функции восстанавливаются быстрее, чем морфометрия сетчатки. Данный факт подтверждается отсутствием корреляции МКОЗ с ОКТ данными до и после ИВВ луцентиса. В отличие от 1-й группы, у больных 2-й группы функция и морфометрия улучшаются параллельно.

Выводы

1. Исходные ОКТ особенности сетчатки при МО вследствие ОВС являются прогностическим фактором для результата лечения: серозная отслойка сетчатки при МО является предотвращающим фактором повреждения фоторецепторов.

2. Скорость улучшения функциональных данных при МО с серозной отслойкой нейрорепителера опережает морфологические.

Литература

1. *Тульцева С.Н., Астахов Ю.С.* Окклюзии вен сетчатки. – СПб.: изд-во Н-Л, 2010. – 111 с.
2. *Hayreh S.S., Zimmerman B., Podhajsky P.* Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics // *Am. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 117. – P. 429-441.
3. *McIntosh R.L., Rogers S.L., Lim L. et al.* Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117. – P. 1113-1123.

Киселева О.А., Журавлева А.Н., Халилов Ш.А.

Изучение роли полиморфизмов в генах COL1A1 rs1800012, COL3A1 rs1800255, COL3A1 rs1801184 в развитии первичной открытоугольной глаукомы

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ», г. Москва.

Как известно, одним из наиболее значимых факторов риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является наследственная предрасположенность [1, 2, 4, 6, 8, 10]. Другим не менее значимым фактором считается дезорганизация соединительной ткани глаза. В недавно проведенных исследованиях было показано, что в глубоких слоях склеры глаукомных глаз происходит накопление несвойственного ей коллагена III типа, приводящее к дезорганизации соединительной ткани и, как следствие, снижению ее механической устойчивости [3]. С другой стороны, молекулярно-генетические исследования, проводимые в настоящее время, свидетельствуют о наличии взаимосвязи между заболеваниями, вызванными структурной дезорганизацией соединительной ткани организма в целом и генетическими полиморфизмами в генах коллагенов преимущественно I и III типов [5, 7, 9]. Исследований по изучению взаимосвязей между развитием ПОУГ и полиморфизмами в генах Col1A1 rs1800012, Col3A1 rs1800255, Col3A1 rs1801184 не проводилось.

Цель: оценить роль полиморфизмов в генах Col1A1 rs1800012, Col3A1 rs1800255, Col3A1 rs1801184 в развитии ПОУГ.

Материал и методы. Всего нами были обследованы 205 человек (мужчин – 91, женщин – 114) в возрасте от 59 до 76 лет (средний возраст $66,7 \pm 5$ лет) славянского происхождения, проживающих преимущественно в Москве и Московской области. Из них 140 человек (мужчин – 59; женщин – 81; средний возраст $61,9 \pm 5$ лет) с диагнозом ПОУГ на одном или обоих глазах и отягощенным семейным анамнезом (родственники 1 степени родства) по глаукоме. Группу контроля составили 65 человек (мужчин – 28; женщин – 37; средний возраст $63,4 \pm 5$ лет) без какой-либо манифестной офтальмо- и соматической патологии в анамнезе. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование с дополнительным выполнением специальных исследований (статистическая компьютерная периметрия, конфокальная лазерная сканирующая офталь-

москопия) и проводился забор крови из вены объемом 9 мл в вакуумные пробирки с ЭДТА. Исследование полиморфизмов проводили методом минисеквенирования MALDI-TOF на оборудовании «BRUKER Autoflex III smartbeam».

Для оценки динамических изменений использовался метод статистической обработки данных – параметрический критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск развития заболевания оценивали с помощью показателей отношения шансов (odds ratio, OR). Значение OR и 95% доверительный интервал (95% CI) вычисляли с помощью программы Calculator for confidence intervals of odds ratio [http://gen-expert.ru/calculator]. Ассоциации аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров в группах с наличием и отсутствием заболевания были изучены с помощью двустороннего критерия Фишера [http://gen-expert.ru/calculator]. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для изучения ассоциации полиморфных вариантов генов коллагена I и III типов с развитием ПОУГ был проведен сравнительный анализ частот аллелей изучаемых полиморфных генов между контрольной группой и группой больных ПОУГ. Распределение генотипов Col1A1 rs1800012, Col3A1 rs1800255, Col3A1 rs1801184 было достоверным в обеих группах и соответствовало уравнению Харди – Вайнберга ($p < 0,05$).

Проведенный анализ отношения шансов между группой больных ПОУГ и группой контроля показал статистически значимую связь ПОУГ с генотипами GA и AA в гене Col3A1 rs1800255 (OR = 1,22, 95%CI = 0,66-2,27) и генотипами TC и CC в гене Col3A1 rs1801184 (OR = 2,1, 95%CI = 1,08-4,25). При этом связи ПОУГ с генотипами в гене Col1A1 rs1800012 выявлено не было (табл. 1).

Таким образом, полученные результаты говорят о взаимосвязи ПОУГ с наличием гетерозигот и рецессивных гомозигот в генах Col3A1 rs1800255 и Col3A1 rs1801184 у обследуемых пациентов с отягощенным семейным анамнезом по глаукоме.

Оценка предрасположенности аллелей с использованием коэффициента OR (отношение шансов) между больными ПОУГ и группой контроля была проведена для выявления тех аллелей, носительство которых повышает риск развития ПОУГ. В результате исследования были выявлены статистически достоверные связи между носительством аллеля А в гене Col3A1 rs1800255 (OR = 1,8, 95%CI = 1,06-3,32) и аллеля С в гене Col3A1 rs1801184 (OR = 1,9; 95% CI = 1,04-3,45) с диагнозом ПОУГ (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительное распределение генотипов в генах Col1A1 rs1800012, Col3A1 rs1800255, Col3A1 rs1801184 между больными ПОУГ и группой контроля

Ген	Генотип	Группа				Критерий Фишера	Отношение шансов
		ПОУГ (n = 140 чел.)		контроль (n = 65 чел.)			
		n	%	n	%		
Col1A1 rs1800012	GG	86	65%	43	69%	p=0,5	OR=2,07; 95%CI=1,09-3,92
	GT+TT	54	35%	22	39%		
Col3A1 rs1800255	GG	78	61%	47	74%	p=0,003	OR=1,22; 95%CI=0,66-2,27
	GA+AA	62	39%	18	26%		
Col3A1 rs1801184	TT	83	62%	49	77%	p=0,02	OR= 2,1; 95%CI=1,08-4,25
	TC+CC	57	38%	16	23%		

Таблица 2

Сравнительное распределение аллелей в генах Col1A1 rs1800012, Col3A1 rs1800255, Col3A1 rs1801184 между больными ПОУГ и группой контроля

Ген	Аллель	Группа				Критерий Фишера	Отношение шансов
		ПОУГ (n = 140 чел.)		контроль (n = 65 чел.)			
		n	%	n	%		
Col1A1 rs1800012	G	226	80	108	83	p=0,75	OR=1,17; 95%CI=0,67-2,02
	T	54	20	22	17		
Col3A1 rs1800255	G	215	77	112	86	p=0,003	OR= 1,8; 95%CI=1,06-3,32
	A	65	23	18	14		
Col3A1 rs1801184	T	221	79	144	88	p=0,04	OR= 1,9; 95%CI=1,04-3,45
	C	59	21	16	12		

Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи ПОУГ с рецессивными аллелями в генах Col3A1 rs1800255 и Col3A1 rs1801184 у больных с отягощенным семейным анамнезом по глаукоме.

Для изучения влияния рецессивных аллелей на развитие ПОУГ нами были проанализированы основные морфометрические параметры ДЗН: линейное отношение экскавации ДЗН (linear cup disk ratio), объем нейроретинального пояса (rim volume) и толщина слоя нервных волокон сетчатки (mean RNFL thickness) у больных ПОУГ в динамике.

Проведенные исследования показали, что у носителей генотипа AA в гене Col3A1rs1800255 и носителей генотипа CC в гене Col3A1rs1801184 более чем в 80% случаев имелось достоверное прогрессирующее ухудшение морфометрических (linear cup disk ratio, rim volume, mean RNFL thickness) и функциональных (MD, PSD) показателей за период наблюдения 2-2,5 года на фоне стойкой компенсации ВГД.

При детальном анализе морфометрических параметров ДЗН у носителей генотипа AA в гене Col3A1 rs1800255 было выявлено, что при прогрессировании глаукомы от I ко II стадии размеры linear cup disk ratio в среднем достоверно увеличились от 0,39 до 0,62 ($t = 2,16$; $p < 0,05$) и от 0,62 до 0,78 ($t = 2,16$; $p < 0,05$) при переходе от II стадии к III (табл. 3, 4). При этом в первом случае уменьшение размеров rim volume в среднем составляло от 0,41 до 0,23 ($t = 2,02$; $p < 0,05$) а во втором случае – от 0,24 до 0,13 ($t = 1,93$; $p < 0,05$). Подобные достоверные изменения наблюдались и в mean RNFL thickness: так, при переходе в развитую стадию они составили от 0,31 до 0,26 ($t = 1,96$; $p < 0,05$), а при переходе в далекозашедшую – от 0,27 до 0,11 ($t = 1,86$; $p < 0,05$) (табл. 3, 4). Полученные данные свидетельствуют о более тяжелом характере течения ПОУГ при наличии генотипа AA в гене Col3A1 rs1800255.

У носителей генотипа CC в гене Col3A1rs1801184 анализ морфометрических параметров показал, что при переходе глаукомы от I стадии ко II размеры Э/Д в среднем достоверно увеличились от 0,34 до 0,59 ($t = 2,05$; $p < 0,05$), а при переходе от II стадии к III – от 0,59 до 0,76 ($t = 1,89$; $p < 0,05$), что в целом значительно не отличалось от группы носителей генотипа AA (табл. 3, 4). Показатели объема НРП уменьшились от 0,38 до 0,22 ($t = 2,07$; $p < 0,05$) при переходе от I стадии ко II и от 0,23 до 0,09 ($t = 2,08$; $p < 0,05$) при переходе в третью стадию. Изменение толщины слоя нервных волокон сетчат-

Таблица 3

Сравнительная оценка морфометрических параметров ДЗН и СНВС в зависимости от генотипов в генах Col1A1 rs1800012, Col3A1 rs1800255, Col3A1 rs1801184 у больных ПОУГ при переходе от I ко II стадии

Ген	Ал- лель	Linear cup disk ratio		t-кри- терий Стью- дента и уро- вень значи- мости p	Rim volume		t-кри- терий Стью- дента и уро- вень значи- мости p	mean RNFL thickness		t-кри- терий Стью- дента и уро- вень значи- мости p
		I ста- дия	II ста- дия		I ста- дия	II ста- дия		I ста- дия	II ста- дия	
Col1A1 rs1800012	GG	0,29	0,32	1,12; p=0,23	0,34	0,29	1,14; p=0,29	0,31	0,26	1,24; p=0,16
	GT	0,31	0,33	1,16; p=0,27	0,32	0,28	1,31; p=0,11	0,29	0,28	1,15; p=0,23
	TT	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Col3A1 rs1800255	GG	0,34	0,47	1,13; p=0,11	0,35	0,29	1,12; p=0,26	0,32	0,27	1,25; p=0,13
	GA	0,43	0,49	1,35; p=0,23	0,35	0,26	1,15; p=0,25	0,34	0,25	1,45; p=0,15
	AA	0,39	0,62	2,16; p<0,05	0,41	0,23	2,02; p<0,05	0,31	0,26	1,96; p<0,05
Col3A1 rs1801184	TT	0,35	0,42	1,32; p=0,21	0,32	0,26	1,37; p=0,23	0,33	0,28	1,22; p=0,17
	TC	0,44	0,51	1,05; p=0,36	0,35	0,27	1,05; p=0,36	0,32	0,29	1,05; p=0,36
	CC	0,32	0,59	2,05; p<0,05	0,38	0,22	2,07; p<0,05	0,28	0,19	1,68; p=0,15

ки было более выраженным при переходе к III стадии – от 0,19 до 0,11 ($t = 1,94$; $p < 0,05$) (табл. 3, 4).

Выводы

Полученные результаты говорят о взаимосвязи ПОУГ с наличием гетерозигот и рецессивных гомозигот в генах Col3A1 rs1800255 и

Таблица 4

Сравнительная оценка морфометрических параметров ДЗН и СНВС в зависимости от генотипов в генах Col1A1 rs1800012, Col3A1 rs1800255, Col3A1 rs1801184 у больных ПОУГ при переходе от II к III стадии

Ген	Ал- лель	Linear cup disk ratio		t-кри- терий Стью- дента и уро- вень значи- мости р	Rim volume		t-кри- терий Стью- дента и уро- вень значи- мости р	mean RNFL thickness		t-кри- терий Стью- дента и уро- вень значи- мости р
		I ста- дия	II ста- дия		I ста- дия	II ста- дия		I ста- дия	II ста- дия	
Col1A1 rs1800012	GG	0,32	0,66	1,23; p=0,28	0,29	0,14	1,19; p=0,21	0,26	0,18	1,24; p=0,14
	GT	0,33	0,69	1,12; p=0,21	0,28	0,15	1,35 p=0,22	0,28	0,16	1,15; p=0,16
	TT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Col3A1 rs1800255	GG	0,47	0,64	1,23; p= 0,19	0,29	0,19	1,05; p= 0,36	0,27	0,17	1,19; p= 0,25
	GA	0,49	0,63	1,25; p= 0,24	0,26	0,16	1,22; p= 0,19	0,25	0,16	1,25; p= 0,21
	AA	0,62	0,78	2,16; p< 0,05	0,23	0,13	1,93; p< 0,05	0,26	0,11	1,86; p< 0,05
Col3A1 rs1801184	TT	0,42	0,67	1,33; p= 0,34	0,26	0,17	1,13; p= 0,31	0,28	0,18	1,12; p= 0,36
	TC	0,51	0,68	1,23; p= 0,12	0,27	0,19	1,17; p= 0,27	0,29	0,15	1,21; p= 0,18
	CC	0,59	0,76	1,89; p< 0,05	0,22	0,09	2,08; p< 0,05	0,19	0,11	1,94; p< 0,05

Col3A1 rs1801184 у обследуемых пациентов с отягощенным семейным анамнезом по глаукоме.

Носительство аллеля А в гене Col3A1 rs1800255 и аллеля С в гене Col3A1 rs1801184 предрасполагает к развитию ПОУГ.

У больных ПОУГ с носительством генотипа АА в гене Col3A1 rs1800255 и генотипа СС в гене Col3A1 rs1801184 характер течения глаукомы в большинстве случаев является прогрессирующим.

Полиморфизм генов Col3A1 rs1800255 и Col3A1 rs1801184 является дополнительным диагностическим критерием в ранней диагностике ПОУГ, в то время как полиморфизмы в генах Col1A1 rs1800012 не является фактором риска развития ПОУГ.

Литература

1. Астахов Ю.С., Рахманов В.В., Васильев В.Б. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина: значение для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы // Клини. офтальмология. – 2005. – № 2. – С. 48-51.
2. Белоусова А.И. Роль проапоптотических полиморфизмов р53(C72G), р21 (С31А) и TNF(G308А) в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы у резидентов Забайкальского края: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 139 с.
3. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе: Дис. канд. мед. наук. – М., 2010. – 146 с.
4. Коновалова О.С. Критерии раннего выявления ювенильной глаукомы у детей с прогрессирующей миопией: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 158 с.
5. Chen H.Y. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapsed // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2008. – Vol. 1. – P. 55-58.
6. He M., Liu B., Huang W. et al. Heritability of optic disc and cup measured by the Heidelberg Retinal Tomography in Chinese: the Guangzhou twin eye study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49. – P. 1350-1355.
7. Kluivers T.M. COL3A1 2209 G>A is a predictor of pelvic organ prolapse // Int. Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct. Epub. – 2009. – Vol. 9. – P. 1113-1118.
8. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1113-1124.
9. Mann V., Ralston S.H. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture // Bone – 2003. – Vol. 6. – P. 711-2003.
10. Wu J., Hewitt A.W., Green C.M., Ring M.A. et al. Disease severity of familial glaucoma compared with sporadic glaucoma // Arch. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124. – P. 950-954.

Коникова О.А., Бржеский В.В., Дискаленко О.В.,
Ефимова М.Н.

Кислородиндуцированная ретинопатия у крыс как экспериментальная модель ретинопатии недоношенных детей

Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия

Актуальность. Безусловно, всестороннее изучение патогенеза ретинопатии недоношенных (РН) представляет актуальную и своевременную задачу. Клинические проявления развивающегося заболевания изучены и описаны достаточно подробно [1, 4, 6, 8]. При этом в клинической практике объективная количественная оценка анатомо-функционального состояния сетчатки в динамике патологического процесса сводится в основном к детальному анализу морфометрических показателей ее сосудистого русла и показателей гемодинамики; единичные работы затрагивают особенности электрогенеза сетчатки на разных стадиях активного периода РН [5, 7, 8, 12]. Детальное изучение электрогенеза сетчатки недоношенного ребенка без ретинопатии, а также при развитии заболевания могло бы расширить наши представления о механизмах и факторах риска развития неоваскуляризации и витреоретинальной пролиферации в незрелой сетчатке. Однако такие исследования достаточно трудоемки и связаны с определенными сложностями в силу тяжелого соматического состояния младенцев на первом этапе выхаживания, отсутствия веских оснований для проведения электрофизиологических исследований. В связи с указанными выше обстоятельствами рассмотренная проблема должна быть, прежде всего, решена экспериментальным путем, с использованием моделей ретинопатии недоношенных на животных.

Впервые ретинопатию недоношенных смоделировал на крысе в 1954 г. R. Patz. Большая часть из того, что в настоящее время известно о физиологии и патологии роста кровеносных сосудов в сетчатке и было изучено на экспериментальных моделях РН на крысах [10].

Крыса является особенно привлекательным и экономически эффективным экспериментальным животным для моделирования РН по нескольким причинам. Как известно, созревание сетчатки крысы схоже с развитием сетчатки у человека, сосуды происходят из ана-

логичных мезенхимальных клеток-предшественников. Кроме того, если у человека васкуляризация сетчатки обычно завершается к моменту рождения, то у крысы к моменту рождения рост сосудов в сетчатке не завершён вплоть до 15 суток после рождения [9]. Таким образом, сетчатка новорожденных крысят напоминает по своему строению сетчатку недоношенных новорожденных детей. Она является в значительной степени аваскулярной и крайне восприимчива к развитию ретинопатии.

Цель: изучить электрофизиологические показатели сетчатки новорожденной крысы в норме и с кислородиндуцированной ретинопатией как экспериментальной моделью ретинопатии недоношенных.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 60 новорожденных лабораторных крысах породы Wistar. Основную группу составили 30 животных с кислородиндуцированной ретинопатией, группу контроля – также 30 лабораторных животных того же возраста, дополнительно не получавших кислород.

Для реализации эксперимента была использована модель кислород-индуцированной ретинопатии, предложенная в 2010 г. J.D. Akula. Формирование ретинопатии у новорожденных крысят достигалось путем помещения последних в условия повышенной оксигенации 75% кислородом в период с седьмых до четырнадцатых суток после рождения включительно. Далее животные помещались в комнатные условия (содержание кислорода 21%) с 14-х суток жизни до окончания эксперимента. На 17 и 28 сутки жизни всем животным проводилась регистрация стандартной скотопической и максимальной электроретинограммы, а также скотопического ритмического ответа с частотой стимуляции 12 Гц на электрофизиологической установке TomeyEP1000 с использованием соответствующих электродов для животных (Animal Electrode D = 3 mm фирмы «Roland Consult»). Перед проведением электрофизиологического исследования выполнялась темновая адаптация каждого животного в течение 24 часов. Исследование проводилось в условиях медикаментозного сна.

Попадая в условия гипероксигенации, сетчатка новорожденной крысы реагирует на повышение кислорода в крови ангиоспазмом, а затем вазооблитерацией. Пик облитерации центральных сосудов сетчатки достигается через 48 часов от начала воздействия кислородом. По возвращении в комнатные условия животное оказывается в относительной гипоксии. В аваскулярных зонах сетчатки кры-

сы достигается баланс спроса и предложения O₂, тогда как зоны сетчатки с вазооблитерацией испытывают кислородную недостаточность. Далее в ответ на гипоксию активизируется выработка ангиогенных факторов роста, что сопряжено с развитием второй фазы кислород-индуцированной ретинопатии – развивается неоваскуляризация сетчатки. Максимальная выраженность пролиферативного процесса, по данным литературы, обычно происходит на 17 сутки постнатальной жизни экспериментального животного. Далее происходит самопроизвольный регресс патологического процесса [9-11].

Результаты электрофизиологического исследования представлены в *табл. 1*.

По результатам проведенных исследований, у животных основной группы выявлено достоверное превышение нормальных показателей некоторых видов ЭРГ, а именно скотопического и максимального палочко-колбочкового ответа. При этом достоверных отличий в показателях ритмической скотопической электроретинограммы нами обнаружено не было. Вероятно, выявленные изменения можно объяснить различными источниками генерации импульсов. Можно считать установленным тот факт, что b-волна электроретинограммы зависит как от активности нейронов внутреннего ядерного слоя (главным образом on-биполяров), так и от функционального состояния клеток Мюллера. В конечном итоге b-волна

Таблица 1

Показатели амплитуды b-волны различных видов электроретинограммы у крысы с кислородиндуцированной ретинопатией и в норме

		Опыт	Контроль
		A b-волны (мкВ)	A b-волны (мкВ)
20е сутки (n=33)	Скотопическая ЭРГ	66,0±6,8*	49,1±3,9*
	Ритмическая ЭРГ 12Hz	9,3±1,5	6,7±0,5
	Максимальная ЭРГ	90,5±8,2*	64,0±4,27*
35е сутки (n=8)	Скотопическая ЭРГ	77,3±9,1*	46,9±6,7*
	Ритмическая ЭРГ 12Hz	22,0±4,8	20,7±3,6
	Максимальная ЭРГ	76,8±5,4*	53,3±3,1*

Примечание: * – различия статистически достоверны, p < 0,05-0,02.

стандартной электроретинограммы представляет собой интегральный нейроглиальный ответ, тогда как при увеличении частоты стимуляции свыше 2 Гц клетки Мюллера не способны воспринимать световой ритм, поэтому ритмическая ЭРГ является чисто нейрональным ответом. Следовательно, высокие показатели амплитуды b-волны стандартных видов ЭРГ, возможно, связаны с изменением свойств глиальных клеток Мюллера, которые, согласно данным литературы, играют ключевую роль в запуске и прогрессировании клеточной пролиферации при ретинопатии недоношенных [2, 3, 11,13, 14].

Выходы. Разработанная экспериментальная модель кислородиндуцированной ретинопатии у крыс породы Wistar открывает новые возможности в изучении тонких аспектов патогенеза ретинопатии недоношенных детей. Выявленные нарушения электрогенеза сетчатки у крыс на фоне кислородиндуцированной ретинопатии нуждаются в гистологическом подтверждении.

Литература

1. Асташева И.Б. Диагностика и прогнозирование активной и рубцовой ретинопатии недоношенных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
2. Бызов А.Л. Физиология сетчатки: нейромедиаторы и электрогенез // Клиническая физиология зрения: Сб. науч. тр. – М.: Русомед, 1993. – С. 12-27.
3. Зуева М.В., Цапенко И.В. Электрофизиологическая характеристика глиально-нейрональных взаимоотношений при ретиальной патологии // Сенсорные системы. – 1992. – № 3. – С. 58-63
4. Коголева Л.В. Активная ретинопатия недоношенных. Клинические особенности и исходы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
5. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Изучение ауторегуляции кровотока сетчатки у недоношенных детей // Невские горизонты – 2012: Науч. конф. офтальмологов СПбГПМУ: Материалы.- СПб.: Политехника-сервис, 2012. – С. 165-167.
6. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л. Особенности диагностики и лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Восток-Запад: Междунар. конф. по офтальмохирургии: Сб. науч. тр. – Уфа, 2010. – С. 472-474.
7. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Морфометрический анализ ретиальных сосудов при активных стадиях ретинопатии недоношенных // Восток-Запад: Междунар. конф. по офтальмохирургии: Сб. науч. тр. – Уфа, 2013. – С. 382-384

8. Трифаненкова И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.

9. Akula J.D., Favazza T.L., Mocko J.A. The anatomy of the rat eye with oxygen-induced retinopathy // Doc. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 120. – P. 41-50.

10. Barnett J.M., Yanni S.E., Penn J.S. The development of the rat model of retinopathy of prematurity // Doc. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 120. – P. 3-12.

11. Fleicher E.L., Downie L.E. et al. The significance of neuronal and glial cell changes in the rat retina during oxygen-induced retinopathy // Doc. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 120. – P. 67-86.

12. Fulton A., Hansen R., Moskowitz A., Akula J. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity // Progress in Retinal and Eye Research. – 2009. – Vol. 28. – P. 452-482

13. Lam B.L. Electrophysiology of Vision. Clinical testing and application. – Taylor & Francis, London, 2005. – P. 13-22.

14. Loewen N., Chen J., Dudley V.J. et al. Genomic response of hypoxic Muller cells involves the very low density lipoprotein receptor as part of an angiogenic network // Exp. Eye Res. – 2009. – Vol. 88. – P. 928-937.

Константинова Т.С., Аболтин П.В., Бугрова А.Е., Шевченко Т.Ф., Каламкаров Г.Р.

Влияние динитрозильных комплексов железа на развитие апоптоза в сетчатке

ФГБУ науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва

Оксид азота (NO) является важнейшей сигнальной молекулой и регулятором широкого спектра биохимических и физиологических процессов в центральной нервной системе в норме и при патологиях. В сетчатке глаза была обнаружена относительно высокая концентрация оксида азота (Каламкаров Г.Р. и др., 2002).

В большинстве случаев оксид азота действует как сосудорасширяющий фактор, однако он может оказывать и токсическое действие (Neufeld A.H. et al., 2002). Оксид азота приобретает токсиче-

ские свойства в результате его взаимодействия с супероксид-анион радикалом (O₂⁻) с образованием пероксинитрита (ONOO⁻), нитрозильного радикала (ONOOH⁻) и в конечном итоге гидроксильного радикала (OH⁻) – сильного токсического агента, приводящего к апоптотической гибели клеток. Такие нейротоксические свойства NO проявляются при различных нейродегенеративных заболеваниях, например, при ишемии сетчатки. Ишемия сетчатки приводит к повышению экспрессии NO-синтазы, что показано на различных моделях ишемии (Sennlaub F., Courtois Y., O'Goureau J., 2001; Каламкаров Г.Р. и др., 2008).

Развитие ишемии, как известно, приводит к развитию окислительного стресса в клетках сетчатки и повышению содержания активных форм кислорода, взаимодействие которых с оксидом азота ведет к образованию пероксинитрита и гибели клеток (Packer M.A., Murphy M.P., 1995). Ранее нами было показано, что фармакологическое снижение концентрации оксида азота приводит к предотвращению развития апоптоза при ишемии. Однако неясно, вызовет ли фармакологическое увеличение концентрации оксида азота в сетчатке развитие апоптоза.

В качестве донора оксида азота были выбраны динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) – соединения, которые всегда присутствуют в органах и тканях и являются одной из форм депонирования NO; в крови они распадаются в пределах 1 часа с выделением оксида азота. В последнее время эти соединения предлагаются в качестве нетоксичного антигипертензивного средства и их роль в метаболизме оксида азота активно исследуется.

Цель: исследование влияния изменения концентрации оксида азота, вызванного введением ДНКЖ, на развитие апоптоза в сетчатке. Выяснялось, приведет ли увеличение концентрации NO к развитию апоптоза в клеточных слоях сетчатки.

Материал и методы. В работе использовали крыс-самцов линии Wistar весом 200-250 г, содержащихся в виварии при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Крыс наркотизировали хлоралгидратом в дозе 250 мг/кг. ДНКЖ с лигандом глутатионом и глутатион в натрий-фосфатном буфере вводили с помощью шприца Hamilton в стекловидное тело глаза крысы в разных дозах (10⁻⁸ -10⁻⁵ моль/глаз). Для наблюдения с помощью бинокулярного микроскопа за введением и распределением препарата в глазу использовали краситель Fast Green FCF, который добавляли к вводимому раствору ДНКЖ в концентрации 5 мг/мл. Контролем служили парные глаза, в которые вводили натрий-фосфатный буфер.

Для иммуногистохимического исследования сетчатки крыс фиксировали в 10% нейтральном формалине и использовали для приготовления парафиновых срезов согласно протоколу. Для выявления апоптотических клеток сетчатки депарафинированные срезы обрабатывали по методу TUNEL (Terminal desoxynucleotidyl transferase – mediated desoxyuridine triphosphate (UTP) – nick end – labeling) и определяли количество TUNEL-положительных ядер относительно общего числа ядер в слое сетчатки.

Результаты и обсуждение. Введение ДНКЖ в стекловидное тело глаза в концентрациях 10^{-7} - 10^{-8} моль/глаз через сутки приводило к появлению в сетчатке апоптотических ядер. Как и в предыдущей серии экспериментов, апоптоз выявлялся в клетках внутреннего ядерного слоя и слое ганглиозных клеток сетчатки. Однако при введении ДНКЖ в более высоких концентрациях (10^{-6} и 10^{-5} моль/глаз) TUNEL-положительные ядра в сетчатке не обнаруживались. При введении ДНКЖ в концентрации 10^{-7} моль/глаз количество апоптотических клеток в ганглиозном слое сетчатки увеличивалось на 30%. При введении ДНКЖ в концентрации 10^{-8} моль/глаз апоптоз был выявлен в 70% ганглиозных клеток сетчатки и лишь в 15% клеток внутреннего ядерного слоя.

Причиной увеличения количества апоптотических клеток при введении ДНКЖ в небольших концентрациях является, по-видимому, увеличение концентрации NO в сетчатке, вызванное распадом ДНКЖ. Сложнее объяснить тот факт, что этот эффект падал с увеличением концентрации ДНКЖ. Одной из причин, по которой введение ДНКЖ в высокой дозе (10^{-6} и 10^{-5} моль/глаз) не приводило к развитию апоптоза, могло быть присутствие в этих комплексах глутатиона. Глутатион является антиоксидантом, и его присутствие в значительных количествах могло приводить к снижению концентрации супероксид анион-радикалов в клетке и таким образом предотвращать образование пероксинитрита, который и является проапоптотическим фактором. Чтобы проверить это предположение, в стекловидное тело глаза крысы вводили такое же количество ДНКЖ с 10-кратным избытком глутатиона. При этом ни в одном из случаев, даже при введении небольших доз этого комплекса, апоптоз клеток сетчатки не обнаруживался.

В культуре клеток водорастворимые ДНКЖ с тиол-содержащими соединениями, в том числе с глутатионом, в интактном состоянии не оказывают цитотоксического действия и не вызывают апоптоза. Более того, они подавляют этот процесс (Giliano N.Y. et al., 2011). Ситуация изменяется после разрушения ДНКЖ, например,

при воздействии на них хелаторов железа. Очевидно, в этом случае из комплексов быстро высвобождаются молекулы NO, что и приводит к апоптозу по описанному выше механизму (Kim Y.M. et al., 2000).

Такой распад ДНКЖ в сетчатке могли вызывать эндогенные соединения, например, цитрат и другие трикарбоновые кислоты, карбоксильные группы которых способны связывать железо. По-видимому, при введении низких доз ДНКЖ с глутатионом эндогенного количества хелаторов оказывается достаточно для эффективного разрушения комплексов. При этом концентрация высвобождаемого глутатиона настолько мала, что его антиоксидантные защитные свойства не реализуются. При повышении доз ДНКЖ их небольшая часть также распадалась под действием эндогенных хелаторов. Однако вводимого в составе препарата ДНКЖ глутатиона уже было достаточно для подавления окислительного стресса. Поэтому в данном случае апоптоз не имел места, так же как и при введении в ткань экзогенного глутатиона.

Закключение. ДНКЖ – перспективное антигипертензивное средство – в низких концентрациях может вызывать апоптоз в клеточных слоях сетчатки, однако этот эффект может быть предотвращен введением антиоксидантов.

Литература

1. Каламкар Г.Р. и др. // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 2008. – Т. 6. – С. 634-638.
2. Каламкар Г.Р. и др. // Сенсорные системы. – 2002. – Т. 16, № 2. – С. 121-131.
3. Giliano N.Y. et al. Nitric Oxide // Biol. Chem. – 2011. – Vol. 24. – P. 151-159.
4. Kim Y.M. et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 10954-10961.
5. Neufeld A.H. et al. // Exp. Eye Res. – 2002. – Vol. 75. – P. 521-528.
6. Packer M.A., Murphy M.P. // Eur. J. Biochem. – 1995. – Vol. 234. – P. 231-239.
7. Sennlaub F., Courtois Y., O'Goureau // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107. – P. 717-725.

Котляр К.Е.^{1,2}, Lanzl I.M.², Siegmund T.³, Schmidt-Trucksäss A.⁴

Изменение характера динамических пульсаций вен сетчатки при сахарном диабете 1 типа

¹ Кафедра математических методов и медицинской инженерии Ахенского Университета прикладных наук, ФРГ, г. Ахен;

² Кафедра офтальмологии Мюнхенского технического Университета;

³ Городская больница района Богенхаузен, ФРГ, г. Мюнхен;

⁴ Кафедра спортивной медицины Университета, Швейцария, г. Базель

Цель: Модуляция кровотока в системе микроциркуляции осуществляется вследствие активных или пассивных колебаний сосудистой стенки, при этом диаметр сосуда изменяется во времени и локально вдоль выбранного участка сосуда [1, 2]. Вазомоторные процессы постоянно вызывают быстрые и медленные изменения диаметра сосуда разного порядка. На это накладываются динамические реакции, связанные с кровяным давлением, респираторными процессами, колебаниями ВГД, процессами старения, изменением освещенности, медикаментозными воздействиями. Активные для микроциркуляторного русла ритмы обусловлены метаболической и связанной с ней эндотелиальной, нейрогенной и миогенной активностью механизмов регуляции. Колебание диаметра сосуда, отражающее колебания сосудистой стенки, определяется частотой и амплитудой [3].

Появившийся недавно на рынке медицинской аппаратуры прибор динамический анализатор сосудов сетчатки (Dynamic Vessel Analyzer (DVA), фирма IMEDOS Systems, Йена, ФРГ) позволяет с помощью метода цифровой обработки изображений изучать динамические изменения диаметра кровеносных сосудов сетчатки неинвазивно, бесконтактно, в реальном времени вдоль выбранного участка сосуда [1, 4]. Сосуды сетчатки относятся к микроциркуляторному руслу. По своей структурным и функциональным особенностям они сходны с сосудами головного мозга [5].

Нами разработан клинический неинвазивный метод прижизненной оценки динамического поведения сосудов сетчатки, в котором пульсации и вазомоции сетчатки измерялась оптическим способом с использованием прибора DVA [6]. В настоящее время проводится клиническое тестирование метода и его применимости для ранней

диагностики глазных заболеваний сосудистого генеза и сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, в рамках данной работы изучался вопрос изменения характера динамических пульсаций сосудов сетчатки при сахарном диабете 1 типа.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 33 больных сахарным диабетом 1 типа (16 мужчин, 17 женщин в возрасте $51,7 \pm 8,3$ года) и 33 здоровых по медицинским показателям лиц той же возрастной и гендерной группы. Критериями участия в эксперименте для пациентов был инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа без ретинопатии (22 пациента, 66% группы) или с легкой формой ретинопатии (11 пациентов, 34% группы). Средняя продолжительность болезни составляла $28,6 \pm 10,8$ года: средняя продолжительность инсулиновой терапии – $11,2 \pm 6,9$ года. У 15 (45%) пациентов была диагностирована артериальная гипертония. Пациенты со следующими медицинскими показаниями были исключены из исследования: инсулиннезависимый сахарный диабет, помутнение оптических структур, острота зрения $< 0,5$ (20/40); астигматизм > 2 дптр, близорукость > 7 дптр; хирургическое лечение или травма глаза, предшествовавшие исследованию; ношение контактных линз в течение последних суток, предшествовавших исследованию; острая инфекция; беременность или кормление.

Временное изменение диаметра сосудов сетчатки измерялось непрерывно в течение 40 с с помощью DVA в правом или левом глазу испытуемых. Участки темпоральных ветвей центральной артерии и центральной вены сетчатки измерялись одновременно.

С помощью методов обработки сигналов после необходимой фильтрации рассчитывались авто- и кросскорреляционные параметры пульсаций артерий и вен сетчатки. Эти пульсации были классифицированы как высокочастотные с периодом колебаний $< 1,5$ с и низкочастотные с периодом $> 1,5$ с.

Результаты. Усредненные значения количественных параметров, характеризующих динамические пульсации артерий сетчатки, не отличались статистически значимо в группе больных диабетом и в контрольной группе. В исследовании наблюдались следующие значимые различия в поведении венозных сосудов сетчатки: коэффициент периодичности высокочастотных пульсаций был больше в группе больных диабетом (контроль – 0,08 [0,06; 0,17] (медиана [1 квартиль; 3 квартиль]), диабет – 0,12 [0,08; 0,23], $p < 0,05$). Коэффициент периодичности низкочастотных пульсаций был также больше в группе больных диабетом: (контроль – 0,16 [0,10; 0,24], диабет – 0,62 [0,49; 1,23], $p < 0,001$).

Обсуждение и выводы. Разработан уникальный неинвазивный метод прижизненной оценки важного клинического параметра, характера пульсаций сосудов центральной микроциркуляции, с помощью серийного медицинского оборудования.

На основе проведенного анализа пульсации сосудов сетчатки в рамках данного исследования можно заключить, что на ранних стадиях сахарного диабета 1 типа пульсации артерий сетчатки как в низко-, так и в высокочастотном диапазонах в целом не изменяются и соответствуют возрастной и гендерной норме. При этом пульсации вен сетчатки как в низко-, так и в высокочастотном диапазонах становятся более выраженными и регулярными, их стохастическая составляющая уменьшается по сравнению с возрастной и гендерной нормой. Эти изменения, видимо, связаны с нарушением функции сосудистого эндотелия и, как следствие, с нарушением регуляции кровотока сетчатки при сахарном диабете 1-го типа.

Поскольку патологические изменения в сердечно-сосудистой системе начинаются в микроциркуляторном русле, поражая крупные сосуды на более поздних стадиях заболевания, новый метод исследования сосудов сетчатки может быть успешно использован для ранней диагностики и контроля сахарного диабета.

Литература

1. *Vilser W., Nagel E., Lanzl I.* Retinal vessel analysis-new possibilities // *Biomed. Tech. (Berl)*. – 2002. – Vol. 47, Suppl. 1. – P. 2:682-685.
2. *Garhofer G., Vilser W.* Measurement of Retinal Vessel Diameters. In: *Schmetterer L., Kiel J.W.* (eds), *Ocular Blood Flow*. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.
3. *Kvandal P., Landsverk S.A., Bernjak A. et al.* Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // *Microvasc. Res.* – 2006. – Vol. 72. – P. 120-127.
4. *Котляр К.Е., Дроздова Г.А., Шамшинова А.М.* Гемодинамика глаза и современные методы ее исследования. Часть III. Неинвазивные методы исследования кровообращения глаза. 2. Статические и динамические методы измерения состояния и реакции сосудов сетчатки на стимулы // *Глаукома*. – 2007. – С. 64-71.
5. *Alm A.* Ocular circulation. In: *Hart WM* (eds), *Adler's physiology of the eye*. – St. Louis, Baltimore: Mosby, 1992. – P. 198-227.
6. *Kotliar K.E., Vilser W., Schmidt-Trucksass A. et al.* Temporal oscillations of retinal vessel diameter in healthy volunteers of different age // *Ophthalmologie*. – 2009. – Vol. 106. – P. 609-618.

Краснов М.С.¹, Киселева Е.В.², Рыбакова Е.Ю.², Мусостова М.К.³, Капитонов Ю.А.³, Васильев А.В.², Демьяшкин Е.Я.⁴, Ямскова В.П.², Ямсков И.А.¹

Влияние пептидно-белкового комплекса, выделенного из сыворотки крови телят, на репаративные процессы в роговице

¹ ФГБУ науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» РАН, г. Москва;

² ФГБУ науки «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, г. Москва;

³ ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ, г. Москва;

⁴ ООО «Научно-экологическое образование ЭКОЛОГ», г. Москва

В настоящей работе исследовали влияние пептидно-белкового комплекса, выделенного из сыворотки крови телят (ПБК), на протекание репаративных процессов роговицы позвоночных животных. Для этого изучали процессы репарации в роговице кроликов в различных экспериментальных сериях: при механической травме роговицы *in vivo*, а также при ее хранении *in vitro*. Изучали влияние ПБК на состояние роговицы при культивировании роговицы крыс и целого глаза тритона *in vitro*.

1. Исследование проведено на кроликах породы шиншилла, самцах весом около 1,5 кг. Каждому животному под наркозом наносили стандартную травму роговицы трепаном: диаметром 8,5 мм на глубину 0,8 мм. Инстилляцией раствором ПБК и физ. раствором (контроль) начинали сразу же после проведения операции. На 21 сутки после травмы кроликов выводили из эксперимента, роговицы выделяли для гистологических исследований.

При инстилляцией физ. раствором в роговицах можно отметить отслойку эпителия, местами его полное отсутствие (вследствие дегградации), воспаление в строме под эпителием. В некоторых случаях наблюдали значительные количества клеток воспаления в строме.

При применении ПБК произошло небольшое утолщение роговицы, наблюдали хорошо выраженный многослойный эпителий, кое-где в области раны наблюдали отслойку эпителия, много клеток воспаления в строме, происходила васкуляризация.

Полученные в этом исследовании результаты свидетельствуют о способности ПБК стимулировать ранозаживление роговицы у кроликов *in vivo*. ПБК проявляет свойства фактора адгезии.

2. Исследовали состояние роговиц кроликов, хранившихся при температуре -86°C в среде ДМЕМ с 10% глицерина, 1% БСА и добавками в течение 60 суток.

На 30 сутки в среде, содержащей эпидермальный фактор роста (ЭФР) и ПБК, роговица имеет сохранный эндотелиальный слой; роговичный эпителий сохраняет многослойность, единичные клетки с лизирующей цитоплазмой наблюдали только в случае содержания в консервирующей среде с ЭФР. В контрольных образцах (базовая среда) эпителиальный слой частично отслаивается, эндотелиальный слой практически полностью лизирован.

На 60 сутки в среде, содержащей ЭФР и ПБК, роговица имеет сохранный многослойный роговичный эпителий, единичные клетки с лизирующей цитоплазмой наблюдали в наружных слоях. Базальный слой кератиноцитов и боуменова оболочка сохранены. В случае содержания в консервирующей среде только ЭФР или ПБК эпителиальный слой частично лизирован. В случае комбинирования ЭФР и ПБК эндотелиальный слой в основном был сохранен, десцеметова оболочка не нарушена. В контрольных образцах (базовая среда) эпителий в основном однослойный, частично отслоен, эндотелиальный слой полностью лизирован.

Таким образом, наилучший эффект по жизнеспособности клеток эндотелия и кератиноцитов в среде консервирования наблюдался при совместном использовании ЭФР и ПБК.

3. Исследовали состояние роговиц крыс Wistar, хранившихся в среде 199, содержащей или не содержащей эмбриональную телячью сыворотку крови (10%) и различные добавки при температуре $+4-8^{\circ}\text{C}$ в течение 30 суток.

После культивирования роговицы в среде с сывороткой и без сыворотки в контрольных сериях наблюдали отслоение слоя эпителия от стромы, деграцию эндотелиальных клеток, строма была набухшей. При использовании ЭФР только в случае совместного использования с сывороткой крови наблюдали нормальную сохранность эпителия, но при этом он отслаивался от стромы. В случае с использованием ПБК наблюдали отслойку эпителия только в среде без добавления эмбриональной сыворотки крови. Наибольшую сохранность эпителиальных клеток наблюдали в случае дополнительного добавления в среду культивирования помимо сыворотки крови

синтетического консерванта «ДЕЗАНТ» 0,01% (1,6,3,8-диметано-1,3,6,8-тетраазациклодекан; $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4$). «ДЕЗАНТ» обладает вирулицидным, микоцидным, бактерицидным и антикоррозионным действием. Состояние стромы было более рыхлым при использовании ПБК в среде с сывороткой крови без консерваната. При совместном использовании ПБК и ЭФР в случае добавления консерванта была рыхлая строма, волокна не набухшие, в отличие от эксперимента без консерванта, где наблюдали в данном случае обводнение стромы и набухание волокон.

Таким образом, в данной серии экспериментов показана наилучшая сохранность состояния клеток и волокон роговицы при использовании среды культивирования с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки крови и ПБК с использованием консерванта «ДЕЗАНТ».

4. При культивировании целого глаза тритона в условиях роллерного вращения *in vitro* в течение 28 суток исследовали влияние ПБК на состояние роговицы и жизнеспособность фибробластов в роговице и склере. Было показано, что при добавлении ПБК в склеральной оболочке фибробластов было существенно меньше, чем в контроле. Но в роговице при добавлении ПБК наблюдали поддержание целостности эндотелиального слоя.

Таким образом, проведенные эксперименты по исследованию влияния ПБК на состояние роговицы глаза позвоночных животных показали, что ПБК, выделенный из сыворотки крови млекопитающих, способствует жизнеспособности клеток эпителия и стромы, а также поддерживает целостность эндотелия роговицы. Во всех экспериментах отмечено влияние ПБК на поддержание адгезивных взаимодействий между клетками и тканями в роговице. Данный вывод исключительно важен для развития процессов регенерации и восстановления в роговице, поскольку клеточная адгезия является важнейшим фактором, определяющим прозрачность данной структуры глаза.

Кудрявцева Ю.В.^{1,2}, Чупров А.Д.^{1,2}, Иванова И.П.³

Динамика окислительной модификации белков и липидов хрусталиков крыс и человека в процессе старения

¹ Кировская клиническая офтальмологическая больница, г. Киров;

² Кировская государственная медицинская академия, г. Киров;

³ НИИ прикладной и фундаментальной медицины НИЖГМА, г. Н.Новгород

Старение – процесс, сопровождающийся закономерно возникающими в организме возрастными изменениями, характер которых наследственно запрограммирован. Эти изменения распространяются и на механизмы регуляции гомеостаза, ограничивая адаптационно-компенсаторные реакции организма (Клаучек С.В., 2007). Хрусталик глаза является уникальным объектом для анализа патофизиологических механизмов старения, т.к. непрерывно растет в течение всей жизни человека и не имеет непосредственного контакта с кровотоком. Волокна ядра и внутренних слоёв хрусталика по сути того же возраста, что и организм в целом. Катаракту можно считать естественным возрастным изменением, т. к. у большинства людей старше 60 лет выявляются помутнения в хрусталике. Основным механизмом развития катаракты признается активация процессов окислительной дегградации белков и липидов (Асейчев А.В., 1997; Веселовская З.Ф., 2002). Множество исследователей считают, что к развитию возрастной катаракты приводит нарушение равновесия между факторами защиты хрусталика и повреждающими факторами (Bickol N. Mukesh, 2006). Накопление в мембранах продуктов окисления липидов, особенно перекисей, меняет структуру мембран, проницаемость и устойчивость липид-белковых комплексов, вызывает инактивацию ферментов, разрушение белков и, следовательно, вызывает изменение функциональной активности мембран (Храпова, 1982). Таким образом, увеличение количества свободных радикалов и активация перекисного окисления липидов приводят к нарушению функций мембранно-белковых комплексов, биологических мембран и структурно-функционального состояния клеток. Окислительная модификация белков (ОМБ) демонстрирует изменение катаболитов ОМБ при различных патологических состояниях и отражает так называемый «карбонильный стресс» в тканях (Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., 2010).

Цель: изучить некоторые параметры окисления белков липидов в хрусталиках крыс Wistar и человека при старении.

Материал и методы. Для исследования отобраны пациенты в возрасте от 50 до 80 лет (n=90) с катарактой различной степени зрелости. Пациенты были разделены на возрастные группы. Материал для исследования у больных получали методом ультразвуковой факоэмульсификации. Затем взвесь центрифугировали, сухой остаток исследовали. Крысы Wistar также были разделены на возрастные группы, все крысы имели прозрачные хрусталики без признаков катаракты. Интенсивность перекисного окисления липидов в ядрах хрусталиков оценивали методом измерения интенсивности хемилюминесценции. Также оценивали уровень продуктов окислительной дегградации липидов. Степень окислительной модификации белков определяли по уровню карбонильных производных, метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразоном (2,4-ДНФГ) с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразона. Оптическую плотность образовавшихся динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре СФ-26, 270 нм, – алифатические альдегиды основных аминокислотных остатков, для алифатических кетон- и альдегид-динитрофенилгидразонов нейтрального характера при длинах волн 363, 370 нм, основного характера – при 430 и 530 нм. Общий белок определяли с помощью набора «общий белок-Витал» (фирма «Витал Диагностика СПб». Данные по окислительным процессам липидов пересчитывали на количество липидов в каждом образце, а данные по окислительной модификации белков (ОМБ) пересчитывали на количество общего белка в каждом образце. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Основные показатели уровня интенсивности окисления липидов с возрастом представлено в *табл. 1*.

Изменения уровня окислительной модификации белков хрусталика человека с возрастом представлены в *табл. 2*

Из *табл. 2* видно, что уровень ОМБ постепенно уменьшается за период с 50 до 70 лет, затем к 80 годам уровень ОМБ снова достигает тех же показателей, что и в 50 лет. Данные факты при согласовании с показателями дегградации липидов (*табл. 1*) свидетельствуют об истощении системы антиоксидантной защиты хрусталика после 70 лет. Увеличение персистенции карбонильных белков также может быть результатом снижения активности клеточных протеазных систем. Показано, что снижение функции протеасом сопровож-

Таблица 1

Уровень окислительной деградации липидов в хрусталике человека в зависимости от возраста

	ХЛ (мВ/г/л)	МДА (отн. ед./г/л)	ДК (отн. ед./г/л)	ОП (отн. ед./г/л)
50 лет	0,24±0,01	0,031±0,007	1,02±0,27	0,0120±0,0009
p	0,22	0,21	0,38	0,17
60 лет	0,198±0,04	0,039±0,005	1,11±0,16	0,0132±0,0007
p	0,16	0,04	0,01	0,04
70 лет	0,14±0,02	0,23±0,10	0,61±0,10	0,0112±0,0006
p	0,009	0,06	0,002	0,02
80 лет	0,42±0,11	0,10±0,03	0,30±0,03	0,0133±0,0006

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, разница достоверна при p < 0,05.

дается накоплением поврежденных белков. Кроме того, агрегаты с высоким молекулярным весом также ингибируют и протеазы (Dukan S., 2000, Grune T., 2004). В то же время следствием персистенции ОМБ является инактивация ферментов, таких как мембранных транспортеров, инактивация шаперонов, защищающих белки от повреждения и т.д. Все это приводит к выраженным нарушениям в функционировании мембран волокон хрусталика, повреждению хрусталиковых белков и развитию возрастных изменений хрусталика.

В хрусталиках зрелых экспериментальных животных (12 мес.) наблюдался повышенный уровень первичных и вторичных продуктов окисления липидов. В частности, содержание диеновых конъюгатов статистически значимо увеличивалось в возрасте 12 месяцев; уровень сопряженных кетодиенов (триеновых конъюгатов) снижался в интервале 12-24 мес. Возрастные изменения концентрации ТБК-активных комплексов имели схожий характер с остальными продуктами липопероксидации, однако различия не являлись статистически значимыми. Таким образом, наиболее заметным является снижение содержания продуктов ПОЛ в ткани хрусталика между 12 и 24 месяцами. У групп возраста 12, 24 и 36 месяцев по сравнению с группой 5 месяцев в ткани хрусталика отмечено сни-

Таблица 2

Уровень окислительной модификации белков в хрусталике человека в зависимости от возраста

	270 (нм)	363 (нм)	370 (нм)	430 (нм)	530 (нм)
50 лет	1,37±0,36	1,11±0,22	1,13±0,21	0,73±0,20	0,066±0,019
p	0,29	0,48	0,47	0,44	0,28
60 лет	1,12±0,22	1,10±0,18	1,14±0,18	0,69±0,14	0,052±0,010
p	0,04	0,02	0,01	0,02	0,23
70 лет	0,56±0,19	0,54±0,16	0,56±0,16	0,31±0,07	0,043±0,007
p	0,01	0,02	0,02	0,008	0,1
80 лет	1,20±0,19	1,06±0,17	1,01±0,13	0,59±0,08	0,055±0,007

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, разница достоверна при p < 0,05.

Таблица 3

Параметры индуцированной хемилюминесценции хрусталика экспериментальных животных (мВ)

Возраст, мес.	S (мВ)	I max (мВ)
5	20,01±2,90*	8,89±1,25*
12	12,75±1,42	5,50±0,49
24	12,07±1,24	5,24±0,45
36	13,09±1,96	5,92±0,70

* – статистически значимые отличия группы 5 мес. от групп 12, 24 и 36 мес.

жение значений светосуммы (S) и пика люминесценции (I max), что соответствует снижению уровня субстратов, восприимчивых к свободнорадикальным процессам (табл. 3). Наблюдаемые отличия могут быть обусловлены накоплением модифицированных форм белков, белковых агрегатов и ригидных комплексов липидов мембран и белков, что стерически препятствует взаимодействию радикалов, генерируемых в реакции Фентона, со своими потенциальными мишенями.

Таблица 4

**Уровень окислительной модификации белков
в хрусталике крыс в зависимости от возраста**

	356 нм	363 нм	370 нм	430 нм	530 нм
5 мес	0,86±0,10*	0,88±0,10*	0,87±0,10*	0,49±0,10*	0,1±0,04*
12 мес	0,78±0,10	0,81±0,10	0,79±0,10	0,42±0,07	0,05±0,01
24 мес	0,64±0,05	0,64±0,05	0,63±0,06	0,33±0,04	0,04±0,01
36 мес	0,55±0,06	0,55±0,06	0,54±0,06	0,26±0,03	0,03±0,01

Примечание: * – статистически значимые отличия группы 5 мес. от группы 36 мес.

Относительное содержание карбонильных производных белков хрусталика экспериментальных животных с возрастом имело тенденцию к снижению (табл. 4). По-видимому, процессы, приводящие к накоплению карбонильных производных белков хрусталика, с возрастом ослабевают, уступая роль другим механизмам. Поскольку образование карбонильных производных белков идёт с участием молекулярного кислорода, то с учётом более низкого его содержания в хрусталике по сравнению с другими тканями усиление с возрастом неокислительных механизмов модификации белков представляется вероятным.

Выводы

1. В процессе старения хрусталика выявлено изменение концентрации окислительной модификации белков. Данные изменения согласуются с интенсивностью окислительной дегградации липидов хрусталика и свидетельствуют о тесной взаимосвязи липидов и белков в процессе старения хрусталика.

2. Процессы окисления липидов мембран хрусталика возрастают у экспериментальных животных в возрасте 5-12 мес. и снижаются в период 12-14 мес., с возрастом наблюдается снижение уровня потенциально-окисляемых субстратов.

3. При старении у крыс наблюдается уменьшение содержания карбонильных производных белков в хрусталике, что позволяет предположить усиление с возрастом неокислительных механизмов модификации белков.

Малышев А.В., Аль-Рашид З.Ж., Янченко С.В., Лысенко О.И., Кроль Д.В.

Значение процессов свободнорадикального окисления в развитии патологических изменений стекловидного тела

ГБУ «Краевая клиническая больница № 1
им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края,
г. Краснодар

Стекловидное тело (СТ) – это прозрачное вещество, заполняющее полость позади хрусталика глаза и окруженное сетчаткой, с которой тесно соединяется в нескольких местах. СТ является максимальной по размеру структурой глаза и составляет до 80% от его объема. СТ играет важную роль в структуре и функциях глазного яблока, поскольку его биореологические свойства во многом определяют механическую прочность и оптическую прозрачность глазных тканей. Состав и структура СТ претерпевают закономерные изменения в процессе старения, которые значительно ускоряются при сопутствующем сахарном диабете [3].

Механические и оптические свойства СТ являются результатом особенностей его макромолекулярной архитектоники, которая включает гель гиалуроновой кислоты, поддерживаемый тончайшими нитями коллагена (преимущественно II и IX типа), а также молекулами протеогликанов и фибронектина [1]. Все перечисленные макромолекулы могут быть подвержены повреждению свободными радикалами (СР), которые образуются в естественных условиях под воздействием УФ-лучей видимого света с развитием целого каскада реакций свободнорадикального окисления (СРО), а также в результате метаболических процессов или реакций конечного гликирования. Механизмы, с помощью которых СР и конечные продукты гликирования (КПГ) играют важную роль в процессах физиологического и ускоренного старения СТ, остаются предметом дискуссий [3].

В процессе естественного старения организма гель СТ подвергается разжижению, на фоне этого остаточные витреальные структуры сжимаются в размере и отделяются от прилегающей сетчатки с образованием т. н. задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) [1]. По данным аутопсии, частота встречаемости ЗОСТ в среднем составляет 25%, при этом у людей на 7-ом десятилетии жизни ее распро-

страненность возрастает до 27%, на 8-ом составляет около 65% [5]. Несмотря на то что изолированно ЗОСТ не оказывает влияния на остроту зрения, доказано, что она может играть роль пускового/осложняющего фактора в развитии различных витреоретинальных заболеваний [6].

Процесс разжижения СТ у человека считается частью нормального процесса старения глаза, а также связывается с развитием витреоретинальной патологии. Установлено, что гиалуроновая кислота, являющаяся одним из основных компонентов структуры витреального геля, разлагается под действием СР. N. Ueno [9] был изучен механизм такого разложения в различных экспериментальных условиях. При использовании рибофлавина в качестве фотосенсибилизатора СТ облучали видимым светом, что приводило к активации процессов СРО и значительному разжижению витреальных структур. Поскольку в естественных условиях рибофлавин присутствует в СТ в минимальных количествах, рибофлавин-сенсibilизированные фотохимические реакции могут лежать в основе возрастных изменений СТ. Также в качестве фотосенсибилизатора был использован гематопорфирин, который по химическому строению сходен с гемом крови. Под воздействием СР наблюдалось выраженное разжижение структур СТ, которое, как предполагают, происходит при развитии внутриглазных кровоизлияний. Поскольку ионы металлов, в том числе Fe^{2+} и Cu^{2+} , могут катализировать процесс генерации СР, при их добавлении к СТ теленка также наблюдалась интенсификация инволютивных витреальных изменений. При введении в систему аскорбиновой кислоты отмечалось увеличение скорости разжижения СТ. Таким образом, ионы металла способствуют развитию дегенеративных изменений СТ, в том числе и при повреждении глаза сидерозом.

Для исследования взаимосвязи между воспалением, активацией СРО и разжижением СТ на модели глаза кролика была создан эндотоксин-индуцированный увеит. При развитии воспаления наблюдалось сокращение и организация коллагеновых волокон и отделение их от жидкой части СТ. Поскольку добавление супероксиддисмутазы (СОД) приводило к остановке процесса разжижения, основой нарушения структуры считали СР, продуцируемые в результате развития воспалительной реакции [9].

В 80-х гг. прошлого века Н. Hofmann и О. Schmut [7] изучили возможность деполимеризации гиалуроновой кислоты СТ крупного рогатого скота под действием супероксид-радикалов. Методом ви-

скозиметрии было установлено, что под воздействием супероксидных радикалов, генерируемых в системе ксантин/гипоксантин, наблюдается распад гиалуроновой кислоты, который подавлялся при добавлении СОД, каталазы и пероксидазы. В тоже время на модели деполимеризации гиалуроновой кислоты в окислительно-восстановительной системе с участием аскорбиновой кислоты или ионов железа была установлена положительная роль каталазы и пероксидазы, в то время как СОД не показала достоверного эффекта.

Разрушение гиалуроновой кислоты при старении и сахарном диабете и возможную роль в этом процессе продуктов реакции Майяра (лизин-глюкозы) изучали при помощи методов вискозиметрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. При инкубировании СТ с КПП степень разжижения витреальных структур оказалась выше, чем при ингибировании с гиалуронидазой, предположительно, вследствие потенциально большего количества случайных химических реакций. Добавление в систему антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы), хелаторов ионов железа (десферриоксамин, трансферрин) и СР (мочевая кислота, карнозин) приводило к ингибированию образования КПП, что подтверждает их свободнорадикальный характер, а также участие в их образовании ионов металлов. Поскольку КПП определяются в СТ больных сахарным диабетом в повышенных концентрациях, предполагают, что они играют роль в ускоренном разжижении витреальных структур у больных сахарным диабетом по сравнению с течением естественного процесса инволюции [4].

В настоящее время активно изучается роль различных микроэлементов при патологии СТ и сетчатки. Так, полагают, что ионы Fe и Cu легко вступают в реакции окисления-восстановления и являются индукторами окислительного стресса, а также принимают участие в процессах избыточного гликирования. Цинк, входящий в состав одного из основных ферментов антиоксидантной защиты – СОД, противодействует развитию СРО. Установлено, болезнь Илза характеризуется повышением уровня железа и снижением уровня цинка в СТ, что подтверждает важную роль СР в патогенезе данного заболевания. При пролиферативной диабетической ретинопатии и внутриглазном инородном теле в витреальной ткани отмечается увеличение концентрации железа. Концентрация меди при различных витреоретинальных заболеваниях (пролиферативная диабетическая ретинопатия, макулярное отверстие, болезнь Илза, внутриглазное инородное тело и др.) не изменяется [8].

In vivo был исследован эффект добавления Fe^{2+} и Cu^{2+} на интактное СТ телят в присутствии или в отсутствии экзогенной аскорбиновой кислоты. Разжижение стекловидного тела наблюдалось при добавлении любого из ионов. Нарушение нормальной структуры геля в большей степени отмечалось в присутствии экзогенной аскорбиновой кислоты, чем при ее отсутствии. Как показали результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии, разжижение СТ сопровождается деполимеризацией гиалуроновой кислоты, которая разлагается под влиянием гидроксильных радикалов. Гидроксильные радикалы генерируются в окислительно-восстановительной системе, катализируемой ионами металлов, и оказывают максимальное цитотоксическое действие при активации СРО. Роль гидроксильных радикалов в процессе возрастной инволюции СТ также наглядно подтверждает значительное снижение концентрации специфического хелатора ОН-ионов – маннита, наблюдаемое при разжижении стекловидного тела [2].

Следовательно, несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в изучении образования СР, биохимических и клеточных изменений при различных видах витреальной патологии, многие вопросы до сих пор остаются предметом дискуссий и темой для последующего углубленного изучения.

Литература

1. *Bishop P.N.* Structural macromolecules and supramolecular organization of the vitreous gel // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2000. – Vol. 19, No. 3. – P. 323-344.
2. *Chattopadhyay D., Akiba J., Ueno N., Chakrabarti B.* Metal ion catalyzed liquefaction of vitreous by ascorbic acid: role of radicals and radical ions // *Ophthalmic Res.* – 1992. – Vol. 24, No. 1. – P. 1-7.
3. *Deguine V., Labat-Robert J., Ferrari P. et al.* Aging of the vitreous body. Role of glycation and free radicals // *Pathol. Biol.* – Paris, 1997. – Vol. 45, No. 4. – P. 321-30.
4. *Deguine V., Menasche M., Ferrari P. et al.* Free radical depolymerization of hyaluronan by Maillard reaction products: role in liquefaction of aging vitreous // *Int. J. Biol. Macromol.* – 1998. – Vol. 22, No. 1. – P. 17-22.
5. *Foos R.Y., Wheeler N.C.* Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment // *Ophthalmology.* – 1982. – Vol. 89. – P. 1502-1512.
6. *Gaudric A., Haouchine B., Massin P. et al.* Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 744-751.

7. *Hofmann H., Schmut O.* The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate. *Albrecht Von Graefes // Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* – 1980. – Vol. 214, No. 3. – P. 181-185.

8. *Konerirajapuram N.S., Coral K., Punitham R. et al.* Trace elements iron, copper and zinc in vitreous of patients with various vitreoretinal diseases // *Indian. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 52, No. 2. – P. 145-148.

9. *Ueno N.* [Changes in vitreous structure caused by oxygen free radicals] // *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* – 1995. – Vol. 99, No. 2. – P. 1342-1360.

Маркитантова Ю.В., Григорян Э.Н.

Исследование белков зрительного цикла в сетчатке низших позвоночных в ходе развития

ФГБУ НИИ биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва

Клеточные и молекулярно-генетические механизмы дифференцировки и функционирования фоторецепторных клеток сетчатки глаза позвоночных, в том числе человека, представляют интерес для биомедицины. Ряд патологий (различные формы дегенерации сетчатки, пигментный ретинит и др.), затрагивая процесс дифференцировки фоторецепторов, негативно отражаются на зрительной функции. Сетчатка хвостатых амфибий служит надежной моделью для изучения процессов пролиферации, апоптоза, дифференцировки и функции ретинальных клеток в норме и патологии. Особое внимание к этим животным обусловлено их уникальной способностью к полноценной регенерации тканей глаза (сетчатки, хрусталика) [1].

Цель: изучение нейрогенеза сетчатки в развитии тритона (*Xenopus laevis*), а одной из задач было исследование созревания фоторецепторов, включающего инициацию экспрессии белков зрительного цикла – рековерина и родопсина.

Оба белка участвуют в ключевых событиях, происходящих в функционирующих фоторецепторных клетках. Рековерин регули-

рует фосфорилирование родопсина кальцийзависимым путем в каскаде реакций трансдукции зрительного сигнала [2, 3]. Объектом служили тритоны *Pleurodeles waltl*, с 3,5 до 56 сут развития и взрослые животные. В работе использовали гистологические, иммунохимические, молекулярные методы, а также BrdU и TUNEL эссеи. Для изучения морфологии формирующихся фоторецепторов, эмбрионов и личинок тритонов фиксировали в растворе Буэна. Далее готовили сагиттальные парафиновые срезы глаза (7 мкм). Для иммунохимического исследования глаза фиксировали в 4% формалине на 0,1 М PBS (рН 7,4). Образцы отмывали в PBS с 5% и 10% сахарозой, оставляли в PBS с 20% сахарозой на ночь при 4°C, замораживали в среде Tissue-Tec OCT (Leica, Германия). С помощью криостата (Leica M1900, Германия) готовили срезы глаза (12 мкм). Иммунохимическую реакцию проводили по стандартной методике. Использовали производимые в МГУ (ИФХБ им. А.Н. Белозерского, отдел сигнальных систем, рук. П.П. Филиппов) поликлональные антитела к рековерину (1:100) [3]. Применяли также коммерческие первичные антитела к родопсину (Sigma, Великобритания, 1:100) и вторичные антитела, конъюгированные с флуорохромами, Alexa 546, 488 (Molecular Probs, США, 1:1000). Ядра клеток окрашивали Hoechst 33342 (Leica, Германия). Срезы заключали в среду Vectashield (Vector, США). Для контроля специфичности антител проводили реакцию без первых антител и анализировали свечение в разных каналах флуоресценции. Пролиферацию клеток изучали с 3,5 по 18 сут развития методом долговременной доставки BrdU (Sigma) из раствора инкубации (30 мг / 100 мл воды) в ткани тритона *in vivo*. Реакцию с антителами к BrdU проводили на криосрезам глаза. Для негативного контроля исключали антитела к BrdU. Методом TUNEL в сетчатке выявляли апоптотические клетки с фрагментированной ДНК, меченые флуоресцеин-12-dUTP, для чего использовали набор реагентов DeadEnd Fluorometric TUNEL System (Promega Corporation, USA). Положительным контролем служила реакция с ферментом rTdT после обработки срезов ДНКазой; отрицательным – реакция без rTdT. Препараты анализировали с помощью микроскопа Leica DM RXA2 (Германия) и программы Image J.

Полученные результаты впервые дали информацию о морфологии созревания сетчатки в процессе развития тритона *P. waltl*. Зарегистрированы динамические изменения пролиферативной активности клеток, в целом снижающейся к завершению гистогенеза. При этом пролиферативная активность сохранялись в ростовой

области глаза – *ora serrata*, где были локализованы малодифференцированные клетки. В ходе развития сетчатки описаны особенности распределения клеток в апоптозе, сопровождающего дифференцировку ретинальных клеточных типов.

На развивающейся сетчатке тритона впервые удалось получить информацию о динамике созревания фоторецепторов. Первые признаки формирования фоторецепторных клеток регистрировались на 10-11 сут. развития. Тогда же, в самом начале стратификации и синаптогенеза сетчатки, иммунохимически была обнаружена экспрессия рековерина и родопсина. На 11 сут. в центральной части глаза были различимы колбочки, начинающие дифференцировку раньше палочек и идентифицируемые морфологически по характерной «масляной капле», а позже – по форме и структуре наружных сегментов. В период, когда клетки еще не имеют отчетливых признаков морфологической дифференцировки, в проспективном слое фоторецепторных клеток, вблизи формирующегося пигментного эпителия были выявлены рековерин- и родопсин-позитивные клетки. При этом рековерин не обладал клеточной специфичностью, в то время как родопсин был характерен для палочек [3, 4]. Внутри фоторецепторов оба белка выявлялись прежде всего в формирующихся внутренних сегментах, где происходит синтез белков зрительного цикла [4]. Что касается тел фоторецепторных нейронов, то рековерин имеет равномерное распределение в перикарионах, а родопсин локализуется преимущественно в апикальной части тела клеток. По мере созревания фоторецепторов изменяется и характер локализации обоих белков зрительного цикла. Иммунореактивность и широта распространения рековерин-позитивных клеток на 11 сут. значительно выше, чем для клеток, окрашенных на родопсин. Это свидетельствует о том, что рековерин начинает экспрессироваться раньше родопсина, еще до формирования наружных отростков фоторецепторов и может служить, таким образом, более ранним маркером фоторецепторной дифференцировки.

На 17 сутки развития тритона сетчатка стратифицируется, дифференцировка фоторецепторов распространяется на периферию. С увеличением числа клеток в зачатке число рековерин-позитивных клеток существенно возрастает. Клетки на периферии, как на 11 сутки в центре, начинают формировать внутренний сегмент – выпуклое образование на проксимальной поверхности будущего фоторецептора, где экспрессируется рековерин. На 28-37 сутки развития экспрессия рековерина, помимо внутренних сегментов, обнару-

жена в базальной части наружных сегментов, а также на уровне наружной пограничной мембраны. На 56 сутки развития видны все отделы сформированных фоторецепторов, а иммунофлуоресцентный сигнал присутствует, как и в зрелых фоторецепторах взрослого тритона, во внутренних сегментах, соединительной ресничке, базальной части наружных сегментов, апикальная часть которых – иммунонегативна. Локализация рековерина на поздних стадиях развития глаза тритона совпадает с таковой на финальных этапах регенерации сетчатки и у нормального взрослого тритона того же вида [5, 6]. Отметим, что в фоторецепторных клетках сетчатки других позвоночных и человека рековерин содержится в наружных сегментах палочек и колбочек [3, 7].

Экспрессия родопсина по мере созревания фоторецепторов распространяется на периферию сетчатки, а внутри палочек смещается в наружные сегменты. На завершающих стадиях дифференцировки сетчатки (37–56 сут. развития) при окрашивании на родопсин обнаружено возрастание иммунофлуоресцентного сигнала в наружных сегментах палочек. Анализ пространственно-временного характера локализации родопсина в процессе формирования фоторецепторов в развитии *Pl. waltl* выявил сходство с таковым в развитии и регенерации сетчатки тритона *Synops pyrrohogaster*, где родопсин вначале выявлялся в телах проспективных фоторецепторов, а в конце процесса – в наружных отделах фоторецепторов [4]. С учетом того, что палочки у многих позвоночных дифференцируются позже других клеточных типов, локализация родопсина, выявленная нами по всей наружной поверхности сетчатки в сформированных наружных сегментах палочек, может свидетельствовать о функциональной зрелости сетчатки тритона *Pl. waltl* через 1,5 мес. развития.

Дифференцировка фоторецепторов сетчатки тритона происходит от центра к периферии, повторяя закономерности, установленные для сетчатки других позвоночных. Помимо этого, пространственно-временное распределение рековерина и родопсина в развитии сетчатки тритона *Pl. waltl* отражает способность этих белков к транслокации внутри дифференцирующейся фоторецепторной клетки. Дальнейшее исследование клеточных и молекулярных механизмов гистогенеза сетчатки тритона *P.waltl* необходимо для решения фундаментальных вопросов нормального развития глаза, проблем онтогенез-ассоциированных патологий и вопросов тканевой регенерации наиважнейшего сенсорного органа животных и человека – сетчатки глаза.

Работа поддержана грантами: РФФИ (№ 11-04-00125), Программой Президиума РАН «Живая природа».

Литература

1. Миташов В.И. Авторадиографические исследования восстановления сетчатки у гребенчатых тритонов (*Triturus cristatus*) // Докл. АН СССР. – 1968. – Т. 181. – С. 1510–1513.
2. *Senin I.I., Koch K.-W., Akhtar M., Philippov P.P.* Ca²⁺-dependent control of rhodopsin phosphorylation: recoverin and rhodopsin kinase / In: *Photoreceptor and Calcium* / Eds. W. Baehr, K. Palczewski. – Georgetown: Landes Bioscience, 2002.
3. Дижур А.М., Некрасова Э.Н., Филиппов П.П. Новый специфичный для фоторецепторных клеток белок с молекулярной массой 26 кДа, способный связываться с иммобилизованным делипидизированным родопсином // Биохимия. – 1991. – Т. 56. – С. 225–229.
4. *Sakakibara S., Hiramatsu H., Takahashi Y. et al.* Opsin expression in adult, developing, and regenerating newt retinas // *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* – 2002. – Vol. 103, No. 1–2. – P. 28–35.
5. Григорян Э.Н., Бажин А.В., Краснов М.С., Филиппов П.П. Изучение экспрессии кальций-связывающего белка рековерина в нормальной, переживающей и регенерирующей взрослой тритона *Pleurodeles waltl* // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* – 2009. – № 3. – С. 173–180.
6. Бажин А.В., Григорян Э.Н., Тихомирова Н.К., Поплинская В.А., Филиппов П.П. Иммунохимическое изучение локализации кальций-связывающего белка рековерина в сетчатке тритона *Pleurodeles waltl* // *Известия АН. Сер. биол.* – 2002. – № 4. – С. 427–436.
7. Панова И.Г., Подгорный О.В., Маркитантова Ю.В. и др. Экспрессия специфического белка фоторецепторов рековерина на ранних стадиях пренатального развития сетчатки человека. Иммуноцитохимическое и молекулярно-биологическое исследование // *Офтальмология.* – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 20–25.

Медведева М.В.

Состояние антиинфекционной защиты крови, слезной жидкости и слюны здоровых лиц, проживающих в регионе с повышенным уровнем напряженности геомагнитного поля

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

Одной из причин роста числа онкологических, сердечно-сосудистых, респираторных, эндокринных заболеваний, и в том числе офтальмопатологии, в настоящее время является снижение резистентности населения планеты в результате глобального неблагоприятного воздействия на организм человека социальных, экологических и других факторов. В совокупности все эти причины оказывают отрицательное влияние на иммунную систему организма, приводя к развитию иммунодефицитов.

Антиинфекционная защита органа зрения зависит от состояния как системного, так и местного иммунитета, в частности слезной жидкости. И, очевидно, что концентрация и активность защитных факторов слезной жидкости оказываются очень восприимчивыми к минимальным изменениям метаболизма тканей глаза и его физиологического состояния.

Физиологическое состояние органа зрения находится под постоянным влиянием различных физических факторов окружающей среды, среди которых большую роль играют магнитные поля. Как показано в работах различных авторов [1, 2, 3, 5 и др.], они оказывают негативное воздействие на многие системы организма, приводя к увеличению распространённости патологии нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, а также вызывая ухудшение показателей физического развития. Установлено, что такой геофизический фактор среды обитания, как геомагнитное поле аномальных характеристик (например, региона Курской магнитной аномалии – КМА, где напряженность геомагнитного поля в 4-5 раз превышает фоновые значения других регионов), обладает биотропным эффектом: влияет как на здоровый организм, так и на патологически измененный [4].

Цель: анализ состояния фагоцитарного звена иммунитета и уровня иммуноглобулинов классов М, G и секреторного иммуногло-

булина А в крови, слезной жидкости и слюне здоровых жителей региона с фоновым и повышенным уровнем напряженности геомагнитного поля.

В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев в г. Курске (регион с фоновым значением напряженности геомагнитного поля – 0,45 эрстеда) и 20 жителей г. Железнодорожска – центра КМА (напряжённость геомагнитного поля 3 эрстеда) в возрасте от 25 до 55 лет. Сравнимые группы были сопоставимы по половому и возрастному составу.

У жителей сравниваемых регионов исследовали кровь, слезную жидкость и слюну. В крови, слезной жидкости и слюне определяли уровни иммуноглобулинов М и G, а в последних двух субстратах – кроме того и концентрацию секреторного иммуноглобулина А. В крови и слюне также оценивали состояние фагоцитарного звена иммунитета. Для оценки состояния фагоцитарного звена иммунитета определяли фагоцитарную активность – процент активных фагоцитов из числа сосчитанных нейтрофилов, фагоцитарное число – среднее число частиц латекса, поглощенных одним фагоцитом; о полноценности фагоцитарного процесса судили по завершенности фагоцитоза и индексу активности фагоцитов. Индекс активности фагоцитов рассчитывался как число фагоцитированных частиц латекса, умноженное на процент фагоцитировавших клеток и разделенное на число подсчитанных клеток [9]. Функциональная активность фагоцитов оценивалась в тесте восстановления нитросинего тетразолия [8] с расчетом индекса стимуляции нейтрофилов и функционального резерва нейтрофилов. В работе использовали нитросиний тетразолий фирмы Lachema (Чехия). Уровень миелопероксидазы определялся цитохимически по методу Грехема – Кнолля [6]. Состояние кислороднезависимых бактерицидных систем оценивалось по уровню лизосомально-катионных белков при постановке лизосомально-катионного теста [7, 10]. Количественная оценка уровней IgG, IgM и sIgA проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ВЕКТОР-БЕСТ (ООО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической и средней ошибки средней. Исследование корреляционной взаимосвязи между показателями крови, слюны и слезной жидкости проводилось по Пирсону. При оценке достоверности различий сравниваемых данных за уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Оценка состояния фагоцитарной активности нейтрофилов крови людей, проживающих в регионах с различным уровнем напряженности геомагнитного поля, показала, что у жителей г. Железнодорожска ее показатели достоверно превышали данные жителей г. Курска. Что касается фагоцитарного числа, то здесь достоверных отличий в группах из сравниваемых регионов обнаружено не было. Показатели спонтанного НСТ-теста обследуемых г. Курска были достоверно ниже таковых жителей г. Железнодорожска, в то время как уровень стимулированного НСТ-теста достоверных различий не имел. Вследствие этого как индекс стимуляции нейтрофилов, так и их функциональный резерв у здоровых лиц, проживающих в условиях непрерывного воздействия геомагнитного поля аномальных характеристик, были достоверно ниже по сравнению с жителями региона с фоновыми значениями уровня геомагнитного поля. Такая же закономерность отмечена и в отношении индекса активности фагоцитов. Что касается кислороднезависимых бактерицидных систем фагоцитов, то уровень миелопероксидазы жителей г. Курска был достоверно ниже такового у жителей г. Железнодорожска, тогда как по уровню лизосомально-катионных белков достоверных различий обнаружить не удалось. При этом завершенность фагоцитоза у здоровых лиц региона КМА была достоверно ниже значений жителей региона с фоновым уровнем геомагнитного поля.

Функционально-метаболическая активность фагоцитов смешанной слюны имела свои особенности. Так, для слюны наблюдались отличия по фагоцитарной активности, функциональному резерву нейтрофилов, завершенности фагоцитоза и уровню лизосомально-катионных белков, установленные для крови жителей сравниваемых регионов. Что касается фагоцитарного числа индекса стимуляции нейтрофилов, то они были выше у здоровых людей региона КМА, в то время как показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста были выше у жителей г. Курска. По уровню миелопероксидазы и индексу активности фагоцитов различий не наблюдалось.

Уровень IgM в крови жителей г. Курска был ниже значений жителей г. Железнодорожска. Концентрация же IgG, напротив, была выше у здоровых курян. В слезной жидкости содержание IgM и IgG было достоверно выше у здоровых лиц региона КМА. Причем разница была более выражена по IgG. В слюне следовые количества IgM отмечались у здоровых жителей г. Железнодорожска, а у представителей другой группы он присутствовал в крайне низких количествах. Концентрация в слюне здоровых жителей г. Курска уровня

IgG, как и в слезной жидкости, была в 2 раза ниже, чем в группе сравнения.

Интересные данные были получены в отношении секреторного IgA. В слезной жидкости здоровых жителей г. Курска его концентрация достоверно превышала показатели жителей г. Железнодорожска, тогда как в слюне наблюдалось обратное соотношение.

Таким образом, длительное воздействие геомагнитного поля, значительно превышающего по своей напряженности фоновые значения, приводит к выраженным изменениям со стороны фагоцитарного и антительного звеньев иммунной защиты организма людей. При этом корреляция различий показателей, характеризующих функционально-метаболическую активность фагоцитов, для крови и слюны отмечена по фагоцитарной активности, функциональному резерву нейтрофилов, завершенности фагоцитоза и уровню лизосомально-катионных белков. Что касается антительного звена иммунитета, то совпадений характера различий по уровню иммуноглобулинов во всех исследованных биологических жидкостях не отмечалось. Наряду с этим у здоровых жителей г. Железнодорожска уровень IgM был достоверно выше в крови и слезной жидкости, IgG – в слезной жидкости и слюне, а sIgA – в слюне.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. – Тверь, 2001. – 176 с.
2. Бельский В.В. Особенности экологической обстановки региона Курской магнитной аномалии и их связь с повышенной заболеваемостью населения: актовая речь на заседании Ученого совета Курского гос. мед. ун-та 9 февраля 2007 г. – Курск: Изд-во КГМУ, 2007. – 22 с.
3. Бельский В.В., Попов М.П., Калущкий П.В., Киселева В.В. Биофизические и медико-биологические аспекты магнитобиологии. – Курск, 1997. – 146 с.
4. Беседин А.В., Калущкий П.В. Лабораторные показатели врожденного иммунитета крыс как маркеры воздействия электромагнитного поля и геомагнитного поля аномальных значений: Окружающая среда и здоровье: Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов, 2-я: Материалы. – Рязань, 2007. – С. 9-11.
5. Валлизер О.Х. Антропогенные катастрофы: неизбежные следствия эволюции и культурного развития человечества? // Вестн. РАН. – 2002. – Т. 72, № 10. – С. 919-921.
6. Нарциссов Р.П. Цитохимические исследования лейкоцитов // Лаб. дело. – 1964. – № 3. – С. 150-151.

7. Пигаревский В.Е., Мазинг Ю.А. К методике применения лизосомально-катионного теста в лабораторной диагностической практике // Лаб. дело. – 1981. – № 10. – С. 579-582.

8. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинтетазы / Методич. рекомендации. – Казань, 1979. – 14 с.

9. Теплова С.Н. Оценка факторов неспецифической защиты организма от инфекции в клинической практике: методич. рекомендации. – Челябинск, 1978. – 57 с.

10. Шубич М.Г. Выявление катионных белков в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // Цитология. – 1974. – № 10. – С. 1321-1322.

Нероев В.В., Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Кондратьева Ю.П., Андрюшин А.Е.

Содержание цитокинов в субретинальной жидкости у больных с первичной регматогенной отслойкой сетчатки при различных исходах хирургического лечения

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава» РФ, г. Москва

В настоящее время накоплены убедительные данные о том, что при прогрессировании пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) и развитии рецидивов отслойки сетчатки у больных, успешно прооперированных по поводу регматогенных отслоек сетчатки (РОС), важную роль играют нарушения цитокинового статуса, особенно локального, определяемого при тестировании слезной и, при возможности, субретинальной жидкости [1-3]. Однако исследования, посвященные влиянию цитокинов на состояние парного, неоперированного глаза, в частности при наличии периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД), практически не проводились.

Цель: мультиплексное исследование цитокинов в субретинальной жидкости, полученной во время операции по поводу РОС, и ретроспективный анализ зависимости исходов хирургического лече-

ния, включая прогрессирование ПВХРД на парном глазу, от особенностей локального цитокинового статуса.

Материал и методы. Наблюдались 15 пациентов (12 женщин и 3 мужчины) с РОС на одном глазу и ПВХРД на парном глазу. Возраст больных – от 21 до 65 лет. У всех пациентов выявлена миопическая рефракция: слабой степени – у 2, средней – у 5, высокой – у 8. Всем больным проводились однотипные операции – эписклеральное пломбирование силиконовой губкой с выпуском субретинальной жидкости (СРЖ). Срок наблюдения больных в динамике – от 1 месяца до 1 года.

Ретроспективно в зависимости от исхода операции и течения послеоперационного периода пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу вошли 11 человек с благоприятным течением послеоперационного периода в глазу с РОС и стабильным состоянием сетчатки парного глаза, без признаков прогрессирования ПВХРД. У большинства из этих больных (9 человек) через несколько дней после операции по поводу РОС была проведена локальная лазерная коагуляция (ЛК) решетчатой дистрофии на парном глазу; у 2 человек потребности в проведении ЛК на парном глазу с ПВХРД не было.

Во 2-ю группу вошли 4 пациента с неблагоприятными исходами операции. Из них у 3 чел. имело место неполное прилегание сетчатки в глазу, прооперированном по поводу РОС; при этом состояние парного глаза после локальной ЛК, проведенной по поводу ПВХРД, оставалось стабильным. У 1 пациентки сетчатка не прилегала, в связи с этим интравитреально был введен перфтордекалин с последующей витрэктомией и эндотампонадой силиконовым маслом. Через 2 месяца после операции у этой больной отмечалось прогрессирование патологического процесса в парном глазу: появление новых зон решетчатой дистрофии на периферии сетчатки.

Исследование цитокинов в пробах СРЖ, полученной во время операции по поводу РОС (n = 15), проводилось на проточном цитометре (BDFACSCantoII) в программе BD FACSDiva с помощью наборов CBA (BDBiosciences, США); обработка данных – в программе FCAP Array (SoftFlow, США). В каждой пробе СРЖ определяли одновременно 16 цитокинов (мультиплексный анализ), способных проявлять различные биологические эффекты: интерлейкины (IL1 β , 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 17, 18), факторы некроза опухоли (TNF- α , TNF- β), интерфероны (IFN- α , IFN- γ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1).

Результаты и обсуждение. Мультиплексный анализ цитокинов в СРЖ показал, что в подавляющем большинстве исследованных

проб обнаруживались IL 8 (100%), IFN- γ (93,3%), IL 6 (86,7%) и TGF- β 1(80,0%); в 66,6% выявлялся VEGF-A, почти в половине случаев – IL 2 и IFN α (по 46,6%) и у трети больных – IL18 (33,3%). Лишь в отдельных случаях в СРЖ удавалось обнаружить TNF- α (20,0%) и IL1 β (13,3%), и практически никогда – IL4, 5, 10, 12, 17 и TNF- β . Это позволяет говорить о преобладании хемотаксических (IL 8) и регулирующих пролиферативные процессы факторов (TGF- β 1, IFN- α), а также медиаторов «иммунного» воспаления (IFN- γ) и цитокинов, в той или иной степени влияющих на развитие воспалительных, аутоиммунных и ангиогенных реакций (IL 6, IL 2, VEGF-A). Вместе с тем «ключевые» про- (TNF- α , TNF- β , IL1 β) и противовоспалительные (IL4, IL10) цитокины при этом практически отсутствовали.

Сравнительный анализ содержания цитокинов в СРЖ у больных с благоприятными (1-я группа) и неблагоприятными (2-я группа) исходами лечения не выявил достоверной разницы между группами ни по одному из исследованных цитокинов. Следует, однако, отметить, что у больных 2-й группы имела место тенденция к снижению содержания IL 2 (8,4 пкг/мл в 1 из 4 проб, тогда как в 1-й группе – 54,5%, сред. уровень 90 ± 30 пкг/мл) и TGF- β 1 (в 1-й группе: 33,3% и 988 ± 16 пкг/мл; во 2-й группе: 90,9% и 1214 ± 150 пкг/мл). Хотя эта тенденция в связи с ограниченным числом пациентов 2-й группы не была подтверждена статистически, она отражает ослабление локальной выработки одного из важнейших медиаторов иммунорегуляции (IL-2) и антипролиферативного, иммуносупрессивного фактора (TGF- β 1), что, по-видимому, могло негативно отразиться на результатах операции. На таком фоне отличительной особенностью больной с прогрессированием ПВХРД на парном глазу (при сравнении со всеми остальными пациентами) явилось явное повышение уровней IFN- γ (107 пкг/мл) и IL18 (698 пкг/мл), а также IL6 (270 пкг/мл) и IL8 (84 пкг/мл), что в целом свидетельствовало об усилении факторов иммунного воспаления и хемотаксических реакций. У остальных больных, включая пациентов с неполным прилеганием сетчатки после операции по поводу РОС, но без признаков прогрессирования ПВХРД на парном глазу, содержание в СРЖ IFN- γ колебалось в пределах от 7,4 до 55 пкг/мл, IL18 – от 15 до 320 пкг/мл, IL6 – от 4,7 до 241 пкг/мл, IL8 – от 8,7 до 64 пкг/мл.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что локальный дисбаланс цитокинов в глазу с РОС, определяемый при исследовании СРЖ, может отразиться как на исходах хирургического лечения собственно этого глаза, так и на течении патологического процесса в парном глазу с ПВХРД. В целом это

согласуется с известным феноменом содружественной иммунологической реакции, отмечавшимся при исследовании различных форм офтальмопатологии. Несмотря на ограниченное число наблюдений, наиболее неблагоприятным проявлением этого дисбаланса представляется нарушение иммунорегуляции с ослаблением иммуносупрессивных, антипролиферативных факторов и сдвигом в сторону усиления хемотаксических реакций и факторов иммунного воспаления. Практическое значение полученных данных связано с возможностью раннего прогнозирования риска прогрессирования патологического процесса на парном, неоперированном, глазу.

Литература

1. *Разик Саид.* Профилактика прогрессирования пролиферативной витреоретинопатии после операций по поводу регматогенной отслойки сетчатки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
2. *Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Разик С.* Прогнозирование рецидивов отслойки сетчатки после операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки // Офтальмология. – 2006. – Том 3, № 1. – С. 16-19.
3. *Limb G.A., Little B.C., Meager A. et al.* Cytokines in proliferative vitreoretinopathy // Eye. – 1991. – Vol. 5. – P. 686-693.

Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Танковский В.Э., Григорьев А.В., Павленко Т.А., Уракова Н.А.

Влияние лечения воспалительных окклюзий вен сетчатки на содержание активатора плазминогена урокиназного типа и плазминогена в сыворотке крови и слезной жидкости

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. На сегодняшний день основные патогенетические механизмы тромбообразования достаточно полно изучены. Нарушения в плазмо-коагуляционном звене системы гемостаза рассматриваются в качестве его ведущего механизма и оказывают влияние на динамику сосудистых окклюзий, в том числе и ретинальных.

Образование тромба приводит к ухудшению или полному блокированию кровотока. Активация фибринолиза предотвращает образование тромба и вызывает частичный или полный его лизис. Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием пламина. Этот трипсиноподобный фермент катализирует лизис фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Он образуется в результате активации его предшественника пламиногена под действием активаторов (Мюллертц, 1944, 1945; Христенсен, 1945, 1946, 1949; Аструп и Пермин, 1947, 1948; Макфарлан, 1948).

Существуют 2 пути активации пламиногена – внутренний и внешний. Ведущий внутренний механизм запускается фактором XIIa (Петрищев Н.Н., Папаян Л.П., 1999). Активация по внешнему пути осуществляется за счет тканевого активатора пламиногена (t-PA) (Rijken D.C. et al., 1979; Wiman B. et al., 1984) или активатора пламиногена урокиназного типа (u-PA) (Lijnen H.R. et al., 1986; Vassalli J.D., 1994). В норме уровень u-PA в плазме крови в несколько раз выше уровня t-PA (Панченко Е.П., 1998).

Одним из механизмов ограничения фибринолиза является угнетение активаторов t-PA и u-PA ингибитором активатора пламиногена эндотелиального типа (РАI-I) (Андреев Г.В., 1979).

Исследования фибринолитической активности в тканях глаза показали, что в них в норме содержатся активаторы и ингибиторы фибринолиза. С помощью иммуносорбентного метода t-PA и РАI-I были обнаружены в различных структурах глаза: в эпителии и эндотелии роговицы, трабекулярном аппарате, хрусталике, периферическом стекловидном теле, увеальном тракте, внутренних слоях сетчатки и в эндотелии всех сосудов (Tripathi B.J. et al., 1987, 1988; Geanon J.D. et al., 1987; Steinkamp G.W. et al., 1993; Wang G. et al., 1994; Giedroje J. et al., 1996; Kotschy M. et al., 1996). При различных патологических состояниях происходят изменения деятельности фибринолитической системы глаза (Park J.K. et al., 1986; Shuman M.A. et al., 1986; Hayashi K. et al., 1988, 1991; Berta A. et al., 1990, 1991; Luttly Y. A. et al., 1991; Siren V. et al., 1994).

При острых нарушениях кровообращения в сосудах сетчатки было установлено снижение фибринолитической активности слезной жидкости на стороне поражения (Кацнельсон Л.А. с соавт., 1986; Никольская В.В., 1987; Сомов Е.Е., Бржеский В.В., 1992; Танковский В.Э., 1996, 2000). При исследовании фибринолитической активности у больных идиопатическим ангиитом сетчатки, васкулитом диска зрительного нерва (ДЗН) и интермедиарным увеитом было выявлено

на нарушение местной фибринолитической активности при сохраненной системной (Ермакова Н.А., 2000). При окклюзиях вен сетчатки были отмечены нарушения фибринолитической активности крови (Williamson T.H. et al., 1996; Мошетова Л.К. с соавт., 2004).

Однако большинство исследований изменений фибринолитической активности при офтальмопатологии, в том числе при воспалительных окклюзиях ретинальных вен, затрагивали преимущественно t-PA и РАI-I и не касались пламиногена и u-PA.

Цель: оценить влияние лечения воспалительных окклюзий вен сетчатки на содержание активатора пламиногена урокиназного типа (u-PA) и пламиногена в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов.

Материал и методы. Обследовано 22 больных (22 глаза) воспалительными окклюзиями вен сетчатки: мужчин – 14, женщин – 8, в возрасте от 25 до 74 лет (средний возраст – 52,7 года). Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) диагностирована у 11 больных, окклюзия ветви ЦВС – у 11; ишемический тип поражения – у 14 пациентов, неишемический – у 8. Острота зрения была от правильной светопроекции до 1,0.

Применены стандартное офтальмологическое обследование, инструментальные исследования (ретинофотография, оптическая когерентная томография, флюоресцентная ангиография глазного дна), клинический и биохимический анализ крови. Определяли концентрацию в сыворотке крови и в слезной жидкости пламиногена и u-PA. Для анализа брали венозную и капиллярную кровь. Забор слезы производили с помощью капилляра. Весь материал был взят до начала курса лечения, после его прохождения и через 1-6 месяцев после него.

Определение содержания u-PA в сыворотке крови и слезной жидкости проводили иммуноферментным методом (набор «Biomedica», Австрия). Все измерения выполняли на фотометре для микропланшет («LM 01A Immunotech», Czech Republic). Уровень пламиногена определяли путем добавления стрептокиназы к исследуемым образцам, что приводило к образованию пламиноген-стрептокиназного комплекса, расщепляющего хромогенный субстрат For-Ala-Phe-Lys-pNa.Hbr (диагностический набор «Хромотек-Пламиноген», Россия).

Результаты и обсуждение. Статистически значимых различий концентрации u-PA и пламиногена в сыворотке крови и слезе в различные сроки не обнаружено ($p > 0,05$), однако выявлены следующие тенденции.

До лечения в сыворотке крови содержание u-PA преимущественно снижено (54%), а содержание плазминогена преимущественно повышено (53%) или находится в пределах границ нормы (41%). Это говорит о снижении фибринолитической активности в общем кровотоке. После проведенного лечения сохраняется системное снижение фибринолитической активности. В течение 6 месяцев после проведенного лечения в сыворотке крови содержание u-PA имеет тенденцию к повышению (38%), а содержание плазминогена имеет тенденцию к нормализации (55%), т. е. происходит повышение активности фибринолитической системы в общем кровотоке.

До лечения в слезе больного глаза содержание u-PA преимущественно снижено (42%) или находится в пределах границ нормы (29%), а содержание плазминогена преимущественно повышено (29%) или находится в пределах границ нормы (71%). Это говорит о локальном снижении фибринолитической активности. После проведенного лечения в слезе больного глаза содержание u-PA имеет тенденцию к нормализации (17%) или повышению (50%), а содержание плазминогена сохраняется преимущественно повышенным (67%) или в пределах границ нормы (33%). Это указывает на локальное усиление фибринолитической активности в ответ на проведенное лечение, т. е. в первую очередь происходит локальная активация фибринолиза, а активация в общем кровотоке – позже. В течение 6 месяцев после проведенного лечения в слезе больного глаза сохраняется локальное усиление активности фибринолитической системы.

В слезе парного глаза при воспалительных окклюзиях вен сетчатки выявляются достоверные, синхронные с больным глазом изменения фибринолитической активности ($p < 0,05$).

Учитывая, что в течение 6 месяцев после проведенного лечения отмечено усиление фибринолиза на обоих уровнях – в общем кровотоке и локально, в данные сроки дополнительное назначение фибринолитических препаратов нецелесообразно.

Следует отметить, что при воспалительных окклюзиях ветви ЦВС ишемического типа процесс развивается при нормальных значениях u-PA и плазминогена в сыворотке крови у 100%, т. е. системного нарушения фибринолиза у таких больных нет. В таком случае при наименее обширных и наименее выраженных патологических изменениях ретинальных сосудов и сетчатки фибринолитическая система должна быстрее отреагировать на лечение более скорой резорбцией ретинальных геморрагий, что и наблюда-

лось в дальнейшем. Непосредственно после проведенного лечения содержание u-PA в сыворотке крови и слезе больного глаза было повышено у 100% больных, т. е. происходило немедленное повсеместное усиление активности фибринолитической системы. Это может иметь прогностическое значение: воспалительные окклюзии ветви ЦВС ишемического типа прогностически более благоприятны в отношении быстреего восстановления зрительных функций.

Заключение. Таким образом, воспалительные окклюзии ретинальных вен развиваются на фоне сниженной активности компонентов системного и локального фибринолиза. Проведенное лечение приводит к увеличению активности фибринолиза сначала локального, а через 1-6 месяцев – и системного, поэтому дополнительного введения фибринолитиков в данные сроки не требуется. В парном глазу отмечаются изменения, аналогичные больному глазу.

Островский М.А.

Побочные продукты фотолиза родопсина – бис-ретиноиды: потенциальная опасность, источник аутофлуоресценции глазного дна, пути защиты

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва

Нарушение системы удаления из фоторецепторной мембраны полностью-транс-ретинала, высвободившегося из белковой части молекулы родопсина (опсина) на последней стадии его фотолиза, приводит в конечном счете к образованию побочных продуктов – бис-ретиноидов. Большинство из них, включая, в первую очередь, т. н. А2Е, входят в состав флуорофоров липофусциновых гранул (ЛГ), накапливающихся с возрастом и особенно при патологии в клетках ретинального пигментного эпителия (РПЭ).

Нами впервые была обнаружена способность ЛГ к образованию активных форм кислорода при действии видимого света, при этом фиолетово-синий свет был наиболее эффективен (Островский и др., 1992; Boulton et al., 1993).

Как было показано в модельных экспериментах, освещение содержащих А2Е липосом приводит к высвобождению из них в раствор фотоокисленных форм А2Е (Донцов и др., 2009). Это означает, что окисленные и водорастворимые продукты А2Е, более токсичные, чем сам А2Е, выходя из ЛГ в цитоплазму клетки РПЭ способны повредить внутриклеточные органеллы (митохондрии, ядра и другие) и инициировать апоптоз.

Мы подробно исследовали спектры флуоресценции и состав флуорофоров ЛГ, выделенных из клеток РПЭ 42 кадаверных глаз человека (Фельдман и др., 2010; Арбуханова и др., 2012). Эти глаза были получены от доноров различного возраста – от 17 до 78 лет. В ходе подробного исследования глазного дна каждого из 42 глаз в двух глазах были обнаружены явные признаки ВМД. При регистрации спектров флуоресценции суспензии клеток РПЭ каждого из 42 глаза было показано, что максимумы этих спектров в случаях РПЭ глаз без признаков патологии расположены в области 534 ± 4 нм, независимо от возраста донора. В случае двух глаз с признаками ВМД максимумы этих спектров смещаются в коротковолновую область и находятся при 498 и 509 нм.

Хроматографический (ВЭЖХ) анализ флуорофоров, экстрагированных из ЛГ, показал почти линейную зависимость – увеличение относительного содержания А2Е и продуктов его окисления деградации от возраста донора. Вместе с тем относительное содержание флуорофоров ЛГ, экстрагированных из кадаверных глаз без признаков патологии и с признаками ВМД, различалось. Можно предположить, что спектральные характеристики аутофлуоресценции глазного дна при некоторых патологических состояниях могут отличаться от нормы в тех же возрастных группах.

Меланосомы, содержащиеся, как и ЛГ, в клетках РПЭ, способны защищать их от фото- и темнового токсического действия А2Е и его окисленных форм. В отличие от ЛГ меланосомы подавляют процесс фотоокисления, в частности фотоперокисление кардиолипидных липосом (Донцов и др., 1999). Как нами недавно было показано, меланосомы, выделенные из РПЭ глаз лягушки, быка и кадаверных глаз человека, и синтетический ДОФА-меланин способны связывать как А2Е, так и его окисленные продукты. При этом антиоксидантная активность меланосом и ДОФА-меланина практически не изменяется (Сакина и др., 2013).

Помимо меланосом, защитную роль могут играть и оксикаротиноиды (лютеин, зеаксантин), несмотря на то что они локализируются

в сетчатке, а не в РПЭ. Как нами недавно было показано, повышение их содержания приводит к заметному уменьшению накопления ЛГ в клетках РПЭ (Зак и др., 2013).

Исследование побочных продуктов фотолиза родопсина – бис-ретиноидов представляется важным для понимания механизмов старения и патогенеза сетчатки и ретинального пигментного эпителия, для усовершенствования методов диагностики, в первую очередь неинвазивного метода аутофлуоресценции глазного дна, для поиска путей профилактики дегенеративных заболеваний сетчатки и для изыскания новых лекарственных средств.

**Саакян С.В.¹, Амирян А.Г.¹, Цыганков А.Ю.¹, Логинов В.И.²,
Бурденный А.М.²**

Мутации в онкогенах GNAQ и GNA11 у больных увеальной меланомой

¹ ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва;

² ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», г. Москва

Увеальная меланوما (УМ) составляет до 5–6% от всех меланом и представляет собой вторую по частоте форму меланомы [5]. В зависимости от места развития опухоли выделяют: меланому хориоидеи, цилиарного тела и радужки [1]. Заболеваемость УМ варьируется в различных регионах мира от 5,3 до 10,9 случаев на миллион населения в год [8]. Частота заболеваемости растет с возрастом и достигает максимума к 70–75 годам [8, 11]. Медиана заболеваемости УМ приходится на 55 лет. В отличие от меланомы кожи УМ чаще поражает лиц мужского пола [2]. К факторам риска развития УМ относят невусы и меланоз хориоидеи, а также серо-голубой цвет радужки, пигментный листок которой более тонкий по сравнению с коричневой радужкой и пропускает значительную часть солнечного света на глазное дно. УМ отличаются от кожных меланом по молекулярному патогенезу и сходны с меланомами скрытых от солнца частей тела: меланомами слизистых оболочек и акральной локализации.

Мутации онкогенов, типичные для кожных меланом, в увеальных меланомах встречаются значительно реже; так, мутации BRAF выявляют в 13% случаев [6]. В последнее время обнаружена мутация новых онкогенов GNAQ и GNA11 в доброкачественных новообразованиях глаза (в 6% случаев невуса Ота) и кожи (в 83% – голубого невуса) и в 46–85% увеальных меланом [7, 9, 10].

Ген GNAQ локализован на хромосоме 9q21, а его паралог ген GNA11 – 19p13.3. Они кодируют альфа-субъединицу гетеротримерного G-белка, который является ГТФ-азой. В состав G-белка входят три полипептида: альфа-цепь (GNAQ или GNA11), которая связывает и гидролизует ГТФ (гуанозин трифосфат), и комплекс бета- и гамма-цепей, который заякоривает G-белок на внутренней стороне цитоплазматической мембраны [10]. Мутантный белок теряет способность гидролизовать связанный с ним ГТФ, и запускает активацию MAPK сигнального каскада [9]. Наиболее критичной является замена глутамина в 209 положении (Q209) альфа-цепи G-белка на лейцин или пролин [4, 9].

Цель: изучение мутаций генов GNAQ и GNA11 в образцах ДНК увеальных меланом у российских больных и их связи с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

Материал и методы. Образцы тканей. В работе исследованы препараты ДНК, выделенные из увеальных меланом, полученных при энуклеации пораженного глаза у пациентов с УМ. Всего обследованы 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин, 1:1,5) в возрасте от 23 до 72 лет (медиана 52,5 лет). Высота опухоли составила от 2,6 до 13,8 мм (медиана 9,05 мм), диаметр основания опухоли от 8,2 до 21,9 мм (медиана 15,4 мм). Опухоль верифицировали гистологически в отделе патологической анатомии и гистологии. ДНК из образцов свежзамороженной опухолевой ткани выделяли методом фенол-хлороформенной экстракции. Выделенные образцы ДНК хранились при температуре -20°C .

ПДРФ-анализ. Для выявления мутации использовался метод определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ, RFLP-restriction fragment length polymorphism) [3]. Нуклеотидные последовательности праймеров приведены в табл. 1. ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 60 мМ Трис-НСl, pH 8,9, 10 мМ 2-меркаптоэтанол, 25 мМ KCl, 0,1% Тритон X-100; 0,25 мМ каждого dNTP; 1–10 нг ДНК; 25 пмоль каждого праймера; 2,0 ед. Taq-полимеразы («СибЭнзим»); MgCl₂ в концентрации 2,0 мМ. Амплификацию проводили по следующей програм-

ме: 95°C , 1 мин 30 с; 35 циклов 92°C , 15 с; 60°C , 20 с; 72°C , 15 с; 72°C , 1 мин 30 с, на амплификаторе Терцик (Россия). Далее амплифицированный фрагмент ДНК подвергали обработке соответствующей рестриктазой. Проверка полноты расщепления ДНК рестриктазами осуществлялась путем расщепления 1 мкг фага лямбда за 1 час. Для продукта амплификации использовали трехкратное количество фермента.

Статистический анализ. Для обработки полученных данных использовали пакет программ Statistica 6.0.

Результаты. По локализации выделяли опухоли цилихориоидальной области (n = 5, 16,7%), хориоидеи (n = 22, 73,3%) и иридоцилиохориоидальной области (n = 3, 10%). По гистологическому строению выделяли опухоли веретенноклеточного типа (n = 14, 46,7%), смешанноклеточного (n = 9, 30%) и эпителиоидноклеточного типа (n = 7, 23,3%).

При ПДРФ-анализе 30 препаратов УМ мутации в генах GNAQ и GNA11 были выявлены у 27 (90%) из 30 обследованных пациентов. Мутации в 5 экзоне (Q209) в гене GNAQ найдены у 5 пациентов (16,7%), а в гене GNA11 у половины обследованных пациентов (50%). В 4 экзоне (R183) в гене GNAQ у 12 обследованных пациентов найдены гомозиготные мутации (40%). В 4 экзоне (R183) гена GNA11 мутаций не найдено.

Корреляционный анализ с использованием критериев Спирмена и гамма показал статистически значимую ($p < 0,05$) корреляцию мутаций в гене GNA11(209) и пигментации опухоли. Корреляция составила 0,43. Также обращает внимание выраженная (0,56) корреляция мутации в гене GNAQ(209) и отягощенной онкологической наследственности пациентов, то есть наличия у ближайших родственников онкологической патологии.

Нами была выявлена корреляция мутаций в генах GNAQ(183) и GNA11(209) с эпibuльбарным ростом опухоли (0,51 и 0,41 соответственно), однако данная корреляция не была статистически достоверной ($p > 0,05$).

В исследовании Onken с соавт. (2008) изучали частоту мутаций в гене GNAQ при УМ. Они изучили 67 тканей от пациентов с первичной увеальной меланомой и выявили 49% частоту мутаций в гене GNAQ209. Вауер с соавт. (2009) показали 53,3% частоту мутаций в GNAQ209 на 75 первичных увеальных меланомах. В трех сопоставимых парах тканей первичной УМ и метастатических тканей были выявлены мутации в GNAQ209, что позволяет предположить

значимую роль данной мутации в прогрессировании УМ. В нашей работе в 90% образцов УМ были выявлены мутации в генах GNAQ или GNA11.

Заключение. Все приведенные данные свидетельствуют о значимости онкогенов GNAQ и GNA11 в развитии УМ. Возможность выявления мутаций в данных генах в плазме крови позволит диагностировать УМ на доклинической стадии.

Литература

1. *Возный Э.К., Белоногов А.В.* Меланома нежных локализаций // Практическая онкология. – 2001. – Т. 8, № 4. – С. 65-68.
2. *Когония Л.М., Лихванцева В.Г., Анурова О.А. и др.* Диагностика и факторы риска развития меланомы. – М.: РОССПЭН, 2009. – С. 130-135.
3. *Abdel-Rahman M.H., Cebulla C.M., Verma V. et al.* Monosomy 3 status of uveal melanoma metastases is associated with rapidly progressive tumors and short survival // *Exp. Eye Res.* – 2012. – Vol. 100. – P. 26-31.
4. *Bauer J., Kilic E., Vaarwater J. et al.* Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 101. – P. 813-815.
5. *Bedikian A.Y.* Metastatic uveal melanoma therapy: current options // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2006. – Vol. 46. – P. 151-166.
6. *Maat W., Kilic E., Luyten G.P. et al.* Pyrophosphorolysis detects B-RAF mutations in primary uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49, No. 1. – P. 23-27.
7. *Onken M.D., Worley L.A., Long M.D. et al.* Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – P. 5230-5234.
8. *Papastefanou V.P., Cohen V.L.* Uveal Melanoma // *J. Skin Cancer.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-13.
9. *Van Raamsdonk C.D., Bezrookove V., Green G. et al.* Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi // *Nature.* – 2009. – Vol. 457. – P. 599-602.
10. *Van Raamsdonk C.D., Griewank K.G., Crosby M.B.* Mutations in GNA11 in uveal melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 2191-2199.
11. *Virgili G., Gatta G., Ciccolalloetal L.* Incidence of uveal melanoma in Europe // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, No. 12. – P. 2309-2315.

Сирмайс О.С., Сорожкина Е.С., Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Слепова О.С.

Клиническая оценка нарушений субпопуляционного состава лимфоцитов крови при разных формах эндокринной офтальмопатии

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) развивается в результате сложных иммунопатогенетических механизмов, которые понятны далеко не полностью. Предполагается, что важную роль в развитии ЭОП играют антитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ). Гиперсекреция АТ к рТТГ отмечается у всех пациентов с активной ЭОП (Gerding M.N. et al., 2000; Bartalena L. et al., 2004). Известно, что основными морфологическими изменениями при ЭОП являются пролиферация фибробластов, повышенная продукция глюкозаминогликанов, обладающих высокой гидрофильностью, экспрессия рецептора ТТГ на клеточной мембране орбитальных фибробластов, пероксисом пролифератор-активирующего рецептора, а также инфильтрация мягких тканей орбиты Т- и В-лимфоцитами (Bahn R.S. 2004, 2012; Bartalena L. et al., 2004).

В доступной литературе мы не нашли данных об изучении субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных первично выявленной и рефрактерной ЭОП.

Цель: изучить нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов крови больных рефрактерной ЭОП.

Материал и методы. Обследованы 39 больных ЭОП, из которых с первично выявленной ЭОП – 21 человек и рефрактерной ЭОП – 18 человек. Диагноз рефрактерной формы ЭОП устанавливали в случае, если больной не отметил улучшения или произошло ухудшение состояния глаз и орбит после проведенной глюкокортикоидной терапии. Степень активности ЭОП определяли по клинической шкале CAS (Mourits M.P. et al., 1989). У 29 больных диагностирована активная стадия ЭОП по шкале CAS (18 больных – рефрактерная форма, 11 человек – первично выявленная активная ЭОП), в 10 случаях – неактивная первично выявленная ЭОП. По возрасту больные статистически значимо не различались (средний возраст пациентов с рефрактерной ЭОП составил $49,3 \pm 11,5$ года, с активной и

неактивной первично выявленной ЭОП – $49,3 \pm 13,66$ года, $p \geq 0,05$). Всем больным производили забор периферической крови из локтевой вены с помощью вакуумной системы «ВАКУЭТ» для определения субпопуляционного состава крови. Определение и подсчет абсолютного и процентного содержания субпопуляций клеток крови в лизированной цельной крови проводили с помощью наборов BD Multitest 6-Color TBNK (6-цветный мультиплексный анализ) на проточном цитометре. Определяли: CD45+ (лейкоциты), CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), CD3+CD4+CD8+ (недифференцированные Т-лимфоциты), CD16+CD56+ (NK-клетки), CD19+ (зрелые В-лимфоциты), а также иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+). Показатели нормы получены на основании собственных лабораторных исследований (20 здоровых доноров) и литературных данных.

Результаты. Клиническая картина ЭОП характеризовалась многообразием симптомов. При активной первично выявленной ЭОП (средний балл CAS составил $5,1 \pm 1,19$ балла) мы наблюдали отеки периорбитальных тканей, конъюнктивы, полудунной складки и гиперемии последних, неполное смыкание век, экзофтальм, а также признаки оптической нейропатии. Симптомы при неактивной первично выявленной ЭОП (средний балл CAS = $1,1 \pm 0,50$) ограничивались только пастозностью периорбитальных тканей и ретракцией верхнего века. Клиническая картина при рефрактерной форме ЭОП (средний балл CAS составил $6,3 \pm 1,3$) по сравнению с активной первично выявленной ЭОП отличалась тяжестью течения: выраженные отеки периорбитальных тканей, нарушение подвижности глаз, вплоть до полной офтальмоплегии, болезненность при движении глаз, «красный» хемоз и признаки далекозашедшей оптической нейропатии.

Результаты исследования субпопуляционного состава лимфоцитов крови показали, что сдвиги по отношению к верхней или нижней границе нормы у больных ЭОП отмечались как при исследовании абсолютного числа клеток (от 5 до 35% случаев, в зависимости от формы ЭОП и исследуемого CD-маркера), так и особенно их процентного содержания (от 10 до 60% случаев).

При рефрактерной ЭОП отмечена тенденция к повышению абсолютного числа лейкоцитов (CD45+) и общей популяции Т-клеток (CD3+). Достоверное отличие больных с рефрактерной формой ЭОП от пациентов других групп, особенно больных неактивной первично выявленной ЭОП, проявлялось в основном значительным увеличением процентного содержания Т-хелперов

(CD3+CD4+CD8-, $p = 0,04$), что определило тенденцию к повышению иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), что в целом характерно для аутоиммунной патологии.

При активной первично выявленной ЭОП, напротив, преобладали случаи снижения содержания CD45+ и CD3+ клеток без существенных изменений со стороны других клеток. При неактивной первично выявленной ЭОП сдвиги отсутствовали.

Выводы. Клиническая картина больных рефрактерной ЭОП характеризовалась более тяжелым течением. Выявленные изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов в виде повышения абсолютного числа лейкоцитов и общей популяции Т-клеток, а также значительного увеличения процентного содержания Т-хелперов ($p=0,04$) и, как следствие, иммунорегуляторного индекса у больных рефрактерной ЭОП могут свидетельствовать об использовании при лечении недостаточных доз глюкокортикоидных препаратов.

Слепова О.С.¹, Светлова Е.В.¹, Куликова И.Г.¹, Макаров П.В.¹, Ковалева Л.А.², Демкин В.В.¹

Роль инфекционного фактора в развитии системного иммунного ответа на антигены тканей глаза

¹ ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва;

² Институт молекулярной генетики РАН, г. Москва

Вопрос о роли инфекций в индукции аутоиммунных заболеваний человека привлекает внимание исследователей в течение длительного времени; чаще всего он обсуждается в аспекте ИЗСД, а также аутоиммунного тиреоидита, гломерулонефрита, миокардита [3, 4]. Значение офтальмотропных инфекций (вирус простого герпеса, туберкулез) как одной из возможных предпосылок развития органоспецифической аутоиммунной патологии при заболеваниях глаз рассматривалось нами и ранее [1], но целенаправленное изучение этого вопроса с использованием широкого арсенала современных средств диагностики не проводилось.

Цель: исследование корреляционных связей между развитием клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза и инфицированностью вирусами группы герпеса у больных с воспалительными заболеваниями и травмами глаза.

Материал и методы. Всего были обследованы 255 больных (134 женщины и 121 мужчина в возрасте от 24 до 84 лет, средний возраст 54 года) с язвами роговицы (107 чел.), послеожоговыми (49 чел.) и поствоспалительными (22 чел.) бельмами, последствиями проникающих травм глаза (77 чел.) до и/или после операции сквозной кератопластики (СКП).

Клеточный иммунный ответ на антигены тканей глаза (роговица, увеа) оценивали с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Материалом исследования служила периферическая кровь, взятая из локтевой вены в стерильные пробирки Vaschette с EDTA. Использовали авторскую модификацию РТМЛ в 96-луночных микропланшетах, в основу которой положен скрининговый тест клеточной миграции. В качестве антигенных препаратов применяли экстракты тканей роговицы и увеальной оболочки, приготовленные непосредственно в лаборатории. Реакцию оценивали по индексу миграции (ИМ) – соотношение площадей миграции лейкоцитов в опыте (реакция с антигеном) и контроле (без антигена). Исходя из ранее накопленных данных, при оценке результатов за норму принимали интервал ИМ от 0,80 до 1,20; показатели ниже 0,80 расценивали как «торможение» миграции лейкоцитов, выше 1,20 – как «стимуляцию» миграции лейкоцитов. Оба типа ответа считали положительной реакцией, отражавшей системную ауто-сенсбилизацию больного [2].

Параллельно с исследованием иммунного ответа на антигены тканей глаза в РТМЛ осуществлялась диагностика инфекций: вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). У всех пациентов в сыворотке крови (255 проб) определялись противовирусные антитела разных классов (ИФА, тест-системы «Вектор-Бест», «БИОСЕРВИС»), включая маркеры хронической инфекции (IgG – антитела к ВПГ и ЦМВ; ВЭБ-NA-IgG) и реактивации (IgM-антитела и/или IgG-антитела к ранним, неструктурным антигенам ВПГ, предранним антигенам ЦМВ; ВЭБ-ЕА-IgG, ВЭБ-VCA-IgM). У 58 пациентов серодиагностика была проведена в динамике, от 2 до 10 раз (в среднем $3,5 \pm 0,3$), при сроке наблюдения – от 10 дней до одного года.

У части больных кроме серодиагностики было проведено ПЦР-исследование на шесть вирусов группы герпеса: ВПГ 1 и 2, ВЭБ, ЦМВ, вирусы герпеса человека 6 и 7 типа (ВГЧ 6 и 7). Определение вирусной ДНК проводили методом гнездовой ПЦР NucleoSpin Blood L (Macherey-Nagel, Германия). Материалом исследования служили пробы крови (69) и /или образцы роговицы (69), полученные во время кератопластики или при взятии соскоба с язвы. У 29 чел. пробы крови и образцы роговицы для исследования с помощью ПЦР были получены одновременно.

На весь комплекс «инфекционных» тестов одновременно (серодиагностика, ПЦР – кровь и роговица) были обследованы 29 пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проведена по системе «BIOSTATD» (критерии Фишера и χ^2).

Результаты и обсуждение. По обобщенным данным серодиагностики, хроническая инфицированность вирусами группы герпеса имела место практически у всех больных (ВПГ-1,2 – 98,9% , ЦМВ – 96,4% и ВЭБ – 91,9%). При этом в 190 (74,5%) из 255 случаев были обнаружены маркеры реактивации всех или какого-либо из четырех вирусов; в 65 случаях выявлялись только IgG- антитела (инфицированность без признаков реактивации). Иммунный ответ на антигены тканей глаза в РТМЛ был обнаружен всего в 101 из 255 случаев (39, 6%). При сопоставлении результатов однократного параллельного исследования (серодиагностика и РТМЛ) существенной разницы в частоте выявления «положительной» РТМЛ у пациентов с признаками реактивации герпетической инфекции (79 из 190 случаев; 41,5%) и в отсутствии таковых (22 из 65 случаев; 33,8%) обнаружено не было. Вместе с тем результаты динамических наблюдений показали, что при длительной реактивации герпес-вирусов частота выявления ауто-сенсбилизации достоверно (более чем на 35%) возрастала: до 87,2%, по сравнению с 52,6% у больных без признаков реактивации инфекции (табл. 1).

В результате ПЦР-диагностики ДНК вирусов группы герпеса были обнаружены у 42,0% больных в крови (29 из 69 проб) и у 37,7% в роговице (26 из 69 образцов). При этом в крови чаще всего выявлялись ДНК: ВГЧ-6, а в роговице – ВЭБ. При сопоставлении результатов ПЦР-диагностики с показателями РТМЛ, существенной разницы в частоте выявления клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза у пациентов с наличием и с отсутствием ДНК вирусов группы герпеса в крови (53,8% и 58,1% соответственно) или в рого-

Таблица 1

Частота выявления сенсibilизации к антигенам тканей глаза (в РТМЛ) в зависимости от длительности обнаружения серологических маркеров реактивации вирусов группы герпеса при наблюдении больных в динамике (58 человек)

Частота выявления маркеров реактивации герпес-вирусов	Число чел., n	Сред. число исследований	Выявление сенсibilизации		
			абс.	%	
Постоянно или часто	39	3,62±0,28	34	87,2	p=0,008
Редко или не выявлены	19	3,00±0,27	10	52,6	

вице (68,9% и 65,0 соответственно) независимо друг от друга обнаружено не было. Вместе с тем анализ данных, полученных при одновременном заборе проб крови и образцов роговицы (29 чел.), показал, что при наличии вирусной ДНК в роговице (независимо от наличия или отсутствия в крови) положительная РТМЛ выявлялась заметно чаще (4 из 6 случаев; 66,7%), чем при отсутствии ДНК вируса в обеих пробах (7 из 17 случаев; 41,2%) или при выявлении ДНК только в крови (3 из 9 случаев; 33,3%). Следует отметить, что динамические исследования с помощью ПЦР не проводились, в связи с чем оценить вероятность влияния длительного присутствия ДНК-возбудителя в организме больного на развитие органоспецифической сенсibilизации не возможно.

Результаты комплексного исследования (РТМЛ; ПЦР-диагностика и серодиагностика инфекций) показали, что максимально часто иммунный ответ на антигены тканей глаза выявлялся при одновременном обнаружении ДНК герпес-вирусов в роговице и специфических антител – маркеров системной реактивации хронической инфекции – в сыворотке (при отсутствии в крови вирусной ДНК), 100% (3 из 3 случаев), по сравнению с 37,9% (11 из 29 случаев) у остальных пациентов.

Заключение. Таким образом, обобщение данных, полученных у больных с травмами и воспалительными заболеваниями глаз, позволяет исключить роль хронической инфицированности как таковой или кратковременной системной реактивации вирусов группы герпеса в развитии иммунного ответа на антигены роговицы и увеальной оболочки. Присутствие вирусной ДНК в крови, без обнаружения признаков реактивации инфекции, также не является фактором, повышающим риск органоспецифической аутоиммунизации. В этом аспекте патогенетически (и прогностически) неблагоприятным показателем является только длительно некупирующаяся (субклиническая или клинически явная) системная герпетическая инфекция, особенно при наличии ДНК вируса в структурах глаза (в частности – в роговице).

Исходя из полученных данных, мы полагаем, что своевременное целенаправленная профилактика обострений хронических инфекций, прежде всего офтальмотропных, может иметь важное значение не только как средство этиотропной терапии, но и для предупреждения риска развития аутоиммунных реакции, которые, как известно, являются одним из наиболее серьезных отягощающих факторов при самых разных формах офтальмопатологии.

Литература

1. Слепова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеального тракта: Дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1991.
2. Куликова И.Г., Слепова О.С., Илуридзе С.Л. Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз // РОЖ. – 2013. – № 1. – С. 69-72
3. Гончарова О.А. Латентная вирусная инфекция и аутоиммунный тиреоидит // Международный эндокринологический журнал. – 2008. – № 4(16).
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 1999. – С. 213-218.

Слепова О.С.¹, Морозова Н.С.², Ловпаче Д.Н.¹, Фролов М.А.²

Апоптоз как фактор патогенеза глаукоматозной оптической нейропатии. Обоснование нейропротекции

¹ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ России,
г. Москва;

²Кафедра глазных болезней медицинского факультета РУДН,
г. Москва

В последние годы внимание исследователей, занимающихся проблемой глаукоматозной оптической нейропатии (ГОН), привлекают процессы апоптоза (запрограммированной гибели клеток), которые могут быть обусловлены как закономерными инволюционными изменениями в организме, так и явиться следствием неблагоприятных внешних или внутренних воздействий. Известно, что в процессе апоптоза участвует целый комплекс про- и антиапоптогенных факторов. Запуск апоптоза опосредуется специфическими взаимодействиями по типу рецептор – лиганд. Ключевым индуктором является Fas-лиганд (FasL) – мембранный белок, принадлежит к семейству фактора некроза опухоли и имеется на поверхности многих клеток, в том числе в тканях глаза. Его растворимая форма (sFasL) в естественных условиях образуется при ферментативном расщеплении с участием металлопротеиназы и стимулирует апоптоз в клетках, несущих специфические рецепторы, в частности Apo-1/Fas (Fas-рецептор). Повышенные уровни sFasL в сыворотке обнаружены при ряде тяжелых соматических заболеваний; в крови здоровых доноров он не выявляется.

Apo-1/Fas – один из мембранных клеточных рецепторов, ответственных за контролируемый тканевой гомеостаз и иммунный ответ. Существует также не имеющая трансмембранного участка, растворимая форма Apo-1, которая присутствует в крови и других биологических жидкостях. Эта секреторная форма (sApo-1/Fas) может защищать клетки от FasL-индуцированного апоптоза. Нарушение физиологического равновесия между Apo-1/Fas и его лигандом FasL обуславливает участие данной системы, обладающей мощным апоптогенным потенциалом, в развитии многих патологических состояний. Поэтому эти маркеры Fas-апоптоза принято рассматривать в связи друг с другом.

Важным антиапоптотическим фактором является мембраносвязанный белок Bcl-2. Ген Bcl-2 выполняет функцию негативного регулятора апоптоза. Установлено, что уменьшение концентрации Bcl-2 приводит к апоптотической гибели клеток, тогда как его сверхэкспрессия защищает клетки от смерти. Работы, посвященные определению Bcl-2 в СК и СЖ (растворимая форма) в условиях патологии или нормы практически отсутствуют.

В офтальмологии эти факторы изучались в основном с помощью иммуногистохимии при изменениях донорской роговицы (Стадников А.А., 2011), при амаврозе Лебера – в эксперименте (Cottet S., 2008), у больных с увеитами (Дроздова Е.А., 2006), при энуклеации глаз у пациентов с увеальной меланомой (Лихванцева В.Г., 2001), травмами (Reszec J., 2005); в аспекте глаукомы – в основном в эксперименте (Grieb P., 1999; Coassin M., 2008; Barnett E.M., 2009; Doh S.H., 2010) и лишь в единичных работах – в условиях клиники *in situ* при терминальной ПОУГ (Reszec J., 2005).

Разработка данного направления в проблеме ПОУГ имеет не только научное, но и практическое значение для обоснования нейропротекции. Поскольку апоптоз представляет собой фазный процесс и, следовательно, имеет обратимые этапы, в литературе рассматриваются подходы к фармакологическому вмешательству в его регуляцию. Определенные перспективы связываются с препаратами, влияющими на метаболические звенья, в которых формируется переход к апоптозу, и обладающими нейропротекторными свойствами. В этом аспекте особый интерес представляет цитиколин (Ceraxon®, «Nycomed», Австрия), который активизирует биосинтез структурных фосфолипидов мембран нейронов, увеличивает синтез фосфадилхолина и улучшает мозговой метаболизм. В экспериментах на животных препарат уменьшал апоптоз и увеличивал регенерацию нейронов (Han Y.S., 2005). Единичные публикации свидетельствуют о повышении зрительных функций у принимавших цитиколин больных ПОУГ (Golubnitschaja-Labudova O., 2000; Rejdak R. et al. 2003). Однако вопрос о механизмах терапевтического действия этого нейропротектора, в том числе и о его возможном влиянии на процесс апоптоза при ПОУГ, остается во многих аспектах открытым. Доказательная база эффективности цитиколина при лечении ГОН, основанная на комплексных клинико-лабораторных исследованиях, отсутствует.

Цель: 1) оценить патогенетическое значение факторов Fas-апоптоза (sFasL, sApo-1/Fas) и белка Bcl-2 по результатам исследова-

ния их растворимых форм в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) у больных с разными стадиями ПОУГ; 2) оценить связь между улучшением клинико-функциональных показателей и изменением маркеров апоптоза (на местном и системном уровнях) в условиях лечения больных ПОУГ цитиколином.

Материал и методы. У 28 больных ПОУГ (I стадия – 10 глаз, II и III – по 9 глаз, IV – 6 глаз; подозрение на глаукому – 6 глаз) до и после курса лечения цитиколином (парентерально, 500 мг/сутки, 10 дней) определяли уровни sApo-1/Fas, sFasL, Bcl-2 (ИФА, «Bender MedSystems») в СЖ (100) и СК (56). Контроль: СК (10) и СЖ (20) здоровых людей.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы «BIOSTATD» (t-критерий Стьюдента, критерий Фишера и ?2).

Результаты. Установлено, что начальные стадии ПОУГ характеризовались активизацией системы sApo-1-Fas/sFasL, играющей ключевую роль в запуске апоптоза. При этом проявлялось «противоборство» индукторного (FasL) и рецепторного (Apo-1-Fas) факторов, что было наиболее заметно на местном уровне (СЖ). Прогрессирование заболевания и переход в терминальную стадию ассоциировались с явным уменьшением содержания обоих факторов в СЖ и тенденцией к возвратному восстановлению – в СК. Надо полагать, что это отражало «истощение» Fas-опосредованного звена апоптоза и переход в следующую фазу апоптотического процесса, связанную с другими его маркерами.

Исследование антиапоптозного фактора Bcl-2 показало, что уже на I стадии ПОУГ проявлялась тенденция к уменьшению его содержания в СК и в СЖ (по сравнению с контролем и/или подозрением на глаукому). После локального (СЖ), по-видимому, защитного всплеска уровня Bcl-2 на II стадии отмечалось падение его в обеих тест-пробах. Переход в терминальную стадию ассоциировался с явным сочетанным (местным и системным) дефицитом этого фактора (табл. 1).

Существенные различия, выявленные при исследовании факторов Fas-апоптоза и Bcl-2 у больных с разными стадиями ПОУГ, были расценены нами как свидетельство их участия в патогенезе глаукоматозного процесса. Это подтвердили и данные, полученные при сопоставлении маркеров апоптоза (особенно локальных) с клинико-функциональными признаками ГОН. Установлено, что показатели увеличения количества скотом, ослабления светочувствительности сетчатки (высокий индекс MD, низкий индекс MS) и уме-

Таблица 1

Маркёры апоптоза у больных с разными стадиями ПОУГ

Стадия ПОУГ	Число проб	sApo-1/Fas(пг/мл)		sFasL(пг/мл)		Bcl-2(Ед/мл)	
		СЖ	СК	СЖ	СК	СЖ	СК
Подозрение	6/2	1062±576 ¹	74±5	60±10	<10 ³	4,9±2,1 ⁵	6,9±1,3 ⁸
I	8/4	1081±287 ¹	178±9	40±4	32±22	2,0±1,1	4,9±4,6 ⁹
II	18/6	702±350 ²	211±78	74±17	75±15 ^{3,4}	7,3±1,8 ⁶	5,9±0,9 ¹⁰
III	18/10	486±156	154±33	61±15	35±16	3,5±1,5 ⁷	отр.
IV	6/6	161±92 ^{1,2}	201±39	40±6	14±4 ⁴	отр	отр.
контроль	20/10	497±157	212±45	75±5	<10	0,1±0,02	7,0±2,11

Примечание: достоверные отличия: для sApo-1/Fas:

- 1 – (подозрение на глаукому + I ст.) – IV ст. (p = 0,046);
- 2 – II ст. – IV ст. (p = 0,000); для sFasL: 3 – подозрение на глаукому – II ст. (p = 0,036); 4 – II ст. – IV ст. (p = 0,047); для Bcl-2: по отношению к IV ст.: 5 – p = 0,004; 6 – p = 0,003; 7 – p = 0,002); 8 – p = 0,000; 9 – p = 0,026; 10 – p = 0,000.

ньшения толщины слоя нервных волокон (низкий RNFL) ассоциировались с отсутствием Bcl-2 в СЖ, а также в СК, минимальными уровнями sFas/Apo-1 (< 100-300 пг/мл) и максимальными sFasL (> 100 пг/мл) в СЖ. В целом это позволило разработать критерии прогнозирования течения глаукоматозного процесса с учетом стадии заболевания на момент обследования. Наиболее информативными показателями прогрессирования ГОН, по нашим данным, являются отсутствие Bcl-2 в СЖ и СК и падение уровня sApo-1/Fas в СЖ в динамике.

Изучение медикаментозного воздействия на процесс апоптоза показало, что применение цитиколина у большинства больных приводило к значительному подъему уровней Bcl-2 в СК и, что особен-

но важно, в СЖ. Почти в половине случаев наблюдалось увеличение содержания в СЖ sApo-1/Fas (в основном при исходно низких и умеренных уровнях) и параллельное падение sFasL (очевидно, вследствие взаимодействия между этими факторами). При максимальных исходных уровнях Bcl-2 и sApo-1/Fas отмечались случаи их снижения после применения препарата. В целом это указывало на иммунокорректирующий эффект цитиколина и важность учета фоновых маркеров апоптоза при назначении лечения.

Установлено, что прогностически благоприятные иммунологические сдвиги коррелируют с улучшением клинико-функциональных параметров, подтверждая вклад иммунокоррекции в механизм терапевтического действия цитиколина. Наиболее явно это проявилось при сопоставлении локальных маркеров апоптоза с показателями периметрии (достоверное снижение индекса MD). Характерно, что эффект препарата проявлялся как на начальных стадиях заболевания, так и при развитой ПОУГ (хотя и в меньшей степени), что подтверждает мнение о перспективности его применения у больных с ГОН. Вместе с тем полученные данные позволяют заключить, что для усиления и закрепления результатов лечения целесообразно проводить повторные курсы цитиколина с индивидуальным подбором доз препарата и учётом иммунологического фона.

Выводы

1. Обнаруживаемые в СЖ и СК человека растворимые формы Bcl-2, Apo-1/Fas, FasL могут служить индикаторами развития апоптотического процесса на местном (глаз) и системном (кровь) уровнях.

2. Статистически подтвержденные изменения маркеров апоптоза (особенно явные при исследовании СЖ) в зависимости от стадии ПОУГ и выраженности клинико-функциональных признаков ГОН свидетельствуют об участии исследованных факторов в патогенезе заболевания и информативности иммунологического прогнозирования.

3. Эффективность применения цитиколина для лечения и профилактики прогрессирования ГОН зависит от стадии заболевания, исходных показателей апоптоза и их динамики на фоне терапии.

Сорожкина Е.С., Сирмайс О.В., Слепова О.С., Саакян С.В., Пантелева О.Г.

Локальный цитокиновый статус при различных формах эндокринной офтальмопатии

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП), или тиреоидассоциированная орбитопатия, в большинстве случаев является проявлением системного аутоиммунного процесса, известного как болезнь Грейвса (БГ). Клиника ЭОП в большей степени ассоциирована с гипертиреозом, однако случаи возникновения заболевания при гипотиреозе и эутиреозе также описаны.

Говоря о причинах БГ, рассматривают первичную продукцию аутоантител к рецептору тиретропного гормона (рТТГ), концентрация которых коррелирует с тяжестью ЭОП. Однако принимая во внимание возможность возникновения ЭОП независимо от БГ, невозможно утверждать, что эти антитела являются главной причиной офтальмопатии. Молекулярная основа заболевания гораздо сложнее и сочетает факторы окружающей среды и генетические факторы. Центральное место в патогенезе аутоиммунного нарушения, результатом которого является экспрессия аутоантигенов в мягких тканях орбиты, вероятно, принадлежит нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, возникшим под действием пусковых механизмов, возможно, вирусной или бактериальной инфекции, токсинов, курения, радиации, стресса у генетически предрасположенных и/или гормонально нестабильных лиц [7, 8].

Продуцируемые воспалительными клетками и орбитальными фибробластами цитокины играют одну из ключевых ролей в манифестации клинических проявлений БГ. Считается, что цитокины провоцируют и локализуют воспалительный ответ в орбите посредством повышения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II, молекул адгезии, CD40 (член суперсемейства рецепторов ФНО-?), простагландинов и белков теплового шока, стимулируют пролиферацию ретробульбарных фибробластов и выработку ими коллагена и гидрофильных гликозаминогликанов (ГАГ) [5, 6].

Локальные цитокиновые реакции в настоящее время изучаются все более и более активно при различных формах офтальмопатологии [1, 3, 4]. Регуляторная роль цитокинов в развитии иммунного ответа в ряде случаев может быть нарушена, что вызывает избыточное повреждение тканей. Функциональные нарушения цитокиновой сети имеют как эндогенный (аутоиммунитет), так и экзогенный (вирусы, бактерии) характер [1]. Углубление знаний иммунопатогенеза ЭОП, в частности в отношении активности тех или иных клеточных субпопуляций и каскадов цитокиновых взаимодействий, уже сегодня позволяет использовать новые подходы в лечении, специфически воздействующие на В- и Т-лимфоциты, цитокины и другие сигнальные посредники [7]. Вместе с тем особенности иммунологических сдвигов, происходящих на уровне глаза, в частности цитокиновых, изучены недостаточно.

Важную роль в гомеостазе глазной поверхности играет функциональный слезный комплекс (ФСК), представляющий собой сложную сеть нейрорефлекторных взаимодействий между тканями глазной поверхности и главной слезной железой (СЖ). Основной функцией комплекса является продукция слезной жидкости и обеспечение стабильной слезной пленки, необходимой для комфорта и сохранности глазной поверхности. Однако продуцируемая ФСК слезная жидкость, будучи биохимически максимально приближенной к глазу, является той биологической средой, которая наиболее полно отражает характер метаболических процессов глазного яблока и орбиты, является универсальным индикатором этих процессов как в норме, так и при патологии. Исследования состава этой доступной биологической жидкости могут быть количественными и качественными. В настоящее время СЖ является признанным тест-объектом в офтальмологической практике [2, 8]. Наиболее информативными в отношении диагностики патологических процессов являются качественные анализы, и лидирующие позиции в этом отношении занимает проточная цитометрия, как один из наиболее высокоточных и комплексных методов оценки.

Цель: изучить характер нарушений локального цитокинового статуса у больных с различными формами эндокринной офтальмопатии на основе мультиплексного анализа слезной жидкости.

Материал и методы. Иммунологические исследования были проведены у 45 пациентов (72 глаза) с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) различной степени тяжести, до начала лечения в Институте. Пациенты были разделены на три группы: рефрактерные (33 глаза), активные (20 глаз) и неактивные (19 глаз). Группу рефрак-

терных больных составили пациенты, проходившие курсы лечения ранее, но сохраняющие признаки активности заболевания. К активной группе отнесены больные, ранее не получавшие лечения, с признаками активности болезни. Неактивная группа включила больных ЭОП в стадии ремиссии.

Материалом для исследований служила слезная жидкость (СЖ; 72 пробы) больных и практически здоровых доноров (контроль – 5 проб СЖ). Все исследования проводились на проточном цитофлюориметре (BD FACSCanto II); с помощью мультиплексного анализа определяли концентрации в СЖ 15 цитокинов. С этой целью использовали наборы CBA (Th1/Th2 Cytokines Multiplex Kit, BD Biosciences, США). Обработка полученных данных проводилась в программе FCAP Array (SoftFlow, США).

В спектр изучавшихся цитокинов входили иммуномедиаторы различного биологического действия: интерлейкины (IL1 β , 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 17, 18), факторы некроза опухоли (TNF- α , TNF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A); интерфероны (IFN- α , IFN- γ). Выбор тестов был обусловлен теоретическими представлениями о возможной роли вышеназванных цитокинов в развитии аутоиммунной патологии (к числу которой относится ЭОП) за счет реализации разнообразных биологических эффектов.

Статистическая обработка проводилась в программе BIOSTATD (критерии Стьюдента, χ^2 и Фишера).

Результаты. Мультиплексный анализ цитокинов в нормальной СЖ показал наличие всего спектра изучавшихся цитокинов во всех исследованных пробах. Согласно современным представлениям все эти иммуномедиаторы обеспечивают локальную регуляцию воспалительных и других иммунологических реакций.

Для больных с ЭОП было характерно значительное, по сравнению со здоровыми людьми, снижение содержания большинства исследованных цитокинов, что можно расценить как свидетельство нарушения местного иммунитета при ЭОП. Особенностью рефрактерной ЭОП, в сравнении с активной и особенно неактивной формами заболевания, явились более глубокие проявления «цитокинового дефицита» – уменьшение содержания 12 из 15 исследованных цитокинов (достоверное для 7 цитокинов), при сравнении с нормой, включая дефицит IL1 – ключевого медиатора, инициирующего запуск каскада цитокиновых реакций, в том числе защитных.

Вместе с тем только при рефрактерной форме ЭОП, наряду с характерным дефицитом большинства цитокинов, наблюдались и

случаи гиперсекреции некоторых из них (медиаторы воспаления – IL6, IL8, IFN- α), в основном – при наиболее тяжелой степени заболевания. В целом это свидетельствует об усугублении локального цитокинового дисбаланса и, по-видимому, отражает неоднородность группы рефракторной ЭОП. Именно различия в формировании иммунологических механизмов аутоиммунного процесса могут лежать в основе феномена рефрактерности к лечению у одних больных и иметь эффективный отклик от лечения у других [8].

В группе активных больных обнаружены в общем аналогичные нарушения локального цитокинового статуса. Отличие от рефракторной ЭОП проявлялось сохранением близкого к норме содержания IFN- α и IFN- γ , а также отсутствием разброса уровней IL6 и IL8, вследствие чего дефицит их в СЖ был подтвержден статистически. Т. е. прослеживалась тенденция к усугублению дисбаланса цитокинов, регулирующих воспаление.

В неактивной группе, представленной пациентами с легкой степенью тяжести заболевания, признаки нарушения локального цитокинового статуса были выражены значительно меньше, чем в рефракторной и активной группах. У этих больных даже отмечалась тенденция к повышению содержания в СЖ IL10 (противовоспалительного, защитного фактора).

Выводы. Полученные результаты исследования СЖ у больных ЭОП выявили общую тенденцию снижения уровней большинства изучавшихся цитокинов по сравнению с контролем, что мы расценили как свидетельство дефекта локальной иммунорегуляции. На данный момент не представляется возможным определение конкретных прогностических маркеров ЭОП, однако дальнейшие исследования этих групп больных после проведенного в Институте лечения могут помочь определить, профиль каких цитокинов действительно способствует более длительному аутоиммунному воспалению тканей орбиты.

Литература

1. Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А. и др. Локальный цитокиновый статус при хронических формах аденовирусной инфекции глаз // Вестник РАЕН. – 2012. – Т. 1. – С. 61-67.
2. Мошетова Л.К., Волков О.А. Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике // Русский медицинский журнал. http://www.rmj.ru/articles_5020.htm
3. Никитин Н.А., Кузбеков Ш.Р. Роль TGF β ? в офтальмологии // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 3-9.

4. Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения // РОЖ. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 36-41.

5. Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. The effects of tumour necrosis factor- α and interleukin1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 55. – P. 395-403.

6. De Bellis A., Di Martino S., Fiordelisi F. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease patients followed up for development of ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, No. 4. – P. 1222-1225.

7. Shivani Gupta, Douglas R. The pathophysiology of thyroid eye disease (ted): implications for immunotherapy // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 22, No. 5. – P. 385-390.

8. Stern M.E., Schaumburg C.S., Dana R. et al. Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation Mucosal // Immunol. – 2010. – Vol. 3, No. 5. – P. 425-442.

Столяренко Г.Е.¹, Колчин А.А.¹, Диденко Л.В.²,
Боровая Т.Г.², Шевлягина Н.В.²

Ультраструктура внутренней пограничной мембраны сетчатки

¹«Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза», г. Москва;

²«НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», РАМН, г. Москва

Внутренняя пограничная мембрана (ВПМ) сетчатки образует самый внутренний слой сетчатки и располагается на границе со стекловидным телом. Она является единственной истинной мембраной сетчатки. В образовании ВПМ участвует как сетчатка, так и стекловидное тело. Состоит мембрана из четырех элементов: 1) коллагеновые волокна; 2) протеогликаны (главным образом, гиалуроновая кислота) стекловидного тела; 3) базальная мембрана; 4) плазматическая мембрана мюллеровских клеток (КМ), возможно, и других глиальных клеток сетчатки.

Исследования прошлых лет показали, что ВПМ изменяется в зависимости от топографии глаза. На периферии (в области базиса и экватора) фибриллы стекловидного тела вплетаются в ВПМ, расположение двух структур перпендикулярно относительно друг друга. В цитоплазматической мембране КМ определяются многочисленные полудесмосомы – адгезивные контакты.

Для области заднего полюса характерна гладкость витреальной поверхности, на которой отсутствует связь с фибриллярным остовом стекловидного тела. Гладкостью объясняется легкость развития отслойки заднегалиоидной мембраны (ЗГМ) стекловидного тела от ВПМ. Адгезивные контакты – полудесмосомы в цитоплазматической мембране КМ не определяются.

Толщина ВПМ нарастает от области базиса СТ (0,05 мкм) к области заднего полюса, достигая максимальной толщины в области параfoвеа (2,5 мкм). Начиная от области foвеа, вновь уменьшается и в центре foвеолы имеет толщину 0,02 мкм. По краю ДЗН – 0,045 мкм.

Изменения витреоретинального интерфейса сопровождаются следующими заболеваниями: идиопатический макулярный разрыв, формирование эпиретинальной мембраны (идиопатической или на фоне диабетической ретинопатии, посттромботической ретинопатии, пролиферативной витреоретинной ретинопатии). Большинство исследователей включают их в состав витреомакулярного тракционного синдрома и сходятся во мнении, что основным пусковым фактором развития этих состояний является частичная или полная отслойка ЗГМ стекловидного тела. Дальнейшее развитие патологического процесса является основным предметом для споров и противоречий мнений ученых.

На сегодняшний день существуют две основные теории прогрессирования вышеуказанных состояний. Одни ученые полагают, что главным клеточным субстратом, обладающим способностью к пролиферации и контракции, являются глиальные клетки сетчатки, которые через микропоры проникают на витреальную поверхность ВПМ. Другие, не пренебрегая тем фактом, что глиальные клетки сетчатки изменяют свою активность в ответ на развитие патологического состояния, считают, что происходит пролиферация, метаплазия и контракция клеток стекловидного тела, оставшихся на витреальной поверхности ВПМ после частичной или полной отслойки ЗГМ стекловидного тела.

Лечение данных состояний предполагает удаление ЗГМ стекловидного тела и эпиретинальных структур. Дополнительным и

обязательным этапом операции на сегодняшний день является пилинг (от англ. peeling – отслаивание) ВПМ сетчатки. Это доказано большим числом работ, отдаленные результаты которых говорят о высоком проценте рецидивов в глазах пациентов, у которых пилинг ВПМ не проводился. Изучение особенностей ультраструктуры мембраны сетчатки, которая играет не последнюю роль в развитии вышеуказанных патологий, должно помочь в понимании их механизмов развития и совершенствовании тактики лечения.

Цель: исследование особенностей ультраструктуры ВПМ сетчатки с помощью современных технологий микроскопии.

Материал и методы. Исследованы 12 пациентов, которые разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 7 человек с диагнозом: ламеллярный макулярный разрыв. Во 2 группу вошли 5 человек с диагнозом: идиопатическая эпиретинальная мембрана (в англоязычной литературе – эпиретинальная мембрана, макулярная складчатость).

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: определение остроты зрения, внутриглазного давления, биомикроскопия переднего отрезка, осмотр глазного дна методом непрямой офтальмоскопии с помощью линз фирмы Volk (США). Для уточнения диагноза была проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) на приборе RTVue 100 (США).

После проведения исследований пациенты были прооперированы с помощью аппарата фирмы D.O.R.C. (Голландия) стандартной трехпортовой системой в формате 25 G через плоскую часть ресничного тела. После индуцирования отслойки ЗГМ и удаления центральных отделов стекловидного тела в область витреоретинального интерфейса вводилось 0,2 мл Membrane blue (D.O.R.C., Голландия). После непродолжительной экспозиции раствор вымывался из витреальной полости. Окрашенные фрагменты эпиретинальных структур и/или ВПМ удалялись эндовитреальным пинцетом (D.O.R.C., Голландия). В случаях удаления только эпиретинальных структур производилось дополнительное окрашивание ВПМ в макулярной области с ее последующим пилингом. Все мембраны, удаленные в ходе хирургии, были помещены в фиксирующий раствор Ито-Карновски. В течение ближайших нескольких часов образцы расправлялись под контролем микроскопа (МБ-10, Россия) с помощью эндовитреального пинцета 25 G и иглы 30 G.

Все образцы были исследованы методом сканирующей электронной микроскопии прибором Quanta 3D. Затем образцы подвер-

гались центрифугированию, осадок фиксировался для приготовления ультратонких срезов для проведения трансмиссионной электронной микроскопии.

Результаты и обсуждение. На основе проведенных клиническо-функциональных исследований пациенты были разделены на 2 группы. Анализ ультраструктурных особенностей представленных мембран показал схожие, практически идентичные изменения в данных двух группах пациентов.

Во всех образцах на электроннограммах выявлялась губчатая мембранная трехмерная структура с гладкой поверхностью, имеющей многочисленные поры. В ее составе обнаружены КМ, волокнистые астроциты, фибробластоподобные клетки, разные виды коллагена и ламинина, а также аморфный матрикс из гликозаминогликанов. КМ и астроциты имели много отростков разных размеров. Поры на поверхности трехмерной структуры, по нашему мнению, являются местами входа и выхода более мелких отростков КМ. Это подтверждает тот факт, что при изучении мест отрыва ВПМ, возникающих вследствие ее пилинга, во всех образцах располагались отростки КМ и астроцитов.

По данным анализа химических элементов (дополнительная опция прибора Quanta 3D), в составе тяжелой трехмерной сети повышено содержание углерода, азота и кислорода, что говорит об органическом происхождении данных структур и позволяет отнести их к разным видам коллагена и гликозаминогликанам.

Известно, что КМ могут синтезировать разные типы коллагена и другие белки типа ламинина. Кроме того, данные клетки в стрессовых ситуациях способны трансформироваться в более активные продуценты коллагена и белки внеклеточного матрикса – фибробластоподобные клетки.

Один из способов синтеза белков имел место в 9 представленных образцах. В них выявлялся процесс отшнуровки различных фибриллярных белков от отростков КМ.

При анализе витреальной поверхности ВПМ в Quante во всех образцах присутствовали фибробласты и фибробластоподобные клетки (возможно, гиалоциты). По контуру цитоплазмы данных клеток можно предполагать о формировании трехмерной структуры, хорошо визуализирующейся на обратной (ретиальной) поверхности ВПМ.

В 4 образцах были обнаружены полигональные клетки, выпускающие длинные отростки по направлению к коллагеновым тя-

жам. То есть данные клетки передвигаются в места будущего синтеза и с большой долей вероятности обладают способностью к контракции.

В 3 образцах выявлялись тонкие волокна (коллаген), которые собирались в более крупные пучки. Коллагеновые волокна располагались в разных направлениях вместе с отростками КМ.

Таким образом, КМ при формировании данной патологии способны очень активно синтезировать разные типы коллагенов. Коллаген и гликозаминогликаны матрикса откладываются между отростками КМ, и чем продолжительнее синтез (дольше длительность заболевания), тем в более тесный контакт отростки КМ, а также клеток волокнистой астроглии приходят с синтезируемым ими же матриксом (коллагеном и аморфным веществом). Отростки этих клеток многочисленны, идут в разных направлениях и синтезируют разные виды коллагена, ламинин и фибробластоподобные клетки, что на электроннограммах отражается в виде трехмерной структуры, что соответствует по нашему мнению ВПМ сетчатки.

Заключение. Ни в одном из образцов не были обнаружены фоторецепторы или другие нейрональные клетки сетчатки. Анализируя полученные данные, мы можем говорить о несомненном изменении структуры ВПМ при патологиях витреоретинального интерфейса. Происходит ее значительное увеличение, при прогрессировании процесса – формирование дополнительных слоев за счет гиперсекреции отростков КМ, синтеза различных белков и клеток.

Принимая во внимание тот факт, что частичная или полная отслойка ЗГМ стекловидного тела от витреальной поверхности ВПМ сетчатки может быть провоцирующим фактором при развитии патологии в макулярной области, мы, однако, придерживаемся мнения, что главным клеточным субстратом при данных состояниях являются не клетки стекловидного тела, а глиальные клетки сетчатки. Последние способны к пролиферации, синтезу белков и клеток, которые обладают, возможно, и способностью к контракции. Эти процессы являются основными при развитии патологических состояний витреоретинального интерфейса. При дальнейшем прогрессировании заболевания клетки стекловидного тела (фибробласты, гиалоциты) вносят вклад в поддержание данного состояния, но не определяют его.

Одинаковые изменения, полученные при анализе различных клинических состояний, говорят об общих механизмах развития последних и возможной стадийности этих процессов.

К.С. Тришкин

Цитологическое исследование глаз с первичным птеригиумом

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Птеригиум является распространенным заболеванием в регионах с жарким и сухим климатом. Различают стационарную и прогрессирующую формы птеригиума. При прогрессирующей форме птеригиум гиперемирован, утолщен, мясист, с многочисленными расширенными сосудами. При стационарной же форме – напротив: крыловидная плева бледная, тонкая, мало васкуляризованная [1]. Несмотря на многовековую историю лечения птеригиума, до настоящего времени этиопатогенез заболевания остается неясным. По данным литературы, значительную роль в патогенезе птеригиума играет синдром «сухого глаза», связанный с уменьшением числа слизиобразующих бокаловидных клеток в ткани конъюнктивы [6–8]. Одним из самых информативных методов диагностики синдрома «сухого глаза» является цитологический метод, а именно – импрессионная цитология конъюнктивы [3, 5].

Цель: исследование цитологической картины конъюнктивы в глазах с первичным птеригиумом с возможным выявлением цитологических признаков синдрома «сухого глаза» и других особенностей строения поверхности крыловидной плевы.

Материал и методы. Обследованы 68 глаз 53 пациентов с первичным расположенным с назальной стороны птеригиумом. У 15 обследованных крыловидная плева отмечалась на обоих глазах, соответственно поражение одного глаза имело место у 38 человек. Возраст пациентов колебался в пределах от 43 до 84 лет и в среднем составлял 63,9 года.

Кроме общепринятого офтальмологического обследования, проводилась биомикроскопия с фоторегистрацией на фотоцелевой лампе Haag-Streit BP900 (Швейцария) и цитологическое исследование конъюнктивы глаз с птеригиумом.

Исследование клеточного состава слизи проводилось с помощью импрессионной цитологии. Суть данной методики заключается в микроскопическом исследовании пласта поверхностных конъюнктивальных клеток, который задерживается на фильтровальной бумаге Millipore (США) при ее аппликации на слизистую

[4, 8]. Для исследования были определены два участка глазной поверхности: область тела птеригиума и темпоральная, свободная от птеригиума, область бульбарной конъюнктивы в 3–4 мм от лимба.

Техника получения микропрепарата следующая. После предварительной инстилляционной анестезии под биомикроскопическим контролем фрагмент фильтровальной бумаги прямоугольной формы размером 4?5 мм с помощью пинцета прикладывали к слизистой. Затем проводили компрессию всей поверхности фильтра сомкнутыми браншами пинцета для обеспечения плотного контакта с конъюнктивой. После этого бумагу помещали на предметное стекло поверхностью с адгезированными клетками кверху. Выполняли фиксацию микропрепарата, проводили окраску с использованием реактива Шиффа (ШИК-реакция) по известной методике [2]. При проведении микроскопического анализа отпечатка пользовались предложенной S.C.G. Tseng (1985) классификацией чешуйчатой метаплазии, отмечаемой в конъюнктивальном эпителии при разнообразных клинических разновидностях синдрома «сухого глаза». Стадии определялись согласно следующим цитологическим особенностям: ядерно-цитоплазменное отношение (N/C), содержание бокаловидных клеток, метахромные изменения цвета цитоплазмы и появление кератинизации эпителиоцитов. Так, нормальный конъюнктивальный эпителий (стадия 0) характеризуется умеренным числом бокаловидных клеток, рассеянных среди однородных эпителиальных клеток, отношение N/C в которых составляет 1:1. В стадии 1 отмечается начальная потеря бокаловидных клеток без кератинизации: уменьшение содержания бокаловидных клеток, умеренное увеличение размеров эпителиальных клеток, отношение N/C колеблется от 1:2 до 1:3. Для стадии 2 характерна полная утрата бокаловидных клеток без кератинизации: бокаловидные клетки не обнаруживаются, все эпителиальные клетки умеренно увеличены, плоские, отношение N/C составляет 1:4. В последующих стадиях (с 3 по 5) появляется кератинизация, происходит дальнейшее увеличение ядерно-цитоплазменного отношения эпителиоцитов, происходят метахромные изменения цитоплазмы, отмечается кариопикноз. Эти изменения указывают на увеличение числа слоев эпителия и, как следствие, – на патологическое преобразование неороговевающего секреторного эпителия в несекреторный ороговевающий (кератинизированный) эпителий.

Результаты и обсуждение. При биомикроскопическом исследовании устанавливалась степень птеригиума: 1 степень отмечалась в 31 глазу, 2 степень – в 15 глазах, 3 степень – в 22 глазах. В 33 глазах имели место биомикроскопические признаки прогрессирующего птери-

гиума, такие как видимая зона субэпителиального роста, «мясистое» возвышающееся над роговицей тело и большая, зачастую зазубренной формы, бессосудистая головка птеригиума. В остальных 35 глазах, вне зависимости от степени продвижения головки на роговицу, ткань птеригиума была тонкой, почти прозрачной, существенно не возвышалась над поверхностью роговицы, бессосудистая часть головки была слабо выражена, субэпителиальное помутнение впереди головки не отмечалось. Таким образом, на основании данных биомикроскопии, были сформированы две группы глаз: 1-я – с прогрессирующей формой первичного птеригиума и 2-я – со стационарной его формой.

Для определения наличия цитологических признаков чешуйчатой метаплазии, указывающей на синдром «сухого глаза», в каждой группе был обследован темпоральный, не затронутый тканью птеригиума, отдел бульбарной конъюнктивы.

В 1-й группе глаз с биомикроскопически прогрессирующим птеригиумом нормальная цитологическая картина (стадия 0 по Tseng) этого отдела отмечалась лишь в 1 (3,0%) глазу. В 15 (45,5%) глазах отмечалась стадия 1 чешуйчатой метаплазии, в 17 (51,5%) глазах – стадия 2 чешуйчатой метаплазии.

Во 2-й группе глаз с биомикроскопически стационарным птеригиумом существенных отличий цитологической картины темпорального отдела конъюнктивы по сравнению с 1-й группой нами получено не было. Нормальная цитологическая картина (стадия 0) отмечалась в 2 (5,7%) глазах, стадия 1 чешуйчатой метаплазии имела место в 16 (45,7%) глазах, стадия 2 – в 17 (48,6%) глазах.

Результаты цитологического исследования свободной от птеригиума темпоральной зоны бульбарной конъюнктивы указывают на наличие признаков синдрома «сухого глаза» в глазах с первичным птеригиумом. Это свидетельствует о значительной роли синдрома «сухого глаза» в патогенезе первичного птеригиума.

При цитологическом исследовании конъюнктивы в области тела птеригиума были получены следующие данные.

В 1-й группе глаз нормальной цитологической картины конъюнктивы выявлено не было. Стадия 1 чешуйчатой метаплазии выявлялась в 23 (69,7%) глазах, стадия 2 – в 10 (30,3%) глазах. На фоне изменений эпителиоцитов, характерных для чешуйчатой метаплазии, в 11 (33,3%) глазах отмечалось резкое увеличение числа бокаловидных клеток (до 50-60% от всех клеток отпечатка) в зоне тела птеригиума.

Во 2-й группе глаз с биомикроскопически стационарным птеригиумом нормальной цитологической картины в области его тела

также отмечено не было. Стадия 1 чешуйчатой метаплазии определялась в 22 (62,9%) глазах, стадия 2 – в 13 (37,1%) глазах. Описанное в 1-й группе резкое увеличение числа бокаловидных клеток отмечалось во 2-й группе лишь в 1 (2,9%) глазу.

Чешуйчатая метаплазия конъюнктивы предполагает уменьшение числа бокаловидных клеток на фоне патологического изменения эпителиоцитов. На поверхности конъюнктивы в области тела птеригиума обнаружилось парадоксальное сосуществование изменений эпителиоцитов, характерных для чешуйчатой метаплазии, и гиперплазии бокаловидных клеток, на что указывали и другие авторы [4]. Чешуйчатая метаплазия конъюнктивального эпителия выявлялась в нашем исследовании как при клинически стационарной, так и при прогрессирующей формах птеригиума. Также было установлено, что основное цитологическое отличие (статистически значимое) двух клинических форм первичного птеригиума заключалось в большей частоте встречаемости гиперплазии бокаловидных клеток на поверхности прогрессирующего птеригиума по сравнению со стационарной формой ($p < 0,01$). Эти изменения мы связываем с тем, что конъюнктив прогрессивного, резко выступающего над роговицей птеригиума при мигательных движениях постоянно травмируется веками, что приводит к ее слизистой дистрофии.

Выводы

В глазах с первичным птеригиумом имеют место цитологические признаки синдрома сухого глаза.

При прогрессирующей форме на поверхности конъюнктивы тела птеригиума чаще выявляются скопления бокаловидных клеток, по сравнению со стационарной формой.

Литература

1. *Архангельский П.Ф., Богославский А.И., Колен А.А. и др.* Много-томное руководство по глазным болезням. М.: МЕДГИЗ, 1960. – Т. 2, Кн. 1. – 726 с.
2. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. – С. 264-265.
3. *Петраевский А.В., Тришкин К.С.* Сравнительная характеристика современных методов диагностики синдрома «сухого глаза». Научно-практ. конф. офтальмологов Южного Федерального округа: Сб. тез. – Астрахань, 2012. – С. 163-168.
4. *Chan C.M., Liu Y.P., Tan D.T.* Ocular surface changes in pterygium // *Cornea*. – 2002. – Vol. 21. – P. 38-42.

5. Gillan W.D.H. Conjunctival impression cytology: a review // S. Afr. Optom. – 2008. – Vol. 67, No. 3. – P. 136-141.
6. Ishioka M., Shimmura S., Yagi Y. et al. Pterygium and dry eye // Ophthalmologica. – 2001. – Vol. 215. – P. 209-211.
7. Mithal S.R., Sood A.K. Pterygium and dry eye – a clinical correlation // Indian J. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 39. – P. 15-16.
8. Tseng S.C.G. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology // Ophthalmology. – 1985. – Vol. 92, No. 6. – P. 728-733.

Тронов В.А.¹, Виноградова Ю.В.², Ляхова К.Н.², Некрасова Е.И.³, Островский М.А.³

Повреждение и функциональное восстановление сетчатки у мышей после воздействия генотоксическими агентами

¹Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, г. Москва;

²Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна;

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва

Введение. Работа посвящена исследованию восстановления сетчатки после генотоксического воздействия (гамма-излучение, облучение протонами и метилнитрозомочевина, МНМ). Эти агенты неизбежны в естественных условиях, а также связаны с профессиональной и техногенной деятельностью человека. В частности, с противоопухолевой терапией, в ходе которой накапливаемые дозы воздействия часто вызывают нежелательные когнитивные и зрительные расстройства [1]. МНМ вызывает апоптотическую гибель фоторецепторов в сетчатке у животных, что дает в руки удобную и простую модель дегенерации сетчатки в процессе старения и при пигментном ретините: в отличие от возрастной или патологической дегенерации, МНМ-индуцированная дегенерация протекает за считанные дни [2]. Это позволяет проводить скрининг терапевтических средств, а также изучать регенеративные потенции сетчатки: в процессе именно острого развития дегенерации в сетчатке удастся проследить участие в ней мюллеровских глиальных клеток.

Работа включала: 1) характеристику действия генотоксикантов на структурную целостность и функциональную активность сетчатки; 2) оценку структурного и функционального восстановления сетчатки у мышей после генотоксического стресса; 3) характеристику ответа на генотоксическое воздействие глиальных клеток Мюллера, играющих важную роль в регенерации сетчатки.

Материал и методы. Исследования проводились на половозрелых мышах линии СВА×С57Bl (?), в возрасте 2,5 месяцев. Животные содержались в стандартных лабораторных условиях.

Использовались следующие методы: морфология и морфометрия сетчатки для регистрации ее дегенерации; метод ДНК-комет для оценки геноповреждения и репарации ДНК; вестерн-блоттинг – оценка экспрессии проапоптотических белков P53 и ATM; иммуногистохимия для идентификации мюллеровских клеток и TUNEL-детекция апоптоза; иммуноцитохимия для внутриклеточной экспрессии апоптотической активированной капазы 3; электроретинограмма (ЭРГ) для оценки функциональной активности сетчатки *in vivo*.

Результаты. 1. ДНК в сетчатке интактных мышей содержит аномально высокий уровень повреждений. Сетчатка устойчива к генотоксическим агентам и продуцируемым ими повреждениям ДНК: хотя все индуцированные повреждения в ДНК репарируются, предсуществующие дефекты сохраняются.

2. Генострессорные белки P53 и ATM в ответ на облучение активируют репарацию, но не апоптоз – свидетельство того, что устойчивость сетчатки к генотоксикантам ассоциирована с частичным подавлением сигналинга от повреждения к апоптозу и с высоким генотоксическим порогом у сетчатки. ЭРГ также не изменяется при облучении головы животных до 14 Гр. Заметное снижение функциональной активности сетчатки наблюдается только после доз ≥ 25 Гр. При таких дозах облучения наблюдалась массовая гибель фоторецепторов в сетчатке.

3. МНМ также имеет генотоксический порог при действии на сетчатку. Доза ниже пороговой (35 мг/кг) не вызывает гибели клеток и повреждений сетчатки как ткани. Хотя при этом снижается функциональная активность сетчатки (амплитуды а- и b-волн электроретинограммы, ЭРГ), это снижение обратимо и со временем ЭРГ восстанавливается до нормы. Доза МНМ выше пороговой (> 50 мг/кг) вызывает гибель фоторецепторов по механизму апоптоза, структурные изменения ткани и необратимую утрату электрофизиологической активности (ЭРГ).

4. Сетчатка способна адаптироваться к генотоксиканту: предварительное воздействие МНМ в нетоксической дозе повышало структурную и функциональную (ЭРГ) устойчивость сетчатки к последующему действию высокой дозы агента. В основе наблюдаемой адаптации лежит подавление эффекторной каспазы 3 и апоптоза под действием адаптирующего воздействия. В то же время клетки Мюллера не обнаружили достоверного адаптивного ответа на действие МНМ на сетчатку.

Заключение. В токсикологии такой адаптивный ответ получил название «нейрогормезис» [3]. Он был описан в отношении действия радиации на глаз экспериментальных животных [4, 5]. У человека к подобному явлению можно отнести эпидемиологические данные о снижении частоты заболевания глаукомой в популяции людей, переживших атомную бомбардировку в Японии [6, 7]. Механизм нейрогормезиса в ответ на генотоксическое химическое [8] или радиационное воздействие неизвестен. Не исключено, что какую-то роль в этом могут играть образующиеся в сетчатке эндогенные протекторы, повышающие ее устойчивость к окислительному и генотоксическому стрессам [9]. Возможно также, что в адаптивном ответе сетчатки на генотоксический стресс могут принимать участие её глиальные мюллеровские клетки, чутко реагирующие на различные деструктивные изменения [10]. Полученные данные отражают, на наш взгляд, потенциальную способность сетчатки к восстановлению, которая может быть использована в терапевтических целях.

Литература

1. *Dropcho E.J.* Neurotoxicity of radiation therapy // *Neurol Clin.* – 2010. – Vol. 28, No. 1. – P. 217-234.
2. *Tsubura A., Lai Y.C., Miki H. et al.* Review: Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials // *In Vivo.* – 2011. – Vol. 25, No. 1. – P. 11-22.
3. *Luckey T.D.* Radiation hormesis: the good, the bad, and the ugly // *Dose Response.* – 2006. – Vol. 4, No. 3. – P. 169-190.
4. *Otani A., Kojima H., Guo C. et al.* Low-dose-rate, low-dose irradiation. Delays neurodegeneration in a model of retinitis pigmentosa // *Am. J. Pathology.* – 2012. – Vol. 180, No. 1. – P. 328-336.
5. *Anderson M.G., Libby R.T., Gould D.B. et al.* High-dose radiation with bone marrow transfer prevents neurodegeneration in an inherited glaucoma // *PNAS.* – 2005. – Vol. 102, No. 12. – P. 4566-4571.

6. *Miyachi Y., Kasai H., Ohyama H., Yamada T.* Changes of aggressive behavior and brain serotonin turnover after very low-dose X-irradiation of mice // *Neurosci Lett.* – 1994. – Vol. 175. – P. 92-94.

7. *Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al.* Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors. 1958-1998 // *Rad. Res.* – 2004. – Vol. 161, No. 6. – P. 622-632.

8. *Mattson M.P., Son T.G.* Viewpoint: mechanisms of action and therapeutic potential of neurohormetic phytochemicals // *Dose Response.* – 2007. – Vol. 5, No. 3. – P. 174-186.

9. *Li F., Cao W., Anderson R.E.* Protection of photoreceptor cells in adult rats from light-induced degeneration by adaptation to bright cyclic light // *Exp. Eye Res.* – 2001. – Vol. 73. – P. 569-577.

10. *Chollangi S., Wang J., Martin A. et al.* Preconditioning-induced protection from oxidative injury is mediated by leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) and its ligands in the retina // *Neurobiol. Dis.* – 2009. – Vol. 34, No. 3. – P. 535-544.

Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В., Бейшенова Г.А., Давыдова Н.Г.

Роль изменений биохимических показателей во влаге передней камеры глаза в патогенезе увеита у кроликов (экспериментальное исследование)

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

В настоящее время проблема лечения увеитов является одной из важнейших в офтальмологии во всем мире. Пациенты с увеитами и их осложнениями составляют от 5 до 18% больных глазных стационаров. При тяжелых формах заболевания слепота на оба глаза развивается в 10-15%, а инвалидность по зрению составляет около 30% [5].

При увеите, воспалении сосудистой оболочки глаза, происходят патофизиологические процессы, характерные для любого воспаления, а именно: повышение проницаемости сосудов, развитие оки-

слительного стресса, активация протеолитических ферментов, усиление клеточной инфильтрации и т.д. Полиэтиологичность увеитов и сложность их этиопатогенеза существенно затрудняют выбор правильной тактики лечения. Изучение биохимических процессов, происходящих в водянистой влаге глаза, может дать новую информацию для более точного и детального понимания патогенеза увеитов.

Цель: изучить изменение биохимических показателей во влаге передней камеры (ВПК) при экспериментальном увеите у кроликов.

Материал и методы. Работа выполнена на 19 кроликах (38 глаз) породы шиншилла массой 2,0-2,5 кг. Использовала адаптированная и усовершенствованная модель экспериментального увеита у кроликов [7, 8]. Кроликам двукратно вводили нормальную лошадиную сыворотку: 5 мл подкожно и на 10 день после подкожной инъекции – интравитреально разрешающую дозу 0,07 мл. Для контроля действия внешних факторов на биохимические показатели была взята влага передней камеры у 3 здоровых животных (6 глаз). Клиническую оценку течения воспалительного процесса в глазах проводили ежедневно путем биомикроскопии. На 4 и 7 сутки у кроликов под местной анестезией через парацентез отбирали 0,15 мл ВПК, в которой путем микроскопии подсчитывали количество лейкоцитов (среднее число в п/зр из 5 полей), влагу центрифугировали и супернатант использовали для биохимических исследований. Концентрацию белка определяли по методу Лоури [10]. Антиокислительную активность в отношении гидроксильных радикалов (АОА-ОН⁻) и супероксид-анион радикала (АОА-О₂⁻) определяли по параметрам кинетики хемилюминесценции в модельной системе гемоглобин-Н₂О₂-люминол [2]. Кинетику хемилюминесценции регистрировали на хемилюминометре Биотокс-7 (НПО «Энергия»). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по автоокислению кверцетина [6]. Определение активности α₂-макроглобулина (α₂-МГ) во влаге передней камеры проводили спектрофотометрически со специфическим субстратом п-бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилид (БАПНА) [12]. Суммарное содержание продуктов обмена монооксида азота (NO) – нитратов и нитритов – определяли фотометрически по интенсивности окраски проб при 540 нм в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса (Sigma-Aldrich, Германия) [9]. Величину оптической плотности образцов измеряли на микропланшетном фотометре Synergy MX (Bio-Tek, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов программ Excel и Statistica.

Результаты и обсуждение. У кроликов развивалась клиническая картина переднего увеита. Внешние признаки воспаления (отек век, гиперемия конъюнктивы, гнойное отделяемое) были наиболее выраженными на 2 сутки после интравитреального введения. К 7 суткам внешние признаки воспаления были менее выражены. Отек роговицы достиг наибольшей интенсивности к 3 суткам с его последующим снижением на 7 сутки. В единичных случаях отмечались хлопьеобразные преципитаты на эндотелии роговицы. Со стороны радужки наблюдался выраженный отек стромы, сглаженность рисунка, расширение, извитость и полнокровность собственных сосудов. Данные изменения продолжали нарастать на протяжении всего периода наблюдения. Наблюдали массивные хлопья фибрина в передней камере. Наибольшее количество сгустков фибрина отмечалось на 3 сутки, к 7 суткам происходила их частичная резорбция. Начиная с 5 суток, в единичных случаях обнаруживалась гифема. Формировались задние круговые синехии, зрачок не реагировал на свет и часто имел неправильную форму. На поверхности передней капсулы хрусталика обнаруживались крупные или мелкие преципитаты, сгустки фибрина. Хрусталик становился диффузно мутным. Начиная с 4 суток, в роговице со стороны лимба был отмечен рост новообразованных сосудов, длина которых к 7 суткам в среднем достигала 3 мм. На поздних сроках наблюдения (6-7 сутки) пальпаторно определялось повышение внутриглазного давления.

В нашем эксперименте к 4 суткам концентрация белка в ВПК значительно превысила норму (в 42,5 раз). К 7 суткам концентрация белка в ВПК снизилась, однако по-прежнему находилась на достаточно высоком уровне (превышала норму в 8,7 раз). Резкое возрастание концентрации белка в водянистой влаге в острый период увеита вызвано повышенной проницаемостью сосудов и выходом компонентов плазмы, в том числе фибриногена, и большого количества функциональных белков-ферментов.

Нами выявлены значительные изменения со стороны антиокислительной активности ВПК. АОА-ОН⁻ на 4сутки был ниже нормы в 5,1 раз, на 7 сутки – в 6,3 раз. Это свидетельствует о развитии окислительного стресса. Показано, что у детей с увеитом изменяется антиокислительная активность как сыворотки крови, так и слезной жидкости соответственно фазе заболевания: снижается в

период обострения, повышается в фазу ремиссии [4]. Уровень АОА-О₂⁻ на 4 сутки в 6,6 раз выше нормы, а на 7 сутки снижается, но остается выше нормы в 1,5 раза. В нашем эксперименте мы отметили, что при увеите на 4 сутки в ВПК в 1,6 раза возрастает активность СОД. СОД может поступать в ВПК из плазмы крови, а также клеток воспалительного инфильтрата (лейкоцитов), содержание которых в ВПК возрастает. По нашим данным, лейкоциты в водянистой влаге в норме практически не обнаруживаются (не более 1 в п/зр), в острую фазу увеита (4 сутки) происходит значительное увеличение количества лейкоцитов (в 24,6 раза), к 7 суткам их количество снижается и превышает норму в 7,2 раза. Возрастание активности СОД обуславливает увеличение в водянистой влаге общей антиокислительной активности по отношению к супероксиданиону.

Нами отмечено, что при увеите уровень 2-МГ в ВПК выше нормы в среднем в 2,4 раза на 4 сутки и в 1,9 раза – на 7 сутки. Любой воспалительный процесс сопровождается активацией протеолитических ферментов, основными функциями которых являются борьба с инфекционными агентами, удаление поврежденных тканевых элементов и репарация тканей. Активность протеаз находится под контролем эндогенных ингибиторов, одним из важнейших представителей которых является α₂МГ. Повышение концентрации α₂МГ сдерживает чрезмерное повышение активности протеаз и предотвращает разрушение нативных белков [3]. Известно, что α₂МГ находится в тесной связи со многими факторами иммунной системы и выполняет двоякую функцию в реализации иммунного ответа: с одной стороны, он является белком-переносчиком, образуя комплексы с антителами и цитокинами, с другой стороны, является супрессивным медиатором иммунной системы.

Увеит вызывает увеличение концентрации продуктов метаболизма NO (нитратов и нитритов) в ВПК на 4 сутки воспалительного процесса в 2,1 раза. По мере стихания воспаления их концентрация снижается и на 7 сутки достигает уровня нормы. Оксид азота обладает широким спектром биологического действия. При увеличении его концентрации происходит расширение сосудов, что способствует выходу биологически активных веществ из плазмы крови в ткани. Установлен факт генерации нитритов и нитратов из эндогенных источников и резкое усиление этого процесса при воспалении [11]. Оксид азота в этом случае оказывает мощное противомикробное действие. При этом основные цитотоксические эффекты при во-

спалении обусловлены действием сильнейшего окислителя пероксинитрита, образующегося в результате реакции оксида азота с супероксид-анион радикалом (O₂⁻) [1].

Заключение. Таким образом, при увеите во влаге передней камеры происходит резкое возрастание концентрации белка, увеличение количества лейкоцитов, значительное падение антиокислительной активности в отношении гидроксильных радикалов, что свидетельствует о развитии окислительного стресса, в то же время повышается антиокислительная активность в отношении супероксид-анион радикала, вызванная возрастанием активности СОД, увеличение концентрации метаболитов NO (нитратов и нитритов) и возрастание уровня ингибитора протеаз α₂-макроглобулина.

Литература

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 867-869.
2. Гулидова О.В., Любицкий О.Б., Клебанов Г.И., Чеснокова Н.Б. Изменение антиокислительной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз // Бюлл. exper. биол. и медицины. – 1999. – Т. 128, № 11. – С. 571-574.
3. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор – α₂-макроглобулин // Клин. лабораторная диагностика – 2004. – № 11. – С. 18-22.
4. Катаргина Л.А., Сидорова Т.В., Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П. // Вестн. офтальмологии. – 2003. – № 2. – С. 20-21.
5. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э., 1998; Денисова Е.В., 1999; Катаргина Л.А., Архипова А.В., 2004; Либман Е.С., 2004.
6. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супреоксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
7. Нероев В.В., Давыдова Г.А., Перова Т.С. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 598-600.
8. Baldwin H.A., Borgmann A.R. An improved immunogenic uveitis test in rabbits for evaluation of anti-inflammatory compounds // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1970. – Vol. 133. – P. 1326-1330.
9. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluid // Ann. Biochem. – 1982. – Vol. 126. – P. 131-138.

10. Lowry O., Rozebrough N., Farr A., Randell R. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.

11. Myers P.R., Minor R.L., Guerra R. // Nature. – 1990. – Vol. 345. – P. 161-163.

12. Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П. Исследование суммарной активности трипсиноподобных протеиназ и антипротеолитической активности в слезной жидкости при воспалительных заболеваниях глаз для выбора рациональной терапии / Метод. рекомендации. – М., 1995.

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ
В ДИАГНОСТИКЕ,
МЕДИКАМЕНТОЗНОМ
И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ**

Аббасова И.Ш.

**Оценка роли применения «enterosystem 18r»
в микробиологической диагностике
воспалительных заболеваний переднего
отрезка глаза**

Национальный центр офтальмологии им. акад. З.А. Алиевой, г. Баку

Как свидетельствуют последние литературные данные, распространенность различных клинических форм инфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза (ВЗПОГ) непрерывно возрастает (Южаков А.М., Гундорова Р.А., 2007). Микробиологические исследования занимают важное место в общем комплексе клиничко-лабораторных исследований, применяемых в лечебно-профилактических учреждениях для профилактики, диагностики и лечения различных гнойно-воспалительных заболеваний. Современная клиническая медицина предъявляет к микробиологическим исследованиям возрастающие требования по увеличению объема, повышению качества исследований, разработке и внедрению новых более совершенных методов. Это связано как с новыми научными достижениями в области эпидемиологии и бактерио-

логии, так и с увеличением гнойно-воспалительных заболеваний, ростом госпитальных инфекций (Биргер М.О., 1982). Этиологическая структура возбудителей инфекционных процессов в последнее десятилетие изменилась: значительно увеличился удельный вес заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами (около 200 видов условно-патогенных микроорганизмов). Возрастает роль неспорообразующих анаэробов и некоторых других видов микроорганизмов, значение которых в инфекционной патологии ранее было неизвестно. Принадлежность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний к условно-патогенным и сапрофитам существенно изменяет проведение и оценку микробиологических исследований и требует новых методических подходов (Алешуикина А.В., 2003).

Цель: оценка роли применения «Enterosystem-18R» в микробиологической диагностике ВЗПОГ.

Материал и методы. Микробиологические исследования проводились на базе лабораторно-диагностического отделения Национального центра офтальмологии им. акад. З. Алиевой с 19 марта по 16 декабря 2012 г. Были обследованы 137 пациентов с диагнозом: хронический блефароконъюнктивит. Материалом исследования служили мазки и соскобы с конъюнктивальной полости для определения видовой и типовой принадлежности возбудителей бактериальных инфекций переднего отдела глаза, а также определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Надежным методом точного определения видовой и типовой принадлежности возбудителей бактериальных инфекций является бактериологическое исследование, которое включает бактериоскопическое исследование материала от больного, выделение искомого возбудителя в чистой культуре, идентификацию выделенной культуры (изучение морфологии, культуральных, биохимических свойств). Забор биоматериала для бактериологического исследования из конъюнктивальной полости проводится с помощью стерильного аппликатора.

В качестве простой жидкой питательной среды применяются 1% сахарной бульон и твердые питательные среды (Мюллер-Хинтон, ЖСА, кровяной агар, Сабуро, Эндо). Пробирки и чашки выдерживаются в термостате при температуре 37°C в течение 2 суток. Посевы ежедневно просматриваются. В случае обнаружения в них роста бактерий производятся мазки на предметных стеклах и окрашиваются по Грамму. При микроскопии и обнаружении грамотрицательных палочек для выделения чистой культуры использовали среды Эндо и Клигlera. У 29 пациентов были выявлены бактерии из се-

мейства Enterobacteriaceae рода Enterobacter. При отборе подозрительных колоний визуальная дифференциация на среде Эндо и Клигlera затруднительна, так как главные ориентиры (лактозонегативность и малые размеры) присущи многим другим грамотрицательным бактериям. Для более точной характеристики возбудителя инфекции необходимо определение его биохимической активности, в частности ферментных свойств. Для этого мы применили тест-систему «Enterosystem-18R», -CODE-book, Data chart, для грамотрицательных – оксидаза отрицательных бактерий («Liofilchem», Италия).

Методика исследования. Стерильным аппликатором берут хорошо изолированную колонию из выделенной культуры (со среды Эндо), подвесив колонию в физиологическом растворе 0,9%, перемешивают. В каждый источник системы с помощью пипетки (Pasteur) переносят пять капель (0,2 мл) бактериальной взвеси, затем покрывают источники ZDS(2), ODS(3), ADS(4), UR(7) и H₂S(8) двумя каплями вазелинового масла. Закрывают систему подходящей крышкой и инкубируют при 37°C в течение 8-12-24 часов. Добавляют дополнительные реагенты в источники VP(10) по 2 кап. «Alfa Naphtol» и по 1 кап. – NaOH. Через 15-20 мин наблюдают результаты «pozitiv» – розовый цвет, «negativ» – желтый. В IND(11) лунку добавляем по 2-3 кап. «kovac s» – через 2 мин «pozitiv» – красный, «negativ» – желтый. Проверяют биохимические реакции и записывают результаты на специальной форме. Суммируют значения, полученные в каждой группе реакций, получают числовой код. Видовая принадлежность идентифицируется числовым кодом, полученным из хроматических ячеек различных биохимических тестов.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований был идентифицирован вид Enterobacter cloacae, обладающий различной активностью в отношении гомологичных штаммов. Семейство Enterobacteriaceae включает 14 родов: E. aerogenes, E. amnigenus (2 биогруппы), E. asburiae, E. horimaechei, E. intermediis, E. nimipressuralis, E. sakazakii, E. cloacae, E. olislovens, E. gergoviae и E. cancerogenus. Типовой вид – Enterobacter cloacae. Широко распространены в природе, бактерии выделяют из воды, сточных вод, с растений, из фекалий животных и человека. В последние годы проведенные исследования генома энтеробактерий показали, что значительная часть различных штаммов ими не является. Вопрос о патогенности энтеробактерий для человека длительное время оставался открытым, но в 70-80 гг. установлено, что бактерии редко вызывают самостоятельные инфекции, но часто поражают пациентов в стационарах, особенно получающих антибиотики широкого спектра

действия. В медицинских учреждениях возбудитель может распространяться через руки персонала. В настоящее время энтеробактерии вызывают до 10–15% всех госпитальных инфекций. Несколько реже микроорганизмы инфицируют ожоговые и хирургические раны, а также вызывают поражения мочеполовой и дыхательной системы. *E. sakazakii* вызывают менингиты и абсцессы ЦНС у новорожденных. Достаточно часто контаминируют различные растворы для внутривенных введений. Все энтеробактерии отличаются высокой устойчивостью к дезинфицирующим средствам. Из 7 видов энтеробактеров, выделяемых из организма человека (*E. cloacae*, *E. sakazakii*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. tolylorae*, *E. gergoviae*, *E. Amigenus*), поражения наиболее часто вызывают первые два вида. Основные факторы патогенности – микроворсинки, облегчающие колонизацию, и эндотоксин.

Заключение. Таким образом, усовершенствованная тест-система «Enterosystem-18R» позволяет диагностировать распространенную форму возбудителей хронических блефароконъюнктивитов и может быть рекомендована для повышения уровня микробиологической диагностики ВЗПОГ.

Вахова Е.С., Кричевская Г.И.

Клинические особенности, диагностика и лечение хламидийных заболеваний переднего отрезка глаза на современном этапе

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Хламидийная инфекция является самым распространенным бактериальным заболеванием в странах Северной Америки и Европы (по данным многоцентровых эпидемиологических исследований). В США и странах Скандинавии распространенность хламидийной инфекции среди всех заболеваний, передающихся половым путем, составляет 5%, в России – 19%. При этом регистрируется ежегодное увеличение числа больных (около 90 млн человек в мире). Хламидийной инфекцией глаза болеют в основном лица моло-

дого социально и сексуально-активного, трудоспособного возраста. Женщины болеют урогенитальными и глазными формами хламидиоза в 2–3 раза чаще, чем мужчины.

Более чем в половине случаев урогенитального хламидиоза поражается слизистая оболочка глаза. В связи с этим удельный вес хламидийных конъюнктивитов достигает, по данным разных авторов, 30% и не снижается за последние 20 лет. Современные высокотехнологичные методы лабораторной диагностики позволяют подтвердить этиологию заболевания даже в клинически сомнительных ситуациях и у больных, получавших лечение.

Вид *Chlamydia trachomatis* встречается только у людей и имеет 18 антигенных вариантов (серотипов). Серотипы D, E, F, G, H, I, K вызывают урогенитальный хламидиоз и паратрахома. Заражение происходит контактным и половым путем, возбудитель проникает через эпителий слизистой оболочки мочеполовых органов, прямой кишки, конъюнктивы глаз. Под влиянием возбудителя и его токсинов развивается местный воспалительный процесс (уретрит, конъюнктивит, цервицит, проктит, фарингит и т. д.). Клинические проявления хламидийной инфекции зависят от вирулентности возбудителя, длительности пребывания хламидий в организме, топографии поражения, выраженности местных и общих реакций макроорганизма.

Клиника хламидийных конъюнктивитов подробно описана, однако поздняя диагностика, неадекватная антибиотикотерапия, проявляющаяся прежде всего в неправильном назначении препаратов (противовирусных, антибактериальных, противоаллергических), нередко приводят к атипичной и стертой симптоматике, что также затрудняет клиническую этиологическую диагностику.

Острый хламидийный конъюнктивит взрослых (паратрахома) характеризуется острым началом на одном глазу. В одной трети случаев воспаление развивается и на втором глазу через 10–14 дней. Из общих симптомов отмечается безболезненная предущная аденопатия на стороне пораженного глаза. С этой же стороны – проявления евстахиита или среднего отита (шум в ухе, заложенность, снижение слуха). При осмотре обращает на себя внимание обильное слизисто-гнойное отделяемое в конъюнктивальной полости, отек, гиперемия и инфильтрация конъюнктивы. Преобладающим симптомом являются крупные фолликулы, расположенные в большом количестве на нижнем веке, в нижнем своде и нижней переходной складке. Также характерен отек, гиперемия и инфильтрация верхнего лимба по типу микропаннуса. Через 10–14 дней от

начала конъюнктивита могут появиться мелкие субэпителиальные инфильтраты, локализующиеся у верхнего лимба или верхней трети роговицы.

Лабораторная диагностика достаточно широко внедрена в клиническую практику. В настоящее время к наиболее эффективным методам верификации заболеваний глаз, вызванных *S. trachomatis*, относят полимеразную цепную реакцию (ПЦР), направленную на детекцию нуклеиновой кислоты хламидий в материалах от больного (соскоб с конъюнктивы, кровь, реже внутриглазные жидкости); метод иммунофлуоресценции для выявления антигена хламидий в соскобе конъюнктивы; реже – быстрый культуральный метод, включающий 2 этапа: заражение клеточных культур материалом из глаза (для увеличения количества хламидий) с последующим исследованием препарата методом иммунофлуоресценции для выявления хламидийного антигена. Видоспецифические IgM-, IgG-, IgA-антитела в сыворотке крови к главному антигену наружной мембраны (МOMP) элементарных хламидийных телец отражают гуморальный ответ на инфекцию и характеризуют длительность и активность процесса.

Комплексное обследование больного с использованием разнонаправленных методов лабораторной диагностики (выявление возбудителя и антител к нему) позволяет поставить правильный диагноз, определить стадию процесса, а также выявить сопутствующую урогенитальную хламидийную инфекцию, которая может служить источником суперинфекции при заболевании глаза другой этиологии.

К сожалению, большинство из этих методов требуют специального дорогостоящего оборудования и отдельного помещения.

Мы провели сравнительное изучение эффективности детекции хламидий в конъюнктиве глаза методом ПЦР и при цитологическом исследовании соскоба с конъюнктивы век. У всех пациентов с положительными результатами ПЦР в цитоплазме эпителиальных клеток были обнаружены типичные хламидийные включения – тельца Провачека, а в сыворотке крови выявлены IgG-антитела к возбудителю в высоких титрах (1:80). IgA-антитела обнаруживались реже (в 50% случаев), их титры варьировали от 1:10 до 1:40 (реже).

Недостаток цитологического метода – необходимость длительного просмотра препарата для обнаружения телец Провачека, особенно у пациентов, принимавших антибиотики. К достоинствам этого метода можно отнести его простоту, дешевизну, доступность любому учреждению практического здравоохранения, а также инфор-

мативность, возможность оценить локальный иммунный ответ на хламидии, наличие аллергизации.

ПЦР позиционируется как значительно более чувствительный метод, однако в глазной практике при наличии у пациента клинических проявлений, а в больнице – квалифицированного врача-лаборанта, отсутствие ПЦР-лаборатории не должно помешать своевременной и правильной диагностике хламидийного конъюнктивита.

В сыворотке 20 пациентов с верифицированными хламидийными конъюнктивитами (наличие в эпителиальных клетках конъюнктивы цитоплазматических включений – телец Провачека) были обнаружены IgG-антитела к МOMP в высоком титре, у 50% выявили IgA-антитела, значительно реже и в низком титре определялись IgM-специфические антитела, что объясняется сравнительно поздним обращением пациентов в институт (от 3 недель до 1,5 месяцев от начала конъюнктивита). В отличие от урогенитального хламидиоза, использование комплексного антигена МOMP + pgp3 (антиген главной наружной стенки + плазмидный антиген) не повышало эффективность серологического ответа. По-видимому, при хламидийном конъюнктивите из-за его яркой клинической картины и невозможности самоизлечения не происходит такой хронизации процесса, как при урогенитальной локализации, при которой воспаление может длиться годами.

Хламидийная инфекция глаза также характеризуется ранним гуморальным ответом на хламидийный белок теплового шока 60 (БТШ 60), который при урогенитальном хламидиозе рассматривают как показатель хронизации процесса, а антитела к нему – как прогностически неблагоприятный маркер. В наших исследованиях эффективное лечение приводило к купированию воспалительного процесса в глазу, снижению и последующему исчезновению антител к хБТШ60.

Хронизация процесса с обострениями конъюнктивита отмечается у пациентов, прекративших лечение при наступлении клинического улучшения до полной элиминации *S. trachomatis* из конъюнктивы. Несвоевременная отмена антибиотикотерапии приводит к увеличению инфекционной нагрузки конъюнктивы и рецидиву заболевания.

При отсутствии лечения хламидийный конъюнктивит может перейти в хроническое рецидивирующее течение. При этом клинические проявления часто изменены из-за предыдущего этиологически необоснованного лечения и нередко присоединившейся токсико-аллергической реакции.

В комплексной терапии хламидийного конъюнктивита лидируют препараты хинолонового ряда. Системно назначают также современные варианты макролидов, азалидов и тетрациклинов. При вялом течении, склонном к хронизации, и недостаточном эффекте терапии дополнительно подключают иммуномодулирующие препараты. Местно – курс интенсивной терапии антибиотиков-хинолонов в каплях и мазях: мази офлоксацина, ципрофлоксацин, левофлоксацин или моксифлоксацин в частых инстилляциях. Для промывания конъюнктивальной полости можно использовать растворы антисептиков (окомистин, витабакт). По показаниям добавляют инстилляцию противоаллергических препаратов и глюкокортикоидов. Длительность курса терапии должна быть не менее 21 дня, чтобы превысить длительность цикла развития возбудителя. По окончании интенсивной терапии с учетом высокой вероятности развития вторичного «сухого глаза» (52%) проводят длительную слезозаместительную терапию (хило-комод, офтолик, визин чистая слеза).

Для дезинфекции рекомендуется нагревание в течение 10 мин. до 60 С. Хламидии инактивируются раствором 70% спирта, 2% лизола, 0,5% калия перманганата. В нехлорированной воде сохраняются до 5 суток, погибают только при интенсивном гиперхлорировании.

Дроздова Е.А., Марачева Н.М., Гиндуллина Ю.Р.

Бактериальные осложнения контактной коррекции зрения: проблема современного периода

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, ГБУЗ ОКБ № 3, г. Челябинск

Актуальность. Контактная коррекция как метод оптической коррекции аномалий рефракции получила широкое распространение с конца XIX века и продолжает активно развиваться [1, 2]. Это вызвано научно-техническим прогрессом, созданием новых материалов, усовершенствованием конструкций контактных линз, методов их подбора и изготовления. В отличие от очков, контактная линза находится в непосредственном контакте с роговицей и конъюнктивой и может вызывать определенные изменения переднего отрезка глаза. В 3-20% случаев эти изменения приобретают характер патологиче-

ского процесса, требующего лечения, соответственно, классифицируются как осложнения. [3]. На сегодняшний день контактная коррекция очень распространена и стала более доступной. В то же время продажа мягких контактных линз (МКЛ) становится бесконтрольной: многие пациенты приобретают контактные линзы через интернет-магазины, в автоматах или в оптических киосках, расположенных в супермаркетах. В связи с этим они не наблюдаются у врачей офтальмологов или оптометристов, многие не знают и/или не соблюдают правил ношения МКЛ, что зачастую ведет к развитию различных осложнений. Одним их тяжелых осложнений контактной коррекции являются бактериальные кератиты, которые могут приводить к тяжелым последствиям, вплоть до развития язв роговицы с перфорацией и необратимой слепоты [4, 5].

Цель: оценка клинических особенностей и исходов тяжелых бактериальных осложнений контактной коррекции зрения.

Материал и методы. За 2011-2013 (1-е полугодие) гг. в офтальмологическом отделении ОКБ № 3 пролечен 881 пациент с инфекционными заболеваниями роговицы различной этиологии. Из них с заболеваниями роговицы, связанными с ношением контактных линз, – 43 (4,9%) пациента: с бактериальным кератитом – 32 (74,4%), с гнойной язвой роговицы – 11 (25,6%). Женщин – 29 (67,4%), мужчин – 14 (32,6%). Средний возраст пациентов составил $28,6 \pm 19,4$ года. Работающих было 25 (58,1%) человек, неработающих – 6 (13,0%), студентов – 12 (27,9%). До госпитализации в стационар лечение в виде инстилляций антибактериальных препаратов получали 36 (83,7%) больных. Пациенты были госпитализированы в стационар в связи с тяжелым течением кератита и неэффективностью амбулаторного лечения. У всех больных выявляли анамнез заболевания, проводили стандартное офтальмологическое исследование. При проведении бактериологического посева с конъюнктивы рост микрофлоры получен в 9 (20,9%) случаях (*St. aureus* – 2, *St. epidermidis* – 3, *Pseudomonas aureginosa*, *Enterobacter gergoviae* и *Sphingomonae raucimobilis*). В связи с тем, что в большинстве случаев бактериальный посев не дал роста, лечение проводилось антибиотиками широкого спектра действия.

Инстилляцией глазных капель левофлоксацина 0,5% (сигницеф) и субконъюнктивальные инъекции цефтриаксона 50 мг или амикацина 50 мг получали все пациенты. Дополнительно общим курсом назначали в/в инъекции цефтриаксона 19 (44,1%) пациентам; в/в амикацина (13,9%), в/в капельно метронидазол. Результаты обрабатывали с помощью Statistica for Windows 5.0 и Biostat.

Результаты. Изучение количества случаев бактериальных кератитов при ношении МКЛ, потребовавших госпитализации пациента, показало их увеличение каждые полгода, результаты представлены в *табл. 1*.

Гидрогелевыми контактными линзами пользовались 27 (62,8%) пациентов, силикон-гидрогелевыми – 8 (18,6%), выяснить тип линз не удалось у 8 (18,6%) пациентов. Больные пользовались контактной коррекцией по поводу миопии слабой степени – 30,2% случаев, средней степени – 55,8% и высокой степени – 12,0%. При изучении анамнеза было выяснено, что у 34 (79,1%) пациентов развитие бактериальных кератитов и язв роговицы было связано с нарушением правил ношения МКЛ: 26,5% пациентов не снимали на ночь гидрогелевые линзы, у 30,2% были нарушены сроки ношения линз, а 11,6% пациентов использовали поврежденные линзы. Правила обработки МКЛ соблюдали 13,9% пациентов. В 31,7% случаев заболевание связать с какой-либо причиной не удалось.

Таблица 1

Число пациентов с тяжелыми бактериальными кератитами при ношении МКЛ

2011		2012		2013
1-е полугодие	2-е полугодие	1-е полугодие	2-е полугодие	1-е полугодие
6	8	7	9	18

Таблица 2

Динамика остроты зрения при бактериальных кератитах и язвах роговицы (n (%))

Острота зрения с максимальной очковой коррекцией	При поступлении (n = 43)	При выписке (n = 43)
0,01-0,09	16 (37,2)	5 (11,6)*
0,1-0,3	11 (25,6)	8 (18,6)
0,4-1,0	16 (37,2)	30 (69,7) *

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно динамики.

Офтальмологическое обследование показало, что у 24 (55,8%) пациентов отмечалась парацентральная локализация инфильтратов роговицы, у 44,2% – центральная. Средний размер инфильтратов составил $4,2 \pm 1,1$ мм. У пациентов с язвой роговицы инфильтраты располагались в центре. Заболевание осложнилось развитием гипопиона у 25% пациентов. На фоне проводимого интенсивного лечения удалось купировать инфекцию во всех случаях. Заживление бактериальных кератитов и язв роговицы происходило с образованием «облачковидного» рубцового помутнения у 30 (69,7%), формированием более интенсивного рубца – у 13 (30,3%) пациентов. Срок госпитализации составил в среднем $7,6 \pm 2,2$ суток. Динамика остроты зрения после лечения представлена в *табл. 2*.

Из данных *табл. 2* видно, что адекватно проведенное лечение осложнений контактной коррекции привело к достоверному повышению числа пациентов (69,7%) с высокой (0,4-1,0) остротой зрения при выписке, в то же время зрение менее 0,1 осталось у 11,6%.

Выводы

1. Осложнения контактной коррекции в виде развития бактериальных кератитов и язв роговицы составили 4,9% в структуре заболеваний роговицы, требующих стационарного лечения.

2. В 79,1% случаев развитие бактериальных кератитов при ношении контактных линз было связано с нарушениями правил их ношения.

3. Бактериальные кератиты при своевременной адекватной антибактериальной терапии имеют хороший прогноз для зрения. Острота зрения при выписке 0,4-1,0 наблюдалась у 69,7% пациентов.

Литература

1. Киваев А.А., Шапиро Е.И. Контактная коррекция зрения. – М.: Изд-во «ЛДМ сервис», 2000. – 234 с.
2. Брюс А.С., Бреннан Н.А. Клинические аспекты контактной коррекции / Справочное руководство. – 2005. – 31 с.
3. Дронов М.М., Сенокосов А.З. Нарушения зрения и контактная коррекция. – СПб.: Типография Феникс, 2011. – 207 с.
4. Holden В.А., Sankaridurg P.R., Sweeney D.F., Stretton S. Microbial keratitis in prospective studies of extended wear with disposable hydrogel contact lenses // Cornea. – 2005. – No. 24. – P. 156-161.
5. Inoue N., Toshida H., Mamada N. et al. Contact lens induced infectious keratitis in Japan // Eye Contact Lens – 2007. – No. 33, No. 2. – P. 65-69.

Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В.

Клинические особенности дебюта увеита при ювенильном идиопатическом артрите

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России;
МБУЗ ДГКБ № 2 г. Челябинск

Ювенильный идиопатический артрит – тяжелое инвалидизирующее заболевание, характеризующееся развитием деструктивного артрита, а у ряда больных – увеита. Частота увеита при ЮИА варьирует от 6 до 18%, а по данным ряда авторов достигает 78% [2]. Увеит при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) характеризуется хроническим вялотекущим течением, развитием тяжелых осложнений, приводящих к слепоте и слабосидению детей [3, 5]. Безусловно, патология глаз при ЮИА является очень актуальной и крайне сложной проблемой, требующей для ее успешного решения тесного сотрудничества офтальмологов, ревматологов и педиатров [4].

Цель: определить клинические особенности дебюта увеита на фоне ювенильного идиопатического артрита и оценить возможные предрасполагающие факторы развития заболевания.

Материал и методы. За 2012 г. были проанализированы 72 истории болезни пациентов, находящихся на обследовании и лечении в кардиоревматологическом отделении МБУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска и офтальмологическом отделении стационара МБУЗ ДГКБ № 2 г. Челябинска с диагнозом: ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Возраст детей варьировал от 2 до 15 лет (40 (55,5%) девочек и 32 (44,5%) мальчика), средний возраст 9,1 года. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, биомикроскопия, осмотр глазного дна с максимально возможным мидриазом, электрофизиологическое исследование сетчатки. Каждому ребенку проведена консультация ревматолога и дополнительное клиничко-лабораторное обследование (биохимическое, иммунологическое, рентгенография суставов). Для исключения иной причины заболевания одновременно проведено обследование на вирусную, бактериальную, туберкулезную, токсоплазмозную и хламидийную инфекции. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и обсуждение. Согласно классификации ILAR 1997-2001гг. у обследованных пациентов выделены следующие варианты

ЮИА: олигоартритический – 37 (51,4%) пациентов; полиартритический – 25 (34,7%) пациентов; системный – 3(4,2%) пациента. Серонегативный вариант ЮИА имел место у 69 (95,8%) детей; серопозитивный – у 3 (4,2%) детей.

На основании клинического офтальмологического обследования диагноз увеит был выставлен у 19 (25%) из 72 детей. При олигоартрикулярном варианте ЮИА увеит возник в 19% случаев, полиартритическом – в 20% случаев. У 7 (9,7%) детей с диагнозом увеит на фоне ЮИА суставной синдром отсутствовал. По нашим данным, увеит при ЮИА наблюдался у 11 (57,9%) девочек и 8 (42,1%) мальчиков. Важно подчеркнуть, что у детей с клиникой увеита ревматоидный фактор не обнаружен ни в одном случае.

При оценке сроков дебюта увеита установлено, что воспаление сосудистой оболочки глаза развилось до манифестации суставного синдрома у 4 (21,1%) детей в среднем за 4,6 года; после суставного синдрома – у 8 (42,1%) детей в среднем через 2,5 года; без суставного синдрома – у 7 (36,8%) детей.

Далее мы оценили возраст детей на момент выявления первых признаков ЮИА, результаты представлены в *табл. 1*.

Как следует из *табл. 1*, возраст детей к началу развития ЮИА варьирует от 1 года до 15 лет, при этом наиболее часто первые симптомы заболевания проявляются в возрасте 5-10 лет (41,7%), чуть реже – в возрасте до 5 лет (37,5%).

Оценка возраста ребенка на момент первой диагностики увеита представлена в *табл. 2*.

По нашим данным, увеит чаще развивается у детей в раннем, дошкольном и младшем школьном возрасте (94,8%), в равных долях в возрасте до 5 лет и от 5 до 10 лет.

Таблица 1

Возраст дебюта ювенильного идиопатического артрита

Возраст пациента	Число пациентов	
	Абс.	%
1-5 лет	27	37,5%
5-10 лет	30	41,7%
10-15 лет	15	20,8%
Старше 15 лет	–	–

Таблица 2

Возраст дебюта увеита при ювенильном идиопатическом артрите

Возраст пациента	Число пациентов	
	Абс.	%
1-5 лет	9	47,4%
5-10 лет	9	47,4%
10-15 лет	–	–
Старше 15 лет	1	5,2%

У 17 детей увеит протекал в виде хронического переднего увеита, у двух детей процесс носил характер острого переднего увеита. Первая атака произошла на одном глазу у 9 (47,3%) пациентов; на обоих глазах – у 10 (52,7%) детей. Заболеванию глаз были более подвержены девочки; они составляют 57,9%, в то время как мальчики – 42,1%. В большинстве случаев у девочек (80%) отмечено одновременное поражение обоих глаз. При олигоартикулярном варианте ЮИА поражение глаз протекало в виде хронического переднего увеита (иридоциклита) у 7 (78%) человек, панувеита – у 2 (22%) детей. При полиартикулярном варианте у двоих детей имел место хронический передний увеит, у 1 ребенка – панувеит, выявленные впервые.

Диагноз увеита впервые выставлен при самостоятельном обращении к врачу-офтальмологу 9 (43,3%) детям, по направлению ревматолога с профилактической целью – 10 (56,7%) детям. При самостоятельном обращении впервые выявлен острый передний увеит у 2 (22,2%) детей (1 мальчик и 1 девочка), у 7 (77,8%) детей, из них 4 девочки и 3 мальчика, диагностирован хронический передний увеит. Всем детям, направленным ревматологом с профилактической целью, выставлен диагноз хронического переднего увеита (4 мальчика и 6 девочек).

Для оценки возможных факторов риска развития увеита мы подробно изучили анамнез ребенка. Исследование выявило, что все обследованные дети родились на сроке 38-40 недель. Период новорожденности и грудного возраста протекал без особенностей. Анамнез по ревматоидным заболеваниям отягощен только у 2 (2,8%) детей.

Среди детей с увеитами 11 (57,9%) человек входили в группу часто болеющих детей (кратность ОРВИ 4 и более раз в год). Синдром врожденной дисплазии соединительной ткани наблюдался у 1 (5,2%) ребенка, пролапс митрального клапана – у 7 (36,8%) детей. У детей с ЮИА без увеита в группу часто болеющих детей входили 10 (18,8%) человек, синдром врожденной дисплазии соединительной ткани встречался у 8 детей (15,1%), пролапс митрального клапана 1 степени с регургитацией 1 степени – у 7 детей (13,2%), их сочетание – у 5 детей (9,4%).

Выводы

1. Дебют увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом чаще наблюдается в возрасте до 10 лет (в среднем 4,6 года); на фоне олигоартритического варианта течения артрита увеит дебютировал в среднем через 2,5-3 года. Начало заболевания с увеита отмечено у 4 (21,1%) детей.

2. Предрасполагающими факторами риска развития увеита могут быть женский пол, дошкольный возраст и склонность к развитию частых респираторных инфекций, свидетельствующая о нарушении в иммунном статусе ребенка.

Литература

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Базарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом, 2013 // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 1-15.
2. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. – М.: Медицина, 2000. – 319 с.
3. Boros C., Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis // Aust. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 39, No. 9. – P. 630-636.
4. Fonollosa A., Adan A. Uveitis: a multidisciplinary approach // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2011. – Vol. 86, No. 12. – P. 393-394.
5. Heiligenhaus A., Michels H., Schumacher C., Kopp I. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // Rheumatol. Int. – 2012. – Vol. 32, No. 5. – P. 1121-1133.

Егорова Г.Б., Рогова А.Я., Митичкина Т.С.

Комплексный подход к диагностике ранних стадий эктатических заболеваний роговицы

ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, г. Москва

Для эктатических заболеваний роговицы характерно нарушение регулярности поверхности роговицы, поэтому ранняя диагностика, как правило, основывается на методах исследования топографии роговицы [9].

Кератоконус является наиболее распространенным видом роговичных эктазий, при котором, как правило, страдают оба глаза, хотя степень его проявления и сроки манифестации симптомов могут быть различными. При отсутствии клинических симптомов на одном глазу, тщательное углубленное обследование позволяет выявить первые признаки заболевания и определить раннюю (субклиническую) стадию [4, 7, 9]. В ранней стадии кератоконуса регулярность роговицы в центральной зоне не нарушена, острота зрения с очковой коррекцией высокая [1, 6]. При исследовании топографии роговицы достаточно часто можно выявить роговичный астигматизм с различной степенью асимметрии, либо зону локального укручения роговицы. Однако в ряде случаев топографические характеристики поверхности роговицы не позволяют с абсолютной точностью диагностировать кератоконус. В сложных и спорных клинических ситуациях необходимо комплексное обследование с применением самых современных методов, позволяющих получить данные о кривизне задней поверхности роговицы, ее толщине, а также о структурных изменениях в слоях роговицы [3, 10]. Актуальность адекватной диагностики ранней стадии кератоконуса возросла в связи с широким распространением рефракционной эксимерлазерной хирургии роговицы. Индуцированные кератэктазии после операции LASIK, по данным разных авторов, встречаются с частотой 0,2-0,4% и являются одной из серьезных проблем рефракционной хирургии [8].

Одним из методов, используемых при комплексном обследовании пациентов с эктатическими заболеваниями роговицы, является конфокальная микроскопия роговицы, позволяющая исследовать морфологические изменения в слоях роговицы на микроструктурном уровне [2, 5].

Цель: оценить диагностические возможности методов компьютерной кератотопографии и конфокальной микроскопии при ранних стадиях эктатических заболеваний роговицы.

Материал и методы. Были обследованы 115 пациентов (230 глаз). Из них у 80 пациентов на одном глазу выявлен кератоконус I-IV стадий, на парном глазу клинические признаки заболевания отсутствовали, а также 10 пациентов с клиническими признаками краевой пеллюцидной дегенерации на одном глазу. Отдельно выделили группу пациентов (25 пациентов, 50 глаз) с подозрением на кератоконус, при обследовании которых информативность компьютерной видеокератотопографии была недостаточной для постановки диагноза.

Компьютерную видеокератотопографию проводили с помощью топографа СТ-1000 фирмы «Shin-Nippon» (Япония). Полученные результаты дополняли данными конфокальной микроскопии, которую проводили с помощью конфокального микроскопа Confoscan-4 фирмы «Nidek» (Япония).

Результаты. При анализе результатов исследования кератотопографии пациентов с клиническими проявлениями заболевания на одном глазу выявляли типичные паттерны кератоконуса. На парных глазах при отсутствии клинических признаков кератоконуса в 52,3% случаев обнаружили роговичный астигматизм с различной степенью асимметрии, в 47,7% – формирующийся локальный участок укручения роговицы с типичным расположением ниже горизонтальной оси. При этом в 78,5% случаев отмечали изменение индексов кератоконуса. При возникновении асимметрии относительно вертикальной оси было отмечено возрастание значений индекса SRAX до 21? и более. Формирование локального участка выстояния роговицы сопровождалось увеличением значения индекса I-S Рабиновича более 1,2.

При конфокальной микроскопии выявляли морфологические нарушения в слоях роговицы у 57 пациентов (71,2% случаев). Наблюдала уплотнение десцеметовой мембраны с эффектом увеличения светоотражения, в задних слоях стромы отмечали снижение прозрачности роговичной ткани и появление иглообразных образований, ориентированных в различных направлениях, которые, возможно, являются видоизмененными ядрами кератоцитов. В средних слоях стромы у 8 пациентов (10% случаев) имело место образование так называемых лакун – темных бесклеточных округлых зон. При обследовании 24 пациентов (30% случаев) в средних и задних

слоях стромы наблюдали изменение ориентации ядер кератоцитов, «выстраивание» их в линию, чаще по вертикальной оси, что является симптомом-предвестником образования микрострий.

Морфологические нарушения в передних слоях стромы наблюдали в 20% случаев, как правило, при приближении к клинической стадии заболевания. Вследствие нарушения ориентации ядер кератоцитов выявляли образования ячеистой структуры, а также изменение их формы в сочетании с нарушением прозрачности экстрацеллюлярного матрикса.

Эпителий роговицы в ранней стадии кератоконуса, как правило, был не изменен, лишь в ряде случаев наблюдали начальные признаки эпителиопатии.

При анализе данных компьютерной видеокератографии пациентов с клиническими проявлениями краевой пеллюцидной дегенерации на одном глазу определяли паттерны ранней стадии данного вида эктазии на другом. Наиболее типичными были топографические картины в виде обратного роговичного астигматизма и формирующегося паттерна краевой пеллюцидной дегенерации с максимальным увеличением кривизны роговицы в нижнем ее сегменте.

При конфокальной микроскопии в 6 случаях не выявили каких-либо морфологических нарушений, при обследовании 4 пациентов отметили увеличение количества «активированных» кератоцитов в передней строме роговицы, в 2 случаях – диффузное повышение оптической плотности в области десцеметовой мембраны и появление мелких точечных депозитов в задних слоях стромы.

При обследовании 25 пациентов (50 глаз) с подозрением на кератоконус, диагноз которого не был подтвержден с помощью компьютерной видеокератографии, паттерны роговичной топограммы представляли собой видеокарту роговичного астигматизма с небольшой степенью асимметрии, либо топографическую картину с участками укрупнения, нехарактерными для кератоконуса формы и локализации.

При конфокальной микроскопии в данной группе у 6 (24%) пациентов выявили признаки ранней стадии кератоконуса. В 6 (24%) случаях диагноз кератоконуса не был подтвержден. У 13 (52%) пациентов обнаружили начальные признаки дистрофии роговицы. Типичной находкой были начальные дистрофические изменения клеток заднего эпителия роговицы, имели место нарушение равномерности рельефа клеточного слоя и светового рефлекса, признаки проминенции клеточных ядер, апоптоз отдельных эндотелиоцитов.

В ряде случаев выявили изменения заднего эпителия по типу «*cornea guttata*». Признаком ранней стадии дистрофии можно считать также повышение плотности и отражательной способности десцеметовой мембраны и появление мелких депозитов в прилежащих к ней задних слоях стромы. В передних слоях стромы в данных случаях наблюдали увеличение количества кератоцитов с повышенной отражательной способностью и явления эпителиопатии.

Заключение. Конфокальная микроскопия позволяет выявить отклонения от нормальной морфологической картины в 71,2% случаев при ранней стадии кератоконуса. Причем данные изменения не являются строго специфичными для данного заболевания. Подобные признаки патологического процесса могут иметь место при некоторых видах дистрофий, длительном ношении контактных линз, миопии высокой степени. Хотя результаты исследований позволили выявить наиболее типичные отклонения от нормальной морфологической картины при ранней стадии кератоконуса, окончательный диагноз должен быть поставлен на основании комплексного обследования пациента, в спорных случаях с учетом результатов топографии задней поверхности, топографической и относительной пахиметрии.

Метод конфокальной микроскопии не является достаточно информативным для выявления ранних признаков краевой пеллюцидной дегенерации, что, возможно, связано с локализацией зоны эктазии на периферии роговицы. При нарушении регулярности роговичной поверхности, когда топографическая картина не является типичной для кератоконуса, метод позволяет выявить начальные признаки дистрофии роговицы в 52% случаев. Конфокальную микроскопию роговицы можно рассматривать как дополнительный, уточняющий метод в алгоритме комплексного обследования пациентов при диагностике эктатических заболеваний роговицы в ранних стадиях.

Литература

1. Аветисов С.Э., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. Диагностика кератоконуса // Глаз. – 1999. – № 1. – С. 12-15.
2. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе // Вестн. офтальмологии. – 2008. – Т. 124, № 3. – С. 6-10.
3. Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая корнеотопография и абэррометрия. – М., 2008.

4. Holland D.R., Maeda N., Hannush S.B. et al. Unilateral keratoconus. Incidence and quantitative topographic analysis // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104, No. 9. – P. 1409-1413.
5. Mastropasqua L., Nubile M. Confocal microscopy of the cornea. – SLACK Incorporated, USA, 2002. – P. 122.
6. Nesburn A.B., Bahri S., Salz J. et al. Keratoconus detected by videokeratography in candidates for photorefractive keratectomy // *J. Refract. Surg.* – 1995. – Vol. 11, No. 3. – P. 194-201.
7. Rabinowitz Y.S., Nesburn A.B., Mc Donnell P.J. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100, No. 2. – P. 181-186.
8. Rad A.S., Jabbarvand M., Saifi. N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis // *J. Refract. Surg.* – 2004. – Vol. 20, No. 5. – P. 718-722.
9. Sterker I., Wiedemann P. Corneal topography of the partner eye in unilateral keratoconus // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 95, No. 5. – P. 317-321.
10. Wang M., ed. Keratoconus and keratoectasia: prevention, diagnosis and treatment. – SLACK Incorporated, 2009.

Жилякова Е.Т., Баскакова А.В.

Изучение ассортимента офтальмологических лекарственных форм для лечения офтальмогерпеса

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» НИУ «БелГУ», г. Белгород

В настоящее время воспалительные поражения глаз инфекционной и реже неинфекционной природы относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. По данным эпидемиологического анализа МНИИ им. Гельмгольца, больные с воспалительными поражениями глаз занимают первое место среди обратившихся на амбулаторный прием (около 40,2%), составляя по Российской Федерации около 16 млн человек в год. С воспалительными заболеваниями связаны до 80% случаев временной нетрудоспособности, до 50% госпитализаций, до 10-30% слепоты.

Цель: обзор рынка отечественных и зарубежных лекарственных препаратов для лечения герпесвирусного конъюнктивита.

Лечение герпесвирусного конъюнктивита представляет большие трудности и должно включать два принципиальных направления, такие как противовирусное и патогенетическое. В отечественной противовирусной терапии центральное место занимают препараты на основе ацикловира, специфического ингибитора вирусов герпеса первого и второго серотипов.

Офтальмологические лекарственные формы – особая группа лекарственных форм, отличающихся способом применения – инстилляцией на слизистую оболочку глаза или закладыванием в конъюнктивальный мешок. Согласно анализу ассортимента глазных лекарственных форм для лечения герпесвирусных конъюнктивитов, установлено, что наибольшее распространение занимают глазные капли, их число на рынке составляет около 43%. Вторую позицию удерживают глазные мази – 27%. Третье место приходится на долю лиофилизатов для интравитриального введения. Доля остальных лекарственных форм не превышает 5% [1].

При проведении анализа ассортимента активных фармацевтических субстанций, используемых для создания глазных капель противовирусного действия, установлено, что ведущую роль играют препараты на основе ацикловира, их около 22%. Несколько меньшее распространение получили препараты на основе интерферона альфа 2b и идоксуридина, 19 и 8% соответственно, на остальные активные фармацевтические субстанции приходится менее 5% [1].

В глазных мазях наиболее часто встречается ацикловир, около 60%, доли остальных действующих веществ примерно равны и составляют по 10%. К ним относят идоксуридин, бромнафтохинон и т. д. Несколько изменяется картина в глазных каплях, здесь лидирует интерферон альфа-2b (27%). За ним следует идоксуридин (13%). Доля каждого из остальных действующих веществ не превышает 7%.

Итак, на рынке, согласно материалам портала производителей фармацевтических субстанций alibaba.com/trade/, лидируют три действующих вещества: ацикловир, интерферон и идоксуридин. Производители ацикловира в основном представлены российскими компаниями, около 46%, субстанции китайского производства занимают вторую позицию, около 19%, доля остальных стран, таких как Великобритания, Италия, Беларусь и Индия, не превышает 9%.

В терапии офтальмогерпеса на смену идоксуридину, обладающему выраженными раздражающими свойствами и слабой эффективностью при глубоких формах, прочно вошел в практику ацикловир. В отличие от других средств, ацикловир избирательно активируется ферментами, кодируемыми герпес-вирусами, такими как тимидинкиназы вируса герпеса или продукт гена UL97 цитомегаловируса. Ацикловир трифосфат, встраиваясь в синтезируемую вирусом ДНК, блокирует размножение вируса. Специфичность и весьма высокая селективность действия также обусловлены преимущественным его накоплением в клетках, пораженных вирусом герпеса. Активность в отношении вируса простого герпеса (тип 1) выше в 10 раз, чем у идоксуридина. Высокоактивен в отношении вируса простого герпеса (*Herpes simplex*) типа 1 и 2; вируса, вызывающего ветряную оспу и опоясывающий лишай (*Varicella zoster*); вируса Эпштейна – Барр (виды вирусов указаны в порядке возрастания величины минимальной подавляющей концентрации ацикловира). Таким образом, ацикловир имеет специфический механизм действия, предотвращающий размножение семейства герпесвирусов. Идоксуридин не обладает действием на цитомегаловирус и умеренно активен на вирус Эпштейна – Барр.

В табл. 1 представлено сравнительное действие активных фармацевтических субстанций на вирусы.

Результаты анализа ассортимента лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке для лечения офтальмогерпеса представлены в табл. 2.

Таблица 1

Спектр действия активных фармацевтических субстанций на вирусы

Вирус	Ацикловир	Ганцикловир	Валацикловир	Фамцикловир	Пенцикловир
<i>Herpes simplex I</i>	+	+	+	+	+
<i>Herpes simplex II</i>	+	+	+	+	+
<i>Varicella zoster</i>	+	-	+	+	+
<i>Herpes zoster</i>	+	-	-	-	-
Цитомегаловирус	+	+	+	+	+
В. Эпштейна – Барр	+	-	+	+	+

Таблица 2

Ассортимент лекарственных препаратов для лечения офтальмогерпеса на российском фармацевтическом рынке

№	Название	Действующее вещество	Лекарственная форма	Производитель
1	Ацикловир	ацикловир	глазная мазь	Синтез
2	Виролекс	ацикловир	глазная мазь	KRKA
3	Зовиракс	ацикловир	глазная мазь	GlaxoSmithKline
4	Зирган	ганцикловир	глазной гель	Laboratoires Thea Santen
5	Бонафтон	бромнафтохинон	глазная мазь	Муромский приборостроительный завод
6	Локферон	интерферон альфа	лиофилизат для приготовления раствора	Биомед им. И.И. Мечникова (Россия)
7	Офтальмоферон	интерферон альфа-2b	глазные капли	Фирн М
8	Офтан-Иду	идоксуридин	глазные капли	Santen
9	Полудан	полуацетилсалициловая кислота	лиофилизат для глазных капель	Лэнс-Фарм

Согласно данным, представленным в табл. 2, противовирусные препараты для лечения офтальмогерпеса представлены монопрепаратами. Ведущую роль играют препараты на основе ацикловира, около 37,5%. Доля каждого из остальных лекарственных препаратов не превышает 12,5%.

Около 75% лекарственных форм для лечения офтальмогерпеса составляют мягкие лекарственные формы, при этом около 37,5% приходится на долю глазных мазей, содержащих ацикловир, при этом на российском фармацевтическом рынке противовирусных лекарственных форм представлен только один глазной гель зирган на основе ганцикловира.

Доля глазных капель не превышает 25%, что может быть обусловлено быстрым всасыванием глазных капель. Решение этой пробле-

мы может обеспечить разработка пролонгированных глазных капель, способствующих задержке компонентов и продлевающих терапевтическое действие.

Около 50% фирм-производителей лекарственных препаратов для лечения офтальмогерпеса представлены отечественными компаниями, что соответствует стратегии развития фармацевтической промышленности до 2020 г. «Фарма-2020».

На международном фармацевтическом рынке рейтинг противовирусных офтальмологических препаратов, согласно частоте назначений по данным электронного ресурса www.medify.com, возглавляет глазная мазь зовиракс на основе ацикловира, что обусловлено широким спектром противовирусной активности субстанции, действующее более чем на пять возбудителей офтальмогерпеса, таких как Herpes simplex 1 и 2 серотипов, вирус Varicella zoster и др.

Зарубежные офтальмологи, так же как и российские коллеги, применяют комплексное лечение офтальмогерпеса, при этом лечение включает противовирусные агенты, противовоспалительные, репаративные и трофические средства, антисептики или антибиотики для профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Таблица 3

Ассортимент лекарственных препаратов для лечения офтальмогерпеса на международном фармацевтическом рынке

№	Название	Действующее вещество	Лекарственная форма	Производитель	Страна
1	Витоптик	трифлуридин	глазные капли	Monarch Pharmaceuticals	Великобритания
2	Зовиракс	ацикловир	глазная мазь	GlaxoSmithKline	Великобритания
3	Зирган	ганцикловир	глазной гель	Laboratoires Thea	Франция
4	Вира-А	видарабин	глазная мазь	Monarch Pharmaceuticals	Великобритания
5	Герплекс	идоксуридин	глазные капли	Santen	Финляндия

Результаты анализа ассортимента противовирусных лекарственных препаратов на международном рынке представлены в табл. 3.

Согласно данным, представленным в табл. 3, преобладают мягкие лекарственные формы (около 60%), из которых около 40% представлены производными ацикловира. Среди стран-производителей офтальмологических препаратов для лечения офтальмогерпеса ведущую роль занимает Великобритания (около 60%), при этом на долю компании Monarch Pharmaceuticals приходится около 40%. Ассортиментный ряд представлен у этого производителя глазными каплями на основе трифлуридина витоптик и глазной мазью вира-А.

Сравнивая ассортимент лекарственных препаратов на российском и международном фармацевтическом рынках, можно сделать вывод, что ведущие позиции занимают мазевые лекарственные формы, представленные в большинстве своем глазными мазями, содержащими производные ацикловира. При этом на международном рынке лекарственных форм для лечения офтальмогерпеса не представлены лиофилизаты для приготовления глазных капель, которые вызывают токсико-аллергические реакции либо имеют ограниченные сроки хранения.

Лекарственные препараты для лечения офтальмогерпеса являются монокомпонентными, отсутствует комплексный подход к лечению офтальмогерпеса, обеспечивающий минимизацию назначения других лекарственных препаратов при оптимальном подборе и сочетании компонентов в одной упаковке, что является перспективным для разработки поликомпонентного лекарственного препарата для лечения офтальмогерпеса.

Литература

1. Жилякова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О. и др. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 179-183.

Ибрагимова Д.И., Яни Е.В.

Персонализация слезозаместительной терапии в лечении различных клинических форм поражения роговицы у больных с «сухим глазом»

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Проблема терапии «сухого глаза» (СГ) все больше интересует практикующих врачей-офтальмологов. Этому в немалой степени способствует рост числа пациентов с данной патологией. По анализу результатов исследований разных авторов, число больных СГ колеблется от 12 до 17%, увеличиваясь с возрастом до 67%.

Как известно, в патогенезе СГ доминируют два направления: снижение слезопродукции и повышение испаряемости слезной жидкости. Причины развития этих нарушений очень разнообразны и включают как глазные заболевания, так и соматические нарушения организма. Несомненно, фактором развития СГ является комплекс причин, приводящий к повышению осмолярности слезной жидкости, снижению стабильности слезной пленки и развитию апоптоза клеток. Изменение структуры слезной пленки (СП) сопровождается нарушением баланса ее слоев, изменением качественного или количественного состава.

В практике современного офтальмолога в настоящее время имеется широкий арсенал диагностических манипуляций, позволяющих оценить слезопродукцию и нарушение баланса основных компонентов СП. Диагностика СГ состоит из анализа данных анамнеза, биомикроскопии, постановки диагностических проб, проведения проб с красителями, и в целом постановка диагноза СГ является кропотливой работой, основанной на анализе жалоб пациентов и субъективных наблюдениях врача. Только комплексный анализ всех диагностических манипуляций позволяет выявить СГ и определить его особенности. Естественно, патогенетически формы СГ несколько отличаются друг от друга. Соответственно и подход к терапии не может быть однозначным. Клинические проявления СГ оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Постепенное начало заболевания и дальнейшее прогрессирование симптомов снижают позитивную жизненную мотивацию. Чаще всего пациентов угнетает именно длительная и малоэффективная терапия. Поэтому необходи-

мо очень четкое обоснование назначений лекарственных препаратов и тщательный подбор препаратов искусственной слезы.

Лечение СГ до сих пор остается сложной задачей для практических офтальмологов. Широко используемая слезозаместительная терапия является по своей сути симптоматическим лечением, дающим временное облегчение состояния больного, не влияя на основной причинный фактор развития СГ. Широкий выбор препаратов искусственной слезы только усложняет задачу подбора оптимальной терапии. Большинство слезозаместителей назначаются бессистемно, без учета характера СГ, причин, его вызвавших, клинического течения. Между тем препараты искусственной слезы имеют существенные различия как по составу, так и по наличию или отсутствию консерванта. Развитие дефицита того или иного слоя СП также нуждается в определенно направленной коррекции.

Цель: персонализировать выбор слезозаместительной терапии в лечении различных клинических форм поражения роговицы у больных с «сухим глазом».

Материал и методы. Под наблюдением находились 120 пациентов (240 глаз) с признаками СГ. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа состояла из 38 пациентов, получавших инстилляцию препарата офтолик, 2-я группа – 38 пациентов, получавших препарат визин-чистая слеза и 3-я группа – 44 пациента, получавших визмед-глазные капли (22 пациента) и визмед-глазной гель (22 пациента). Пациенты всех трех групп были разделены на подгруппы по степени тяжести клинического течения СГ: легкой, средней и тяжелой степеней. Препараты назначались в инстилляциях по 1-2 капли в оба глаза в течение 30 дней 2-3 раза в день при легкой степени тяжести, 4-5 раз в день – при средней степени тяжести и 6-8 раз в день при тяжелой степени СГ.

Клиническое обследование и дальнейшее динамическое наблюдение включало анализ анамнестических данных, проведение диагностических проб (Ширмера, Норна, менискометрию), оценку клинической картины по данным биомикроскопии с учетом состояния век и конъюнктивы (в кодах по специальной градации), роговицы (степень выявления ксероза при окраске лиссамином зеленым). Данные регистрировались до начала исследования и на 14, 21 и 28 день лечения.

Результаты. Данные исследования показали, что в 1-й группе отмечалось достоверное повышение показателей слезопродукции. Наибольший рост показателей был зарегистрирован по данным пробы Ширмера, но отмечалось незначительное увеличение показателей пробы Норна и высоты слезного мениска. Во 2-й группе также отме-

Таблица 1

Динамика показателей диагностических тестов

	Проба Ширмера, мм		Проба Норна, с		Высота слезного мениска, мм	
	до	после	до	после	до	после
Офтолик	4,4±0,5	11,6±0,6	3,7±0,1	5,5±0,3	0,12±0,1	0,28±0,12
Визин – чистая слеза	5±0,3	9,1±0,15	4,2±0,2	8,2±0,2	0,26±0,15	0,28±0,05
Визмед – глазные капли	4,8±0,1	8±0,5	5,3±0,15	8,7±0,1	0,13±0,05	0,31±0,1
Визмед – глазной гель	4,2±0,2	9,2±0,5	5,5±0,3	8,9±0,5	0,21±0,2	0,4±0,15

чалось повышение показателей слезопродукции, но эти данные иллюстрировались более выраженным ростом показателей пробы Норна и высоты слезного мениска на фоне незначительного роста показателей пробы Ширмера. В 3-й группе отмечался более значительный рост показателей пробы Норна с увеличением пробы Ширмера и незначительным ростом показателей высоты слезного мениска. Динамика данных представлена в *табл. 1*. По мере нормализации показаний диагностических проб и тестов улучшилось состояние роговицы во всех группах исследования. В 1-й группе средний балл показателя ксероза роговицы при обращении составлял $5 \pm 0,3$, а по окончании терапии – $0,5 \pm 0,15$ балла. Во 2-й группе этот показатель при обращении зарегистрирован на отметке $5,3 \pm 0,2$ балла, а по окончании исследования – $0,8 \pm 0,15$ балла. В 3-й группе при применении препарата визин-глазные капли уровень ксероза роговицы до лечения составлял $6,2 \pm 0,2$ балла, после лечения – $1,3 \pm 0,1$ балла. При применении препарата визин-глазной гель данный показатель до лечения составлял $5,5 \pm 0,3$ балла, после лечения – $0,3 \pm 0,15$ балла.

Выводы

Препараты искусственной слезы – офтолик, визин-чистая слеза и визмед в виде глазных капель и глазного геля, отличающиеся по химическому составу, показали высокую эффективность в терапии

различных клинических форм поражения роговицы у больных с «сухим глазом».

Наиболее эффективным в коррекции дефицита водного слоя СП, как показали данные диагностических тестов, оказался препарат офтолик. Входящие в состав глазных капель полимеры – поливиниловый спирт и повидон – при введении в конъюнктивальную полость образуют достаточно стабильную СП, включающую в себя компоненты нативной слезы, и на протяжении некоторого времени протезируют слезную пленку и полностью восстанавливают ее функции. Наибольший терапевтический эффект препаратов на основе полимеров наблюдается в терапии СГ, развившегося на фоне ношения МКЛ, при «компьютерном» синдроме, при инстилляциях гипотензивных лекарственных средств, а также при тяжелом течении СГ с наличием слизисто-нитчатого отделяемого – синдроме Сьегрена.

Наиболее эффективным в терапии СГ с нарушением стабильности муцинового слоя СП оказался препарат, обладающий хорошими мукомиметическими свойствами, препарат TS-полисахарида из семян тамарицина – визин-чистая слеза, так как TS-полисахарид по своей молекулярной структуре максимально сходен с муцином MUC1 слезной пленки, обладает оптимальными мукоадгезивными свойствами. Наибольший терапевтический эффект данного препарата ожидается в терапии СГ, развившегося на фоне дисфункции мейбомиевых желез, при блефаритах различной этиологии, включая аллергические и атопические, при климактерическом СГ.

Коррекция липодефицита наиболее эффективно осуществлялась препаратами гиалуроновой кислоты – визмед в виде глазных капель и глазного геля. Гиалуроновая кислота, являясь универсальным природным смазочным материалом, обеспечивает полноценное увлажнение, питание и защиту ПОГ и стабилизирует липидный слой слезной пленки, чем уменьшает испарение жидкости. Данная группа препаратов наиболее эффективна в терапии климактерического СГ, вторичного СГ после перенесенных офтальмоинфекций и других воспалительных заболеваний ПОГ, после рефракционных и других офтальмологических операций, при развитии возрастных и нейротрофических дегенеративных изменений конъюнктивы и роговицы.

Учитывая данные проведенных исследований, можно отметить, что подбор слезозаместительной терапии носит строго индивидуальный характер. Основой успешного лечения СГ является оптимально персонализированная слезозаместительная терапия, базирующаяся на зависимости преобладания дефицита того или иного слоя слезной пленки и химического состава препарата искусственной слезы.

Касимов Э.М., Меджидова С.Р., Слепова О.С.

Антинуклеарные антитела в диагностике увеитов аутоиммунного генеза

Национальный центр офтальмологии им. акад. З. Алиевой, г. Баку;
ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава
России, г. Москва

Несмотря на результаты многочисленных исследований, решение целого ряда вопросов этиологической диагностики, патогенеза, прогноза течения и рациональной терапии эндогенных увеитов не теряет своей актуальности (Рустамова Н.М., 2000; Дроздова Е.А., Тарасова Л.Н., 2012; Dupont B., Kettering S., 2000). Лечебная тактика затруднена полиэтиологичностью увеитов, сложностью их патогенеза (Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А., 1985; Катаргина Л.А., 1993; Rougier M.B., Isber R., Colin J., 2001). Одной из частых этиологических причин увеитов являются системные аутоиммунные заболевания. В отечественной и зарубежной литературе освещены различные вопросы диагностики и лечения аутоиммунной патологии органа зрения (Слепова О.С., 1992; Nussenblatt R., 1991-2000). Одним из признанных лабораторных показателей аутоиммунной патологии различной локализации является наличие в крови большого антинуклеарных антител (АНА). АНА представляют собой аутоантитела, связывающиеся с нуклеиновыми кислотами и ассоциированными с ними белками. Механизм индукции АНА связывают с активацией апоптоза кератиноцитов, лимфоцитов и других клеток и сенсибилизацией организма к ядерным антигенам, которые становятся доступными в ходе этих процессов. Образующиеся иммунные комплексы антиген – антитело откладываются на базальных мембранах различных тканей и органов, снабжающих их кровью сосудов, активируя систему комплемента и вызывая воспаление и деструкцию тканей. АНА выявляются более чем у 90% пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани и имеют патогенетическое значение (например, при системной красной волчанке с поражением почек). Вместе с тем представители АНА, помимо системных аутоиммунных заболеваний, могут встречаться при целом ряде инфекционных, воспалительных и онкологических заболеваний, в том числе и при поражении глаз (Лапин С.В., 2010; Fenger M. et al., 2004).

Цель: оценить роль выявления антинуклеарных антител в комплексной диагностике эндогенных увеитов.

Материал и методы. Обследованы 115 пациентов (в возрасте 19–47 лет) с различными увеитами в иммунологическом подразделении лабораторно-диагностического отдела Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой. АНА определяли в сыворотке крови в остром периоде заболевания при первичном обращении пациента и через 1 неделю после клинического выздоровления. Использовался иммуноферментный анализ с применением скрининговой панели (ANA Screen ELISA IgG, «Euroimmun», Германия). Эта панель позволяет определить антитела против нуклеиновых кислот, гистонов, белков ядерной мембраны, компонентов сплайсосом, рибонуклеопротеинов, белков ядрышек, белков центромер. Оценка результатов определяется отношением абсорбции исследуемого образца к абсорбции калибратора (cut-off). При значении отношения, равного или больше 1, ответ считается позитивным.

Результаты и обсуждение. Из 115 образцов сывороток крови, исследованных при первичном обращении, позитивный ответ отмечался в 49 (42,6%) случаях. Следует отметить, что проводимые параллельно ревматические пробы (определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка, антистрептолизина) были положительны лишь в 28 (57,1%) из этих 49 случаев. Наличие соматического аутоиммунного заболевания было подтверждено у 32 (65,3%) из 49 АНА – позитивных пациентов; у остальных 17 нозология происхождения увеита была представлена герпесвирусными инфекциями – у 10 (20,4%) человек, токсоплазмозом – у 4 (8,2%), вирусным гепатитом – у 1 (2,0%); у 2 (4,1%) больных этиология осталась неясной.

При повторном обследовании, несмотря на благоприятный исход увеита, АНА-позитивные пациенты составили основную часть больных с подтвержденным аутоиммунным соматическим заболеванием (21 из 32 – 65,6%). Из остальных 17 пациентов с вышеперечисленной другой этиологией увеита АНА при клиническом выздоровлении определялись в сыворотке крови лишь у больного вирусным гепатитом и у 2 пациентов с герпесвирусной инфекцией (3 из 17 – 17,6%).

Заключение. Результаты проведенных исследований позволяют сделать заключение, что тест на наличие АНА, лежащий в основе комплексной диагностики аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, может быть использован как важный диагностический критерий при увеитах, ассоциированных с данной соматической патологией. Грамотный подбор комплекса соответствующей терапии возможен только при наличии результатов целенаправ-

вленного диагностического обследования. Кроме того, АНА могут выявляться у больных увеитами и при воспалительной патологии сосудистого тракта другого генеза. Для подтверждения аутоиммунного характера увеита целесообразно повторное обследование. Это позволит отличить временную индукцию аутоантител от их стойкого присутствия, характерного для истинно аутоиммунного заболевания. Принимая во внимание, что хронические рецидивирующие увеиты преимущественно поражают людей трудоспособного возраста, отличаются повышенным риском пролиферативных осложнений и высокими показателями частоты инвалидности, полноценное диагностическое обследование таких больных с включением современных специфических тестов имеет важное социальное значение для проведения адекватной терапии и предупреждения повторных рецидивов.

Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Арестова Н.Н., Любимова Н.В., Шестова Ю.П., Гвоздюк Н.А.

Результаты хирургического лечения осложнений увеитов у детей, получающих генно-инженерные биологические препараты

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Общепризнано, что для эндогенных увеитов у детей характерно быстрое развитие широкого круга осложнений, нередко требующих хирургического лечения. При этом важным фактором успеха вмешательства и минимизации частоты послеоперационных воспалительных осложнений является ремиссия воспалительного процесса. В связи с недостаточной эффективностью местного противовоспалительного лечения, значительному числу детей с хроническими увеитами требуется назначение системной иммуносупрессивной терапии. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – новый класс иммуномодулирующих лекарственных средств, позволяющих селективно блокировать определенные детерминанты иммунокомпетентных клеток, молекулы адгезии, провоспалительные

цитокины и их рецепторы. В настоящее время ГИБП успешно применяются для лечения различных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, однако публикации, посвященные их применению при увеитах у детей немногочисленны, а течение послеоперационного периода хирургических вмешательств, проведенных на фоне применения ГИБП, не анализировалось.

Цель: изучить особенности течения послеоперационного периода и результаты хирургических вмешательств, выполненных на фоне применения ГИБП.

Материал и методы. Проанализировано течение послеоперационного периода у 35 детей (27 девочек, 8 мальчиков) в возрасте от 3 лет 7 месяцев до 17 лет 10 месяцев (в среднем – $10,2 \pm 2,9$ года) с увеитами, ассоциированными с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). У большинства (34 (97%) ребенка) пациентов наблюдался передний, у 1 – панuveит. Двусторонний воспалительный процесс был у 29, односторонний – у 6 детей. Длительность заболевания увеитом на момент операции составила от 4 месяцев до 14 лет 10 месяцев (в среднем – $5,3 \pm 3,3$ года).

Всем детям ревматологами были назначены ГИБП по стандартным схемам в связи недостаточной эффективностью традиционной терапии системного процесса. Большинство пациентов в период хирургического вмешательства получали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-?). Адалimumаб (хумира) – препарат моноклональных антител к ФНО-?, идентичных IgG1 человека, был назначен 21 ребенку, инфликсимаб (ремикейд) – препарат химерных IgG1 моноклональных антител к ФНО-? – 4, абатацепт (оренсия) – блокатор ко-стимулирующего сигнала активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28 – 8, ритуксимаб (мабтера) – препарат химерных моноклональных антител, связывающихся с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах – 2 детям. У 1 пациента операции выполнены на фоне двух последовательно назначенных ГИБП, у 7 – в период лечения вторым препаратом. Длительность терапии ГИБП до операции варьировала от 2 месяцев до 3 лет 11 месяцев (в среднем – $11,1 \pm 7,3$ месяца).

Большинство ГИБП применялись в составе комплексного системного лечения и наиболее часто сочетались с метотрексатом, его комбинацией с циклоспорином или небольшими дозами кортикостероидов (табл. 1).

Анализ показал, что до назначения ГИБП у 30 (86%) детей наблюдался активный увеит (из них у 26, несмотря на системную терапию 1-3 «традиционными» препаратами), у 4 – ремиссия, у 1 –

воспалительный процесс в глазу манифестировал на фоне лечения ГИБП (абатацепт).

В результате включения в схему терапии ГИБП у 20 (67%) из 30 пациентов достигнута ремиссия увета, в остальных случаях отмечалось уменьшение активности заболевания или частоты рецидивов, что позволяло провести хирургическое вмешательство. Пациентам с минимальной активностью увеита (клетки в передней камере до «+0,5») в период подготовки к операции усиливали местную терапию (инстилляци, периокулярные инъекции кортикостероидов).

Хирургические вмешательства проведены на 50 глазах (73 операции). Спектр вмешательств представлен в табл. 2. Наиболее частой операцией была экстракция катаракты (ЭК), в ходе которой в 24 (60%) из 40 случаев имплантировали интраокулярную линзу (ИОЛ). Синустрабекулэктомия (СТЭ) в связи со вторичной глаукомой, не компенсированной на максимальном гипотензивном режиме, выполнена в 14 случаях (из них в 8 – с интраоперационной аппликацией 5-фторурацила (5ФУ), в 3 – митомицина С (ММС), в 1 – с имплантацией коллагенового дренажа). Витрэктомия проводили, как правило, в качестве второго этапа хирургического вмешательства при наличии значительных помутнений стекловидного тела. У 3 детей показанием к ее выполнению был резистентный к медикаментозной терапии гемофтальм, у 1 ребенка – регматогенная отслойка сетчатки.

Лазерные вмешательства проведены на 17 глазах (30 операций). Спектр вмешательств представлен в табл. 3.

Таблица 1

Препараты, получаемые пациентами параллельно с ГИБП

Базисные препараты	Число детей
Метотрексат	16
Циклоспорин	3
Сульфасалазин	1
Метотрексат и циклоспорин	7
Кортикостероиды и метотрексат	5
Кортикостероиды, метотрексат и циклоспорин	1
Монотерапия адалимумабом	2

Таблица 2

Хирургические вмешательства, проведенные на фоне лечения ГИБП

Хирургические вмешательства	Число операций
Экстракция катаракты – с имплантацией ИОЛ	24
– с передней витрэктомией	16
Синустрабекулэктомия	14
Витрэктомия	11
Промывание передней камеры	2
Скарификация роговицы	2
Реконструкция передней камеры с удалением зрачковой мембраны или с передней витрэктомией	2
Удаление вторичной катаракты	1
Пластика фильтрационной подушечки	1

Таблица 3

Лазерные вмешательства, проведенные на фоне лечения ГИБП

Лазерные вмешательства	Число операций
ИАГ-лазерная гониосинехотомия	6
Аргон(диод)/ИАГ-лазерная иридотомия	5
Лазерная деструкция экссудата/ мембраны на ИОЛ	5
ИАГ-лазерная задняя капсулотомия	14

Длительность динамического наблюдения после операции составила от 5 месяцев до 2 лет 11 месяцев (в среднем – $1,4 \pm 0,8$ года).

Результаты. Анализ показал, что хирургические вмешательства у всех пациентов протекали гладко, нарастания частоты рецидивов увеита в послеоперационном периоде обнаружено не было.

После проведения СТЭ вне зависимости от активности и стойкости ремиссии увеита на момент операции воспалительных осложнений не наблюдалось. Однако в ранние сроки после вмешательства в 6 глазах отмечено подпаивание радужки к внутренней фистуле. Во всех случаях успешно проведена ИАГ-лазерная гониосинехио-

томя. У одного ребенка в связи с избыточной фильтрацией после СТЭ с аппликацией ММС через 3 месяца выполнена пластика фильтрационной подушечки. В результате гипотензивных вмешательств у всех пациентов достигнута стойкая компенсация ВГД: в 7 глазах после одной операции, в 4 – после двух (у одного ребенка первая антиглаукоматозная операция сделана до назначения ГИБП).

После ЭК в большинстве (29 из 40, 73%) случаев осложнений не отмечалось, в 6 (15%) глазах наблюдалась экссудативная реакция, в 5 (12%) – рецидив задних синехий с картиной «бомбаж» радужки. Установлено, что выраженный экссудативный и/или пролиферативный процесс наблюдался только в случаях проведения значительных реконструктивных манипуляций в передней камере (разделение круговых задних синехий с или без удаления прехрусталиковой пленки). Кроме того, выявлена тенденция к более высокой частоте осложнений у пациентов с субактивным увеитом в период вмешательства (4 из 14, 29%) и с ремиссией менее 3 месяцев (4 из 11, 36%), чем при ремиссии более 3 месяцев (3 из 15, 20%), однако отличия не были статистически достоверными ($p > 0,05$). Интересно отметить также несколько более высокую частоту осложнений в глазах с афакией, чем при имплантации ИОЛ (31% и 25% соответственно, $p > 0,05$), что, вероятно, связано с большей частотой объемных реконструктивных манипуляций в передней камере у пациентов, которым имплантация ИОЛ не проводилась (100% и 67% соответственно, $p < 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде аргон(диод)/ИАГ-лазерная иридотомия выполнена в 5 глазах (в 4 артификачных и в 1 – афакичном), лазерная деструкция экссудата на передней поверхности ИОЛ – в 1 случае.

В отдаленные сроки в 3 глазах с субактивным увеитом на момент ЭК, послеоперационной экссудативной реакцией и дальнейшим рецидивирующим течением увеита сформировалась фиброзная мембрана на передней поверхности ИОЛ. После ее ИАГ-лазерной деструкции в 1 из 3 случаев наблюдался рецидив мембраны и «бомбаж» радужки, в связи с чем проведено хирургическое вмешательство. Кроме того, в отдаленном периоде выполнена реконструкция передней камеры и передняя витрэктомия в афакичном глазу в связи с возникновением зрачкового блока и удаление вторичной катаракты (шаров Эльшнига) – в артификачном.

Редким для ЮИА ассоциированных увеитов осложнением было развитие в отдаленном послеоперационном периоде гемофтальма

и/или гифемы. Кровоизлияния возникли в 2 артификачных и в 4 афакичных глазах на фоне обострения или вялотекущего увеита в сроки от 3 месяцев до 4,5 лет после ЭК и в половине случаев имели рецидивирующий характер. Следует отметить, что ранний послеоперационный период в 4 из 6 глаз протекал без осложнений, а какой-либо связи кровоизлияний с применением ГИБП обнаружено не было. Ввиду недостаточной эффективности медикаментозной терапии в 2 случаях проведено промывание передней камеры, в 3 – витрэктомия.

В связи с развитием фиброза задней капсулы ИАГ лазерная капсулотомия проведена в 14 глазах. Следует отметить 4 случая «рецидива» вторичной катаракты с формированием фиброзной мембраны на задней поверхности ИОЛ. При этом во всех глазах вмешательство выполнено на фоне остаточной активности или нестойкой ремиссии увеита, а рецидивирующее течение увеита в послеоперационном периоде отмечено в 3 случаях.

После витрэктомии в 2 из 3 глаз, прооперированных на фоне субактивного увеита, отмечалась невысокая цилиохориоидальная отслойка с прилеганием в результате медикаментозной терапии. В остальных случаях послеоперационный период протекал гладко, а у ребенка с регматогенной отслойкой сетчатки достигнуто ее прилегание после витрэктомии с введением силикона. В целом более одного хирургического или хирургическое и лазерное вмешательства проведены в 16 (67%) артификачных и 7 (44%) афакичных глазах ($p > 0,05$).

Анализ показал, что до хирургического лечения острота зрения менее 0,05 была в 31 (62%) глаз, от 0,05 до 0,3 – в 14 (28%), от 0,4 до 1,0 – в 5 (10%). В конце периода наблюдения эти показатели составили 20, 32 и 48% соответственно. Повышение остроты зрения наблюдалось в 40 (80%) глазах, в 5 (10%) она не изменилась и в 5 (10%) – понизилась (в 3 – вследствие прогрессирования катаракты, в 1 – дистрофических изменений сетчатки, в 1 – после ее отслойки).

Таким образом, включение ГИБП в схему лечения детей с ЮИА ассоциированными увеитами позволило достичь ремиссии воспалительного процесса в 67% случаев и уменьшения активности заболевания в остальных. Это дало возможность провести хирургические вмешательства в большинстве случаев без воспалительных осложнений, добиться повышения остроты зрения в 80% глаз, его стабилизации – еще в 10%, а также компенсации глаукомы у всех прооперированных пациентов. Установлена связь развития экссудативных и пластических реакций в послеоперационном периоде с трав-

матичностью вмешательства и тенденция к их более частому развитию при субактивном процессе или нестойкой ремиссии увеита в период проведения операции. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения ГИБП в схему терапии детей с рефрактерными увеитами, требующими хирургического лечения. Актуальными являются дальнейшая оптимизация медикаментозной терапии увеитов для достижения стойкой ремиссии заболевания и усовершенствование хирургической техники, направленное на уменьшение травматичности операций.

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

Сравнительный анализ анатомо-функциональных результатов экстракции постувеальных катаракт у детей

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Формирование катаракты является одним из наиболее частых осложнений эндогенных увеитов, особенно в детском возрасте. Частота осложненных катаракт значительно варьирует, по данным разных авторов, и в различных этиопатогенетических группах увеитов, достигая 83% (Катаргина Л.А., 1992, 2000; Kanski J., 1984; Norer P.L., 1990; Lam L.A., 2003; Durrani O.M., 2004; Kump L.I., 2006). При этом катаракты – одна из ведущих причин обратимого снижения зрительных функций.

Особенностью постувеальных катаракт является частое сочетание с другими изменениями со стороны переднего отрезка глаза (помутнение роговицы, заращение зрачка, прехрусталиковая пленка, периферические передние сращения и др.).

Вопрос о коррекции послеоперационной афакии при увеитах является одним из наиболее спорных. Многочисленными исследованиями доказано, что с точки зрения реабилитации пациента, наиболее совершенным методом коррекции афакии в настоящее время является интраокулярная. Однако именно осложненные катаракты длительное время рассматривались как противопоказание к им-

плантации искусственного хрусталика. В значительной мере это было связано с эндотелиальными послеоперационными осложнениями, обусловленными как его исходными изменениями на фоне хронического увеита, так и повреждением во время операции. Кроме того, несовершенство конструкции и материалов интраокулярных линз (ИОЛ) приводило к высокой частоте осложнений воспалительного и пролиферативного характера в раннем и в отдаленном послеоперационном периоде (Катаргина Л.А., 2000; Kanski J.J., 1984; Foster C.S., 1989; Probst L.E., 1996; Lundvall A., 2000).

Прогресс в технологии хирургии катаракты, появление нового поколения биоинертных высокоэластичных ИОЛ, адекватных технологиям малых разрезов, традиционно применяемым в детской практике, радикально изменили отношение офтальмологов к интраокулярной коррекции, позволили расширить показания к ее применению, в том числе и при увеитах. Однако исследования, посвященные имплантации ИОЛ при осложненных катарактах у детей, единичны (Lam D.S., 1998; Ben Ezra D., 2000; Estafanous M.F.G., 2001; Lam L.A., 2003).

Цель: сравнительный анализ анатомо-функциональных результатов экстракции постувеальных катаракт с и без имплантации ИОЛ у детей.

Материал и методы. Проанализированы ход и течение послеоперационного периода 153 вмешательств у 115 детей с эндогенными увеитами. 1-ю группу составили 75 пациентов (90 глаз), которым выполнена экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ. Во 2-ю группу вошли 40 детей (63 глаза), которым имплантация не проводилась в связи с отказом родителей, наличием протяженных периферических передних синехий, афакии на парном глазу и невозможности использовать контактную коррекцию или гипотонии и субатрофии глаза.

Экстракция катаракты (ЭК) выполнена в возрасте от 2 до 16 лет (в среднем – 9 лет). Длительность интенсивного помутнения хрусталика варьировала от 1 месяца до 6 лет (в среднем – 13 месяцев). Передний увеит выявлен в 114 (75%) глазах, периферический – в 17 (11%), панuveит – в 22 (14%).

Следует отметить, что на момент операции структурные изменения переднего отрезка глаза в 1 и 2-й группах существенно не отличались, однако у пациентов, которым имплантация ИОЛ не проводилась, чаще наблюдались задние и периферические передние синехии, прехрусталиковая пленка и дистрофические изменения радужки (*табл. 1*).

Таблица 1

Структурные изменения переднего отрезка глаза до операции

	1-я группа, % (n=90)	2-я группа, % (n=63)	p
Состояние роговицы:			
– краевая дистрофия	42	43	>0,05
– лентовидная дистрофия	26	40	>0,05
– фиброзные изменения эндотелия	1	3	>0,05
Состояние радужки:			
– дистрофические изменения	63	84	<0,05
– «бомбаж»	2	8	<0,05
– неоваскуляризация	12	17	<0,05
Синехии:			
– передние	2	32	<0,05
– задние	73	95	<0,05
Глубина передней камеры:			
– мельче средней	32	38	<0,05
– неравномерная	4	38	<0,05
Хрусталик:			
– прехрусталиковая пленка	28	60	<0,05
– диффузное помутнение	87	78	<0,05
– помутнение под задней капсулой	13	22	<0,05
– кальцификация вещества	12	11	<0,05
– набухание	3	3	<0,05
Вторичная гипертензия или глаукома	19	25	>0,05

По данным ультразвукового исследования, в 125 (82%) глазах наблюдались помутнения стекловидного тела различной степени выраженности, в 28 (18%) – проминенция диска зрительного нерва, в 21 (14%) – задняя отслойка стекловидного тела.

На момент операции правильное положение глаз было у 72 (63%) детей, у 32 (29%) отмечалось расходящееся, у 11 (10%) – сходящееся косоглазие.

Экстракцию катаракты проводили методом мануальной аспирации-ирригации с использованием тоннельных роговичных разрезов и вискоэластиков. Для имплантации использовали моноблочные AcrysofSN60AT, SN60WF (Alcon), Aqua free yellow, Hydro-Sense (Rumex) и трехчастные Nex-Acri (Nidek), AcrysofMA60AC (Alcon) складывающиеся ИОЛ.

Реконструктивные манипуляции в передней камере проведены в 67 (74%) глазах с имплантацией и в 57 (90%) – без имплантации ИОЛ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Результаты. Хирургическое вмешательство во всех случаях протекало без серьезных осложнений, а в его результате был получен удовлетворительный анатомический эффект. Ранний послеоперационный период (до 1 месяца) протекал адекватно в 86% глаз с артифакцией и в 83% – без имплантации ИОЛ. При этом существенных различий в частоте осложнений выявлено не было (табл. 3).

Обнаружена зависимость развития экссудативных и пластических реакций в раннем послеоперационном периоде от стойкости ремиссии увеита на момент операции: экссудативные реакции возникли в 20 (24%) из 85 случаев в группе с нестойкой (менее 3 месяцев) ремиссией и лишь в 4 (6%) из 68 – со стойкой, $p < 0,05$.

Таблица 2

Реконструктивные вмешательства при экстракции постувеальных катаракт у детей

Реконструктивные вмешательства	ЭК с имплантацией ИОЛ (n=90), %	ЭК без имплантации ИОЛ (n=63), %	p
Разделение задних синехий	52	30	<0,05
Разделение задних синехий и удаление прехрусталиковой пленки	20	27	>0,05
Разделение передних и задних синехий и удаление прехрусталиковой пленки	2	33	<0,05
Скарификация роговицы	9	13	>0,05
Субтотальная витрэктомия	3	2	>0,05
Удаление задней капсулы и передняя витрэктомия	1	84	–

Таблица 3

**Течение раннего послеоперационного периода
после экстракции постувеальной катаракты у детей**

Течение раннего послеоперационного периода	Артифакция (n=90), %	Афакия (n=63), %	p
Экссудативная реакция	14	17	>0,05
Рецидив задних синехий с «бомбажем» радужки	10	2	>0,05
Рецидив задних синехий без «бомбажа» радужки	7	2	>0,05
Гифема	1	2	>0,05
Неосложненная грыжа стекловидного тела	0	1	>0,05
Транзиторное повышение ВГД	0	1	>0,05

В раннем послеоперационном периоде лазерные вмешательства проведены в 13 (14%) глаз с артифакцией (ИАГ-аргон лазерная иридотомия при «бомбаже» радужки – в 7, ИАГ-лазерная деструкция сгустка крови на ИОЛ – в 2, экссудата на ИОЛ – в 2, задняя синехиотомия – в 2). Необходимо отметить, что в связи с «зарастанием» коллобом для достижения стойкого анатомического эффекта 3 глазах потребовались повторные ИАГ-лазерные иридотомии, а в 1 – хирургическая иридэктомия. В глазах с афакией ИАГ-лазерная деструкция постэкссудативной зрачковой мембраны выполнена в 3 (5%) глазах, из них в 1 – в сочетании с передней синехиотомией.

При анализе течения увеита установлено, что до экстракции катаракты число глаз с высокой частотой рецидивов (3 и более раз в год) существенно не отличалось в группах с последующей артифакцией (39 из 90, 43%) и афакией (31 из 63, 49%), $p > 0,05$. После операции частота обострений в обеих группах значительно снизилась, однако более существенно в глазах с артифакцией (7 и 24% соответственно, $p < 0,05$). При этом назначение или усиление системной терапии в течение года после операции потребовалось у 10 (11%) детей с артифакцией и у 5 (8%) детей с афакией ($p > 0,05$).

В глазах с и без имплантации ИОЛ также не обнаружено существенных различий в частоте отдаленных (до 1 года) послеоперационных осложнений. Однако в глазах с афакией чаще отмечен реци-

Таблица 4

**Течение отдаленного послеоперационного периода
после экстракции постувеальной катаракты у детей**

Течение отдаленного послеоперационного периода	Артифакция (n=90), %	Афакия (n=63), %	p
Передние сращения			
– впервые	2	5	>0,05
– рецидив	0	17	>0,05
Рецидив задних синехий	17	11	>0,05
Рецидив задних синехий с «бомбажем» радужки	8	0	<0,05
Захват зрачка	3	0	>0,05

див передних синехий, что было, вероятно, связано с их более высокой исходной частотой, а в глазах с артифакцией – рецидив задних синехий с «бомбажем» радужки, требующим проведения иридэктомии (табл. 4).

Обнаружено, в случаях с имплантацией ИОЛ рецидив задних синехий с «бомбажем» радужки в раннем и/или отдаленном послеоперационном периоде чаще наблюдался в глазах с круговыми задними синехиями до операции – в 14 (44%) из 33 случаев, чем при их протяженности до 3/4 окружности зрачка – в 2 (13%) из 14 и до 1/2 – в 1 (5%) из 19, $p < 0,05$. При афакии аналогичная картина наблюдалась только в 2 (5%) из 42 глаз с круговыми задними синехиями до операции.

Фиброз задней капсулы в течение года после операции выявлен в 47 (55%) из 86 глаз с артифакцией и в 4 (44%) из 9 – с афакией, фиброз в сочетании с шарами Эльшнига – в 13 (15%) и 1 (11%) случаях соответственно, $p > 0,05$. Преципитаты на ИОЛ образовались в 28 (31%) глазах.

ИАГ-лазерная деструкция вторичной катаракты (задняя капсулотомия) проведена в 42 (49%) из 86 артифакционных и в 2 (22%) из 9 афакических глаз. В 7 глазах с множественными преципитатами на передней поверхности ИОЛ выполнено их ИАГ-лазерное «сдувание».

Захват зрачка во всех случаях был успешно устранен хирургически. Субтотальная витрэктомия как второй этап хирургического вмешательства проведена при сочетании осложненной катаракты с

Таблица 5

**Повышение максимальной корригированной остроты зрения
у детей после экстракции постувеальной катаракты**

Острота зрения	Артифакция, n=90 (%)	Афакия, n=63 (%)	Всего, n=153 (%)
Не повысилась	3	12	7
Повысилась			
– на сотые	8	12	10
– на 0,1-0,3	24	37	29
– на 0,4-0,6	31	11	23
– на 0,7-0,9	34	28	31

выраженными помутнениями стекловидного тела в 7 (8%) глазах с артифакцией и в 6 (10%) – с афакией. Удаление вторичной катаракты в сочетании с передней витрэктомией выполнено в 3 афакичных глазах. Фистулизирующие антиглаукоматозные операции сделаны в 4 глазах с артифакцией и в 4 глазах – с афакией. В 1 афакичном глазу проведена скарификация роговицы.

Через 1 год после вмешательства повышение остроты зрения наблюдалось в 97% артифактичных и в 88% афакичных глаз (табл. 4). При этом повышение максимальной корригированной остроты зрения более чем на 0,1 достоверно чаще встречалось в случаях имплантации ИОЛ – в 80 (89%) глазах, чем при афакии – в 47 (75%), $p < 0,05$.

В течение 1 года после операции восстановление правильного положения глаз отмечено у 10 (23%) из 43 детей с косоглазием, уменьшение угла косоглазия (на 5–10) – еще у 8 (19%).

Таким образом, в результате экстракции постувеальной катаракты у всех детей достигнут хороший анатомический эффект. Существенных отличий в течении раннего и отдаленного послеоперационного периода у пациентов с имплантацией ИОЛ и афакией выявлено не было. Установлена связь частоты экссудативных реакций с длительностью ремиссии увеита до операции. Обнаружены более высокие функциональные результаты и более благоприятное течение увеита в течение года после операции в глазах с артифакцией, что позволяет в большинстве случаев считать имплантацию ИОЛ методом выбора коррекции афакии при экстракции постувеальной катаракты у детей.

Ковалева Л.А., Куликова И.Г., Слепова О.С.

Аутоиммунный компонент при центральных язвах роговицы

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Среди воспалительных заболеваний глаз наибольшие трудности в лечении представляют язвы роговицы. Известно, что они могут локализоваться в любой части роговицы, но чаще возникают в центральной зоне (по нашим данным – свыше 70%), где инфекция протекает более тяжело, труднее поддается лечению, чаще возникает перфорация роговицы и рубцевание в этой области всегда приводит к потере зрения.

Трудности лечения и значительное снижение остроты зрения во многом определяются недостаточностью сведений о патогенезе заболевания, в частности о роли аутоиммунного компонента при центральных язвах различной этиологии. Принято считать, что истинную аутоиммунную природу имеют краевые кератиты и язвы роговицы (язва Мурена и др.).

Цель: исследование системного клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза (роговицы и увеальной оболочки) у пациентов с центральными язвами роговицы и его взаимосвязи с клинической картиной заболевания.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 78 пациентов (78 глаз) с язвами роговицы центральной локализации. Возраст пациентов колебался от 23 до 82 лет.

Основываясь на клинических данных, язвы роговицы разделили по тяжести течения на легкую (18 больных), среднюю (26 больных) и тяжелую степени (34 больных). При оценке степени тяжести роговичных проявлений учитывали глубину, площадь и степень выраженности инфильтрации роговицы, а также глубину и площадь изъязвления. Кроме того, оценивали степень тяжести увеальных явлений, учитывая наличие преципитатов на эндотелии, состояние влаги передней камеры и наличие гипопиона.

В 56 (71,7%) из 78 случаев язвы роговицы сопровождалась явлениями увеита, у 22 (28,2%) больных увеальные явления отсутствовали. Увеальные явления также разделяли по степени тяжести на легкую – при наличии небольшой опалесценции влаги передней камеры или единичных преципитатов, среднюю – при наличии мут-

ной влаги передней камеры или большом количестве преципитатов, и тяжелую – при наличии гипопиона в передней камере. Из 56 пациентов с сочетанным поражением роговицы и увеальной оболочки у 29 (51,7%) имелись явления увеита средней степени тяжести, у 27 (48,2%) – тяжелой степени.

Основанием для этиологической диагностики язв роговицы служили данные анамнеза, клинические признаки, выявленные при биомикроскопии, и лабораторные методы исследования.

Учитывая характерные клинические признаки и лабораторные данные, язвы роговицы распределились по этиологии: герпетическая – 46 человек (46 глаз); бактериальная – 32 человека (32 глаза), из них у 14 человек (14 глаз) отмечалась первичная бактериальная инфекция, у 18 (18 глаз) – вторичная.

Лабораторная диагностика включала: иммунофлюоресцентное исследование соскобов с конъюнктивы на вирус простого герпеса; микробиологическое обследование (микроскопическое исследование мазков с конъюнктивы и посев полученного материала на бульонную среду и среду Сабуро с последующим исследованием культуры и определением возбудителя инфекции).

Для выявления аутоиммунного компонента использовали микромодификацию реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с экстрактами ткани роговицы и увеальной ткани, полученными из бычьих глаз.

Результаты. Результаты иммунологического исследования показали, что сенсibilизация к антигенам роговицы была выявлена у 23 (29,4%) человек из группы в целом, к антигенам увеа – у 29 (37,1%). Дифференцированный анализ результатов РТМЛ проводился по группам в зависимости от этиологии заболевания, степени тяжести роговичных и увеальных проявлений.

При язве роговицы легкой степени частота сенсibilизации к антигенам роговицы составляла 15,2%, при средней степени тяжести – 28,3%, при тяжелой степени – 33,6%, таким образом, увеличилась вдвое по сравнению с легкой степенью.

Тяжесть роговичных проявлений не всегда совпадала с тяжестью увеальных симптомов. Учитывая этот факт, был проведен отдельный анализ результатов РТМЛ с антигенами увеа в зависимости от степени тяжести увеита. В группе пациентов с язвами роговицы, не сопровождающимися увеальными явлениями, сенсibilизация к антигенам увеа выявлена в 21,6%. В группе пациентов с язвами роговицы, сопровождающимися увеальными явлениями средней и тяжелой степени, частота сенсibilизации к антигенам

увеа была вдвое выше и составила соответственно 41,8 и 46,1% случаев.

Отдельно были рассмотрены больные, у которых тяжелые роговичные поражения сочетались с выраженными увеальными явлениями (18 человек). В 14 (77,7%) из 18 случаев было отмечено сочетанное усиление клеточного иммунного ответа одновременно на антигены роговицы и увеа.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что по мере нарастания степени тяжести заболевания нарастают показатели системной сенсibilизации к антигенам роговицы и увеа.

Исследование разных этиологических групп показало, что при герпетических язвах частота выявления сенсibilизации к антигенам роговицы составила 13,6%. В группе бактериальных язв в целом она была достоверно выше, составляя 66,6% ($p = 0,007$). При этом у пациентов с первичной бактериальной инфекцией сенсibilизация к антигенам роговицы выявлялась в 50%, а при вторичной бактериальной инфекции, возникшей на фоне длительного течения герпетической язвы – в 80%, т. е. встречалась почти в 4 раза чаще, чем при герпетической инфекции (13,6%; $p = 0,01$).

Ответ в РТМЛ на антигены увеа также в целом чаще выявлялся при бактериальных язвах, причем без существенной разницы между первичной и вторичной инфекцией.

Таким образом, развитие аутосенсibilизации к антигенам тканей глаза как к роговице, так и к увеа значительно чаще встречалось при язве бактериальной этиологии по сравнению с герпетической. Кроме того, у больных с герпетической язвой роговицы число таких случаев возрастало более чем в 2 раза при осложнении вторичной бактериальной инфекцией.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о прямой корреляции между нарастанием аутосенсibilизации к антигенам тканей глаза и степенью тяжести язвы роговицы и увеита. В связи с этим представляется актуальным изучение вопроса о целесообразности, наряду с этиотропным лечением, более активного применения иммуносупрессивной терапии.

Нами, на основании клинического опыта, применялись ежедневные парабульбарные инъекции дексаметазона в микродозах (0,1–0,3 мл) в сочетании с антибактериальными и репаративными препаратами, до полного купирования симптомов воспалительного процесса в роговице и увеальной оболочке, что сокращало сроки лечения, способствовало формированию менее интенсивных помутнений роговицы и позволяло добиться более высокой остроты зрения.

Заключение. Таким образом, обнаружено, что развитие системного клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза зависит от этиологии и напрямую коррелирует с тяжестью язвы роговицы.

Частота аутосенсбилизации к антигенам тканей глаза значительно выше при первичной бактериальной инфекции по сравнению с герпетической и резко возрастает при осложнении герпетической язвы роговицы вторичной бактериальной инфекцией.

При вторичной бактериальной инфекции показатели клеточного иммунного ответа на антигены роговицы и увеа значительно превышают соответствующие показатели при первичной бактериальной инфекции.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что центральные язвы роговицы, наряду с краевыми, имеющими истинную аутоиммунную природу, также имеют в своем патогенезе аутоиммунный компонент, влияющий на течение заболевания и требующий внесения соответствующих корректировок в терапию язв роговицы различной этиологии, особенно бактериальной и вирусной, осложненной вторичной бактериальной инфекцией.

Это определяет актуальность целенаправленного изучения вопроса о показаниях и схемах иммуносупрессивной терапии в алгоритме лечения язв роговицы, с обязательным дифференцированным подходом под контролем иммунологических показателей.

Колесников А.В., Шулькин А.В., Баренина О.И.

Оксидативный статус роговицы при экспериментальной гнойной язве на фоне местного применения тиолового антиоксиданта

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, г. Рязань

Гнойная язва роговицы является тяжелой патологией глаза, поэтому разработка эффективных методов ее лечения является актуальной задачей офтальмологии. Одним из важных звеньев патогенеза гнойной язвы роговицы является активизация процессов перекисного окисления липидов. Продукция свободных радикалов при

чрезмерной активизации приводит к повреждению тканей роговицы (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н., 2001), поэтому патогенетически обоснованным является применение в комплексной терапии бактериальной язвы роговицы антиоксидантов. Представителем прямых антиоксидантов является ацетилцистеин (АЦЦ) – относящийся к группе тиолов (Sheffner A.L., et al., 1964), молекула которого содержит реактивные сульфгидрильные группы, способные связывать свободные радикалы (Aruoma O.I. et al., 1989). Помимо прямой антиоксидантной активности АЦЦ является также и непрямым антиоксидантом, т. к. стимулирует синтез глутатиона, являясь поставщиком цистеина, увеличивает активность глутатион-S-трансферазы, усиливает биотрансформацию ксенобиотиков в печени (Aruoma O.I. et al., 1989).

Цель: изучить влияние антиоксидантного препарата АЦЦ на выраженность окислительного стресса в роговице при экспериментальной гнойной язве.

Материал и методы. Исследование выполнено на 72 (144 глаза) кроликах-самцах породы шиншилла, средней массой 3500 ± 200 г. 3 интактных кролика (6 глаз) служили контролем. Стафилококковую гнойную язву роговицы моделировали по методике Н.А. Адамовой (1999). После инстилляционной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина в центральных отделах роговицы трепаном диаметром 5 мм наносили насечку на глубину 150 мкм, в пределах которой роговица расслаивалась, и отсепарованные слои удаляли. В полученный дефект втирали одну стандартную петлю (107-108 КОЕ) чистой культуры золотистого стафилококка. Через сутки после нанесения микробов на всех глазах развивались типичные гнойные язвы роговицы. Кроликов разделили на 3 группы: 1 группа – контроль патологии – экспериментальная гнойная язва роговицы без лечения; 2 – стандартное лечение гнойной язвы ципрофлоксацином (ципролет, Dr. Reddy's) 2 капли 4 раза в день; 3 – лечение ципролетом и АЦЦ 10% (Hexal Pharma GmbH) 4 раза в день по 2 капли. Для биохимических исследований животных забивали методом воздушной эмболии под тиопенталовым наркозом на 1, 2, 3, 5, 7, 14, 21 и 28 сутки. В гомогенате роговицы определяли: концентрацию малонового диальдегида (МДА, нмоль/мг белка); уровень безбелковых тиоловых групп (GSH, мкмоль/мг белка), активность супероксиддисмутазы (SOD, ЕА/мг белка); активность глутатионпероксидазы (GPx, нмоль НАДФН/мин?мг белка); активность глутатион-S-трансферазы (GT, мкмоль ХДНБ/мин?мг белка). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных про-

грамм Statistica 6.1. Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилса. Различия между группами, имеющими нормальное распределение, оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), тест Ньюмена – Кейсла. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения.

Результаты. У всех животных гнойная язва сформировалась в течение 12–24 часов после внесения культуры. С 1 по 3 сутки клиническая картина соответствовала стадии инфильтрации, с 3 по 7 сутки – изъязвления, с 7 по 21 сутки – эпителизации, с 21 по 28 сутки – формирования рубца. В стадии изъязвления на 9 глазах сформировалось десцеметоцеле, закончившееся в 5 случаях перфорацией глаза.

Развитие экспериментальной гнойной язвы роговицы сопровождалось активацией процессов перекисного окисления липидов, что представлено в *табл. 1*.

На фоне лечения ципролетом на 5 глазах язвенный дефект не сформировался, стадия инфильтрации перешла в стадию эпителизации и рубцевания с 5–6 суток опыта, у животных со сформировав-

Таблица 1

Выраженность окислительного стресса при стафилококковой гнойной язве ($M \pm m$)

Серии эксперимента	МДА	GSH	SOD	GPx	GT
Интактные кролики	3,0±0,25	19,7±0,79	3,2±0,08	19,4±0,78	0,26±0,02
1 сутки	3,5±0,2	16,6±0,56*	2,9±0,2	18,1±0,60	0,24±0,019
2 сутки	4,1±0,25	17,4±0,58	2,9±0,13	21,4±0,57	0,32±0,019*
3 сутки	5,1±0,37*	14,8±0,53*	2,7±0,13	23,1±0,64*	0,21±0,016
5 сутки	6,0±0,36*	10,5±0,52*	1,5±0,14*	13,1±0,50*	0,17±0,018*
7 сутки	5,3±0,29*	9,1±0,45*	1,4±0,14*	16,6±0,63*	0,19±0,010*
14 сутки	4,2±0,36	15,8±0,78*	2,2±0,19*	17,2±0,55*	0,24±0,009
21 сутки	3,1±0,34	17,4±1,15*	3,15±0,08	19,6±0,63	0,29±0,007
28 сутки	3,4±0,22	20,8±1,04	3,2±0,17	21,0±0,39	0,26±0,015

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с показателями интактных животных.

шимся язвенным дефектом площадь и глубина была меньше, десцеметоцеле сформировалось только на 4 глазах, перфорации не наблюдалось ни в одном случае. Начало эпителизации язвенного дефекта наступало в среднем на 2 дня раньше, тогда как продолжительность полной эпителизации поверхности дефекта была такой же, как и при отсутствии лечения. Степень, скорость и интенсивность рубцевания в случаях со сформировавшимся язвенным дефектом существенно не отличались от группы без лечения, но зависели от степени выраженности разрушения ткани. При изучении антиоксидантного статуса роговицы в данной серии были получены следующие результаты (*табл. 2*).

На фоне совместного применения АЦЦ и ципролета язвенный дефект не сформировался на 7 глазах и патологический процесс перешёл в стадию эпителизации и рубцевания на этих глазах с 4 суток эксперимента. На глазах со сформировавшимися язвами десцеметоцеле наблюдалось в 1 случае, перфораций роговицы не было. Фаза эпителизации в случаях со сформировавшимся язвенным де-

Таблица 2

Выраженность окислительного стресса на фоне лечения ципролетом ($M \pm m$)

Серии эксперимента	МДА	SH	SOD	GPx	GT
Интактные кролики	3,0±0,25	19,7±0,79	3,2±0,08	19,4±0,78	0,26±0,02
1 сутки	4,3±0,26*	19,5±0,80#	2,4±0,24*	19,2±0,60	0,26±0,018
2 сутки	4,9±0,43*	15,4±0,67*	2,3±0,22*#	17,1±0,88#	0,24±0,021#
3 сутки	5,3±0,33*	14,6±0,75*	2,0±0,21*#	20,1±1,25	0,18±0,018*
5 сутки	4,7±0,42*#	13,7±1,07*#	2,1±0,25*#	15,5±0,6*#	0,17±0,020*
7 сутки	3,8±0,33#	14,6±1,06*#	2,4±0,22*#	15,9±0,49*	0,22±0,021
14 сутки	3,3±0,32	17,3±1,11	2,8±0,23	18,3±0,94	0,26±0,019
21 сутки	2,7±0,19	19,5±0,74	3,3±0,2	19,3±0,79	0,26±0,015
28 сутки	3,3±0,25	20,1±0,79	3,2±0,18	19,5±0,81	0,27±0,02

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с показателями интактных животных; # – $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с показателями животных с экспериментальной гнойной язвой.

фектом начиналась в те же сроки, что и при отсутствии лечения, и на 1,67 дня позже, чем при монотерапии ципролетом. Фаза рубцевания при использовании АЦЦ отличалась от группы без лечения и монотерапии ципролетом более выраженным процессом пролиферации с формированием более грубого помутнения роговицы. Биохимические показатели роговицы при комбинированном применении АЦЦ и ципролета в сравнении с показателями контрольных животных и животных, получающих лечение ципролетом, представлены в *табл. 3*.

Обсуждение. В настоящем исследовании установлено, что развитие стафилококковой язвы роговицы приводит к активизации продукции свободных радикалов и развитию окислительного стресса с максимумом выраженности на 5-7 сутки, что соответствует наибольшей активности воспалительного процесса.

В ответ на повышенную продукцию свободных радикалов на 2-3 сутки происходит разбалансировка антиоксидантной системы:

Таблица 3

**Выраженность окислительного стресса
на фоне лечения ципролетом и АЦЦ (M ± m)**

Серии эксперимента	МДА	SH	SOD	GPx	GT
Интактные кролики	3,0±0,25	19,7±0,79	3,2±0,08	19,4±0,78	0,26±0,02
1 сутки	3,2±0,14§	18,9±0,66#	2,6±0,09	20,1±0,62	0,22±0,01
2 сутки	4,1±0,26	17,7±0,54§	2,7±0,09	19,5±0,78§	0,26±0,02#
3 сутки	4,4±0,25*	17,2±0,47#§	2,6±0,22§	17,4±0,54#	0,23±0,01
5 сутки	4,8±0,40*#	16,7±0,49#§	2,5±0,19#	17,5±0,55#§	0,21±0,02
7 сутки	4,8±0,34*§	17,9±0,70#§	2,3±0,17*#	18,0±0,87	0,21±0,02
14 сутки	3,9±0,36	19,8±0,59#	2,3±0,13*§	16,8±0,44*	0,25±0,01
21 сутки	3,7±0,24§	21,7±0,73#	2,5±0,25#§	19,4±0,47	0,29±0,014
28 сутки	3,7±0,22	23,7±0,76#§	2,7±0,15	19,5±0,61	0,33±0,019#*

Примечание: * – p < 0,05 – достоверные различия по сравнению с показателями интактных животных; # – p < 0,05 – достоверные различия по сравнению с показателями животных с экспериментальной гнойной язвой; § – p < 0,05 – достоверные различия между животными, получающими лечение.

концентрация безбелковых SH-групп и активность SOD снижается, тогда как активность GPx и GT кратковременно повышается. Это повышение активности ферментов, участвующих в метаболизме глутатиона, может быть расценено как компенсаторно-приспособительная реакция, однако на 5-7 сутки наблюдается дальнейшее развитие местного окислительного стресса: нормализация свободнорадикального статуса роговицы происходит к 21 дню патологии, что соответствует развитию соединительнотканного рубца в роговице.

Введение ципролета не предотвращает интенсификацию местного окислительного стресса на ранних сроках стафилококковой язвы роговицы в фазу инфильтрации, однако способствует более быстрой нормализации свободнорадикального статуса в последующие сроки эксперимента.

В группе животных с сочетанным применением АЦЦ и ципролета на ранних сроках эксперимента отмечалось снижение выраженности окислительного стресса, но замедлялась нормализация показателей оксидантной-антиоксидантной систем и наблюдалось повышенное развитие рубцовой ткани. По данным литературы, известно, что 3% раствор АЦЦ улучшает заживление поврежденной роговицы, но в то же время в ходе регенерации формируется хейз.

Выводы

1. Развитие экспериментальной стафилококковой язвы роговицы сопровождается развитием местного окислительного стресса.
2. Местное применение ципролета не предотвращает окислительный стресс в ранние сроки, однако ускоряет нормализацию свободнорадикального статуса роговицы.
3. Местное применение АЦЦ снижает выраженность местного окислительного стресса в фазу инфильтрации и изъязвления.
4. Местное применение АЦЦ замедляет нормализацию свободнорадикального статуса роговицы и усиливает развитие соединительной ткани в фазу рубцевания, что приводит к более выраженным нарушениям прозрачности роговицы.
5. Полученные результаты указывают на эффективность применения АЦЦ при гнойной язве роговицы с учётом стадии патологического процесса.

Работа поддержана грантом Президента РФ № МК-4993.2012.7

Кричевская Г.И., Вахова Е.С., Давыдова Г.А.

Заболевания глаз при болезни Лайма

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Боррелиоз Лайма (болезнь Лайма) – природно-очаговое трансмиссивное заболевание, передающееся чаще всего иксодовыми клещами при укусе. Этиология болезни Лайма была расшифрована в 1982 г., когда возбудитель был выделен из клеща, а затем из биоптата кожи, цереброспинальной жидкости и крови больных [4]. Возбудитель относится к семейству Spirochetaceae роду Borrelia. Своё название боррелии получили по имени впервые выделившего их французского микробиолога А. Борреля (A. Borrel).

После укуса клеща риккетсии проникают через кожу в сосуды, происходит гематогенное распространение возбудителя, возможна также лимфогенная и периневральная диссеминация [4]. Заболевание характеризуется стадийностью. Инкубационный период длится от 1 до 53 дней, в среднем 12 дней. I стадия болезни Лайма отражает локальную персистенцию боррелий в коже в месте присасывания клеща: развивается мигрирующая эритема, реже – доброкачественная лимфоцитома кожи, часто на мочке уха. Эта стадия длится до 4 недель. II стадия развивается через 1-3 месяца после укуса, обусловлена диссеминацией инфекции, что приводит к вовлечению в воспалительный процесс разных органов: нервной системы, суставов, сердечно-сосудистой системы, глаз. Для III стадии характерно хроническое органное поражение, связанное с персистенцией в них боррелий. Чаще всего страдают кожа, нервная система и суставы.

Глаз поражается реже других органов. Публикации, посвященные офтальмопатологии при боррелиозе Лайма, немногочисленны. Большинство авторов отмечают полиморфизм клинических проявлений и возможность вовлечения в воспалительный процесс различных оболочек глаза на любой стадии болезни Лайма.

P. Mora и A. Carta [7] систематизировали описанные в литературе клинические формы заболевания глаз при боррелиозе Лайма.

Конъюнктивиты. На I стадии болезни отличаются доброкачественным характером, склонны к самоизлечиванию, могут сопровождаться гриппоподобными симптомами. В поздней стадии протекают по типу фолликулярных, бывают одно- или двухсторонними, у 3% сопровождаются тяжелым отеком век.

Кератиты. Поражения роговицы типичны для I и III стадий болезни, наблюдаются и после адекватной системной антибиотикотерапии, что позволяет предположить иммуноопосредованный патогенез помутнения роговицы. Описаны разные формы кератитов, наиболее характерны интерстициальные и язвы роговицы с периферической неоваскуляризацией.

Эписклериты и склериты возникают редко и почти всегда в поздней фазе болезни.

Увеиты разнообразны по локализации. Преобладают периферические увеиты, ассоциированные с иридоциклитом (parsplanitis), у части таких больных боррелии выделили из стекловидного тела. Реже возникают панувеиты и задние увеиты. Описан пациент, у которого односторонний папиллит, ассоциированный с передним увеитом, диагностировали на II стадии болезни через 60 дней после укуса клеща в предплечье.

Ретиниты характеризуются отеком макулы и васкулитом, наблюдаются как в ранней I стадии, так и при нейроборрелиозе. Возможно развитие витреоретинальной пролиферации.

Большинство авторов подчеркивают, что при болезни Лайма могут возникнуть нейроофтальмологические нарушения, которые в ряде случаев сочетаются с парезами черепно-мозговых нервов, фотофобиями, периодическими тяжелыми болями в глазах и лице. Проводить дифференциальный диагноз с боррелиозом необходимо у пациентов с диплопией, снижением остроты зрения, независимо от наличия или отсутствия симптомов менингита. Описаны единичные случаи тромбоза ветви ЦВС [6].

Диагностика боррелиоза Лайма основывается на выявлении мигрирующей эритемы, указании на укус клеща в анамнезе и лабораторных подтверждениях наличия инфекции. К сожалению, часто укус клеща проходит незаметно, мигрирующая эритема также развивается не у всех пациентов.

Лабораторная диагностика включает выделение боррелий на питательной среде, детекцию нуклеиновой кислоты возбудителя с помощью ПЦР, обнаружение специфических антител в крови.

Серологический метод, несмотря на ряд недостатков, получил наибольшее распространение в клинике. Серодиагностика (чаще всего иммуноферментный анализ) основана на обнаружении IgM- и/или IgG- антител к боррелиям с последующим обязательным подтверждением положительных результатов в иммуноблоте. Это требование обусловлено достаточно высоким процентом ложноположительных результатов ИФА на боррелии. На необходимость

двухэтапной серодиагностики указывают большинство исследователей [3-5].

Клещи широко распространены в Америке и странах Европы, ареал их пребывания постоянно расширяется, что способствует постоянному увеличению числа случаев Лайм-боррелиозов. По литературным данным, в странах Скандинавии и Западной Европы показатель заболеваемости колеблется от 69 до 130 случаев на 100 тысяч населения [3], а на территории России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется от 7 до 9 тысяч заболевших [2]. Заражение людей в России часто происходит в парках, пригородных зонах и на садово-огородных участках и нередко проходит незамеченным.

Цель: изучить распространенность инфекции, вызванной *B. burgdorferi*, среди пациентов, обратившихся в МНИИ ГБ им. Гельмгольца с различной воспалительной патологией глаза.

Материал и методы. Исследованы сыворотки 130 человек, наблюдавшихся в институте с января по июнь 2013 г. Возраст: 35-68 лет. Распределение больных по клиническим диагнозам: конъюнктивит фолликулярный – 6; кератит, кератоувеит – 2; язва роговицы – 4; увеиты – 81; артифакция, увеит – 3; заболевания зрительно-го нерва – 6; проникающее ранение с гифемой – 1 человек.

Постановку иммуноферментного анализа (ИФА) осуществляли на автоматическом ИФА-анализаторе «Лазурит» (США) с диагностическими наборами (ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск).

Сыворотки, в которых в ИФА были обнаружены антитела к боррелиям Лайма, исследовали в вестерн блоте (EUROLINE-WB IgG, EUROLINE-WB IgM) для исключения ложноположительных результатов. Вестерн блот (Western blot) – вариант иммуноблота – позволяет определять антитела к различным белкам (антигенам) боррелий, что значительно повышает специфичность исследований.

Результаты и обсуждение. В ИФА антитела к *B. burgdorferi* s.l. были выявлены у 16 (12,3%) из 130 обследованных. Среди 16 серопозитивных больных IgM-специфические антитела обнаружены в 2,5 раза чаще (10 из 16, 62,5%), чем IgG-антитела (4 из 16, 25%), и только у 2 больных (2 из 16, 12,5%) оба вида антител выявили одновременно. Уровни антител варьировали от низких до высоких, но преобладали умеренно положительные показатели.

Динамика синтеза IgM- и IgG-специфических антител к *B. burgdorferi* s.l. описана, однако отмечены большие индивидуальные колебания во времени появления этих антител после начала инфекции и длительности их выявления у отдельных больных.

IgM-антитела к *B. burgdorferi* s.l. детектируются на 2-3 неделе после начала инфекции [3], их наличие, особенно при отрицательных результатах исследования на IgG-антитела, указывает на раннюю стадию инфекции. Однако IgM-антитела у ряда больных сохраняются долго. По данным Н.Н. Воробьевой [1], при боррелиозе Лайма IgM-антитела выявляются у 50-80% больных при I стадии, 30-80% больных при II стадии и у 5-48% пациентов при III стадии [1]. IgG-антитела против разных антигенов боррелий синтезируются на 6-8 неделе после инфицирования. Они определяются у больных при I стадии в 50-70% случаев, II стадии – в 65-100% случаев, III стадии – до 100% случаев. Их наличие характерно для острой диссеминированной (II стадия) или хронической органной манифестной (III стадия) инфекции [3].

Учитывая, что сыворотки пациентов были исследованы нами ретроспективно, и в историях болезни отсутствовали указания на укус клеща, детекция IgM-антител к боррелиям не позволяет нам с уверенностью диагностировать острую стадию болезни Лайма.

7 сывороток, положительных в ИФА, были исследованы в вестерн-блоте: в 5 из них в ИФА были выявлены IgM-антитела к боррелиям (из них у 2 уровни антител были умеренно высокие, у 2 – низкие), в 1 – IgG-антитела в высоком уровне, еще в 2 одновременно выявлялись оба вида антител. В 4 сыворотках иммуноблот подтвердил наличие и класс выявленных в ИФА антител. Одна положительная на IgM-антитела сыворотка в иммуноблоте оказалась отрицательной. Однако у двух пациентов класс специфических антител, выявленных в ИФА и вестерн блоте, не совпал: вместо IgM-антител, обнаруженных в ИФА, в вестерн блоте были определены IgG-антитела. Возможно, это связано с разной интенсивностью синтеза IgG- и IgM-антител к использованным в вестерн блоте антигенам боррелий.

В целом иммуноблот подтвердил наличие специфических антител в 6 сыворотках из 7.

Среди 6 инфицированных боррелиями пациентов у 4 был увеит разной локализации, у одного – атрофия зрительного нерва ОУ, еще у одного – проникающее ранение склеры с гифемой.

Полученные предварительные результаты обосновывают целесообразность обследования на боррелии пациентов с неустановленной этиологией заболевания глаз, использование двухэтапного теста (выявление антител в ИФА и подтверждение специфичности результата в вестерн блоте) повышает специфичность результатов.

Литература

1. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. – Пермь, 1998. – 132 с.
2. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Постик Д. и др. // Журнал микробиологии. – 2001. – № 4. – С. 10-12
3. Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма).- Кольцово, 2005.
4. Agüero-Rosenfeld M., Wang C., Schwartz I., Wormser G. // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18, No. 3. – P. 484-509.
5. Liu Zhi Yun, Hao Qin, Hou Xue Xia et al. // Biomed. Environ. Sci. – 2013. – Vol. 26, No. 3. – P. 190-200.
6. Mikkilä H., Seppälä I., Viljanen V. et al. // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, No. 3. – P. 581-588
7. Mora P., Carta A. // Int. J. Med. Sci. – 2009. – Vol. 6, No. 3. – P. 124-125.
6. Mikkilä H.O., Seppälä I.J., Viljanen M.K. et al. // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, No. 3. – P. 581-558.

Кузнецова И.В., Яни Е.В., Токарев Д.Е.

Новый способ лечения воспалительных и трофических язв роговицы

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Лечение больных с воспалительной патологией глаза – одна из наиболее сложных проблем в офтальмологии. Данные литературы показывают, что среди этой группы заболеваний до 55% составляет патология роговицы. В 70% случаев поражения роговицы протекают с изъязвлением, плохо поддаются терапии и нередко приобретают затяжной характер. Заболевания роговицы также занимают большой удельный вес в этиологии слепоты – до 30%. Ежегодно в мире до 1,5 млн человек получают монокулярную слепоту в связи с язвами и травмами роговицы.

В лечении язвенных процессов роговицы используется широкий арсенал современных лекарственных препаратов, физиотерапев-

тические и микрохирургические методы. Применяются различные виды кератопокровтий, в частности – покрытие силиковысушенного амниона с дополнительной фиксацией к эписклере узловыми швами. Так как проведение данных процедур связано с дополнительной травматизацией тканей глаза и возможными последующими осложнениями, нами была рассмотрена возможность модификации метода покрытия роговицы, который, с одной стороны, обеспечивает качественную фиксацию амниона без дополнительной травматизации тканей переднего отдела глаза, с другой – обладает пролонгированным терапевтическим действием.

Цель: усовершенствовать способ лечения воспалительных и трофических язв роговицы с помощью контактной линзы (МКЛ), покрытой изнутри амнионом, фиксированном полиакриламидной пленкой.

Материал и методы. Наблюдали 30 больных, находящихся на стационарном лечении в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз с диагнозом: язва роговицы различного генеза. Возраст больных – 18-55 лет (средний возраст 35 лет). Пациентам данной группы был применен разработанный в Отделе способ покрытия роговицы, заключающийся в следующем: на центр внутренней поверхности мягкой контактной линзы наносили полиакриламидную пленку, насыщенную в зависимости от необходимого эффекта противовоспалительным или регенерирующим средством. Далее на линзу с полиакриламидной пленкой пинцетом помещали лоскут амниона по диаметру меньше диаметра мягкой контактной линзы (например, «Pure Vision» – базовая кривизна = 8,7; диаметр 14,2). Веки пациента фиксировали векорасширителем и линзу с амнионом и полиакриламидной пленкой, помещали на поврежденную роговицу. Через 6-7 дней линзу удаляли. Одновременно с этим пациенты получали сопутствующую местную и общую терапию: противовоспалительную, антибактериальную, репаративную, трофическую.

В качестве контроля была взята ретроспективная группа – 30 пациентов с диагнозом язва роговицы, находившихся на стационарном лечении в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз, получавших только комплексную консервативную терапию.

Результаты. Высокая терапевтическая эффективность была отмечена у 30 больных. Нормализация состояния конъюнктивы в исследуемой группе наступила на $3,9 \pm 0,05$ дня лечения, в то время как в контрольной группе – на $5,6 \pm 0,15$ дня. Эпителизация

роговицы в первой группе началась на $2,4 \pm 0,1$ дня ношения МКЛ, в группе сравнения – на $3,7 \pm 0,2$ дня. Отек и инфильтрация стромы частично резорбировались в группе исследования на $5,9 \pm 0,15$ и на $7,8 \pm 0,15$ дня в группе сравнения. Общая продолжительность лечения в группе исследования сократилась на $3,9 \pm 0,2$ дня по сравнению с группой контроля. МКЛ хорошо переносились больными, не вызывая дискомфорта и токсико-аллергических реакций.

Выводы. Усовершенствованный способ лечения воспалительных и трофических язв роговицы с помощью контактной линзы, покрытой изнутри амнионом, фиксированным полиакриламидной пленкой, доступен для использования в условиях амбулатории и терапевтического стационара, не требует условий операционной и навыков микрохирургии.

Данный способ лечения язв роговицы показал высокую терапевтическую эффективность. Высокий результат был достигнут за счет прочной фиксации амниона на внутренней поверхности линзы с помощью полиакриламидной пленки, насыщенной противовоспалительным или регенерирующим средством, а также использования амниона диаметром меньшим, чем диаметр линзы, при эксплантации не выходящим за ее пределы, что обеспечивает лучшее капиллярное притяжение краев МКЛ и минимализирует возможность дислокации силиковысушенного амниона.

Возможность использования полиакриламидной пленки способствует поддержанию высокой концентрации препарата на поверхности дефекта и пролонгированию терапевтического воздействия, что служит дополнительным фактором, способствующим эпителизации поверхности роговицы. За счет устранения дислокации амниона под линзой и сокращения сроков эпителизации дефекта роговицы, использование данного метода позволило избежать хирургического вмешательства в терапии язв роговицы, повысило эффективность консервативного лечения язв роговицы и сократило длительность пребывания больного в стационаре в среднем на $2,6 \pm 0,3$ дня.

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

Дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов крови как фактор риска органоспецифической сенсибилизации при воспалительной и посттравматической патологии глаз

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Согласно представлениям общей иммунологии, развитию иммунного ответа на антигены собственных тканей могут способствовать сдвиги в различных звеньях иммунной системы организма, в том числе – нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови [5, 6, 8]. Однако целенаправленные исследования этого вопроса в клинической офтальмоиммунологии единичны [3, 7].

Цель: исследование корреляционных связей между сдвигами субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и развитием клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза.

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

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

Системный иммунный ответ на антигены тканей глаза (роговица, увеа), отражающий аутоенсибилизацию, оценивали с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Использовали авторскую модификацию РТМЛ в 96-луночных микропланшетах [2], в основу которой положен скрининговый тест клеточной миграции [1, 4]. В качестве антигенных препаратов применяли экстракты тканей роговицы и увеальной оболочки, приготовленные непосредственно в лаборатории. Реакцию оценивали по индексу миграции (ИМ) – соот-

ношение площадей миграции лейкоцитов в опыте (реакция с антигеном) и контроле (без антигена). Исходя из ранее накопленных данных [2, 3], при оценке результатов за норму принимали интервал ИМ от 0,80 до 1,20; показатели ниже 0,80 расценивали как «торможение» миграции лейкоцитов, выше 1,20 – как «стимуляцию» миграции лейкоцитов. Оба типа ответа считали положительной реакцией, отражавшей (in vitro) системную аутоенсибилизацию больного.

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

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Biostat, Excel. Показатель статистической значимости: $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для выявления возможной связи между сдвигами в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови и развитием аутоенсибилизации к антигенам тканей глаза больные были разделены на 4 группы в зависимости от результатов РТМЛ: положительный ответ только на антигены роговицы (5 чел.; 7%), только на антигены увеальной ткани (13 чел.; 17%), на антигены роговицы и увеальной ткани одновременно (8 чел.; 10%); отсутствие ответа на оба антигена (51 чел.; 66%). В контрольной группе (здоровые люди) положительный ответ на антигены тканей глаза не обнаружен. Наиболее явная связь была обнаружена при сопоста-

влении показателей РТМЛ со значениями иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ (ИРИ). Во всех трех группах сенсibilизированных больных средний показатель ИРИ был достоверно выше (1-я группа: $2,9 \pm 1,5$, $p = 0,0056$; 2-я группа: $2,9 \pm 1,0$, $p = 0,0106$; 3-я группа: $4,2 \pm 2,0$, $p = 0,0001$), чем у пациентов с «отрицательной» РТМЛ (4-я группа: $1,8 \pm 0,6$), у которых он не выходил за пределы нормы (от 1,0 до 2,5). Характерно, что наиболее высокие значения ИРИ отмечались среди пациентов 3-й группы, отвечавших в РТМЛ на оба тканевых антигена. В целом эти данные подтверждают известное положение клинической иммунологии о сдвиге ИРИ в сторону повышения как характерном признаке развития аутоиммунных реакций [5, 8], в том числе на антигены тканей глаза [3, 7]. Не исключено, что высокие значения ИРИ, обнаруженные нами не только в трех вышеописанных группах, но и в группе больных, не отвечавших в РТМЛ на антигены роговицы и увеальной ткани (17 случаев из 51), могли ассоциироваться с сенсibilизацией другими, не использованными нами аутоантигенами (глазными или экстраокулярными). Следует отметить, что у пациентов, сенсibilизированных антигенами роговицы, высокий ИРИ встречался заметно чаще (в 80% при моносенсibilизации и в 88% – при смешанной сенсibilизации антигенами роговицы и увеальной ткани), чем у пациентов, отвечавших в РТМЛ только на «увеальные» антигены (54%). Это позволяет предположить, что развитие клеточного иммунного ответа, направленного против роговицы, сопряжено с более выраженным дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток.

Дифференцированный анализ показал, что во всех трех группах пациентов, сенсibilизированных антигенами тканей глаза, имело место значительное снижение абсолютного и относительного количества CD3+CD4-CD8+ лимфоцитов, что согласуется с данными литературы об уменьшении этой субпопуляции Т-клеток (обеспечивающей подавление нежелательных иммунных реакций на собственные антигены) при аутоиммунных заболеваниях человека [5]. При этом у моносенсibilизированных антигенами роговицы или увеальной оболочки больных отмечалось также уменьшение абсолютного числа Т-хелперов (CD3+CD4+CD8-), но последние все же превалировали, что и обусловило повышение ИРИ. Отличительной особенностью группы больных, реагирующих в РТМЛ на оба тканевых антигена (роговица + увеа) и имевших максимальные показатели ИРИ, явилось сохранение и явное доминирование субпопуляции Т-хелперов, способствующей, как известно, развитию иммунного ответа, в том числе на аутоантигены.

Известно, что наряду с «классическими» иммунорегуляторными субпопуляциями (CD3+CD4+CD8⁻ и CD3+CD4⁻CD8⁺) в крови человека могут обнаруживаться «дубль позитивные» Т-клетки, которые характеризуются как низкодифференцированные лимфоциты с фенотипом CD3+CD4+CD8⁺. В литературе они рассматриваются как возможный показатель развития аутоиммунного процесса [6], но до конца их роль не ясна. В наших исследованиях увеличение относительного и абсолютного числа таких клеток встречалось в целом редко (8% среди всех больных): 12% из числа сенсibilизированных антигенами тканей глаза больных и 6% – из числа несенсibilизированных. Однако у сенсibilизированных больных средние значения (отн. = $7,8 \pm 2,24\%$, абс. = $183,7 \pm 57,9 \times 10^6/\text{мл}$) были в 1,5 раза выше, чем у несенсibilизированных (отн. = $5,1 \pm 1,14\%$, абс. = $128,4 \pm 22,4 \times 10^6/\text{мл}$) и в 4-6 раз превышали показатели контрольной группы (отн. = $1,54 \pm 1,02\%$; абс. = $29,16 \pm 16,4 \times 10^6/\text{мл}$).

При исследовании NK-клеток (CD16⁺56⁺) и В-клеток достоверных различий между группами больных (независимо от результатов РТМЛ) и доноров выявить не удалось.

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

Литература

1. Кожушный А.П. Разработка экспресс-тестов для оценки ранних реакций клеточного иммунитета: Дис. ... канд. биол. наук. – М., 2010. – С. 56-63.

2. Куликова И.Г., Слепова О.С., Илуридзе С.Л. Совершенствование методов диагностики аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз // РООФ, 4-й: Материалы. – 2011. – Т. 2. – С. 319-322.

3. Слепова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеального тракта: Дис. ... д-ра биол. наук, 1991. – С. 121-179.

4. Сулов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т., Коронцевит Т.А. Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) из микрокультур *in vitro* // Иммунология. – 1989. – № 2 – С. 73-76.

5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – С. 150-157, 158-191.

6. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – С. 314-332, 588-624.

7. Bycker M.D., Adamus G., Rosenbaum J.T. The role of T-cells in autoimmune uveitis // Ocul. Immunol. Fnd. Infiarn. – 2000. – Vol. 8, No. 2. – С. 93-100.

8. Davidson A., Diamond B. Autoimmune disease // Engl. J. Med. – 2001. – С. 345, 340-350.

Меджидова С.Р.

К вопросу диагностики реактивации герпетической инфекции после травмы глаза

Национальный центр офтальмологии им. акад. З. Алиевой, г. Баку

Герпесвирусы относятся к возбудителям оппортунистических инфекций, реактивирующихся под влиянием разнообразных экзо- и эндогенных факторов [2]. Вирусы группы герпеса могут выступать в роли как этиологического фактора поражения глаз (офтальмогерпес), так и играть триггерную роль в рецидивировании воспалительного процесса в глазу (герпесассоциированная офтальмопатология). Длительная репликативная активность герпесвирусов в тканях пораженных органов является одним из факторов риска рецидивирования герпетической болезни [3]. Но в отличие от офтальмогерпеса при герпесассоциированной патологии глаза, прогностически неблагоприятным является сам факт реактивации вируса независимо от локализации очага активности.

Травма глаза является одним из пусковых факторов, способствующих реактивации герпетической инфекции. Наряду со стандартным определением в сыворотке крови IgG к структурным антигенам вируса простого герпеса 1 и 2 типа (образующихся не раньше месяца после реактивации инфекции), более информативным методом оценки активизации хронической инфекции в начале заболевания является выявление сывороточных антител класса IgG к ранним регуляторным неструктурным антигенам этих вирусов. Применение данного метода позволяет не только диагностировать, но и прогнозировать риск рецидивирования герпесассоциированных заболеваний глаз [1].

Цель: оценка диагностической значимости метода выявления сывороточных антител класса IgG к регуляторным неструктурным антигенам вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа при травмах глаза.

Материал и методы. Клинико-иммунологическое обследование проводилось на базе отдела травмы, пластической и реконструктивной хирургии глаза и лабораторно-диагностического отдела Национального центра офтальмологии им. акад. З. Алиевой. Были обследованы 37 пациентов, поступивших в клинику с диагнозом: травматический кератит. Возраст обследуемых пациентов был в пределах от 25 до 60 лет. Преобладали больные мужского пола (81,1%) и молодого возраста (67,6%). Бытовая травма – 14 (37,8%) человек, производственная – 23 (62,2%). Основным травмирующим фактором было железное инородное тело (29 пациентов, 78,4%). У остальных пациентов кератит возник после непроникающего ранения роговицы веткой дерева (5 больных) и стеклянным осколком (3 пациента). Преобладающая часть обследуемых пациентов (24 пациента, 64,9%) поступила из районных поликлиник. 19 (51,4%) больных не сразу обратились за врачебной помощью (через 2-5 дней после получения травмы). Сроки возникновения кератита после получения травмы были от 3 дней до 2 месяцев, в среднем $14,3 \pm 1,2$ дня. Офтальмологическое исследование включало комплекс стандартного обследования. Для оценки степени выраженности воспалительного процесса учитывали состояние роговицы (глубину и площадь отёка, размер и локализацию инфильтрата), реакцию радужки, цилиарного тела, прозрачность влаги передней камеры и стекловидного тела.

В качестве маркера реактивации вирусов герпеса были выбраны антитела класса IgG к неструктурным «ранним» регуляторным вирусным антигенам. Обследование проводилось при поступлении больного в стационар. Сыворотку пациента исследовали в твердофазном иммуноферментном анализе с наборами ЗАО «Биосервис»

(РФ). Количественный показатель для каждой сыворотки оценивался как разница между величиной ОП исследуемой сыворотки с антигенами вирусов герпеса и контрольным антигеном (?ОП = ОП с вирусным антигеном – ОП с контрольным антигеном). Значения ΔОП исследуемых сывороток выше 0,350 принимаются за положительные (т. е. в крови присутствуют серологические маркеры активности вирусов герпеса). При значении ΔОП исследуемой сыворотки в 2 и более раз превышающей 0,350 ($>0,7$) можно судить о риске рецидивирования герпесвирусной инфекции.

Для сравнения было также проведено определение в сыворотке крови уровня антител класса IgM и классически используемых в диагностике в таких случаях высокоавидных IgG к структурным антигенам ВПГ1 и ВПГ2 у данной категории больных.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены результаты исследования уровня антител класса IgG к неструктурным «ранним» антигенам ВПГ1 и ВПГ2 в обследуемой группе пациентов с травматическим кератитом.

Повышенный уровень антител класса IgG к неструктурным антигенам ВПГ1 был зарегистрирован в 35,1%, к антигенам ВПГ2 – в 16,2% случаев. Одновременно у 5 больных были обнаружены исследуемые антитела к антигенам как ВПГ1, так и ВПГ2. Уровень антител класса IgG к неструктурным антигенам ВПГ1 и ВПГ2 оставался повышенным у рассматриваемой категории больных с травматическим кератитом около месяца. Как указывают результаты исследований, проведённые по изучению данного диагностического метода [1], повышение титра этих антител далее в динамике может прогнозировать риск рецидивирования вируса герпеса.

Уровень антител класса IgM не превышал референсных значений, что отрицает первичный характер заражения. Содержание высокоавидных IgG у 7 больных был в пределах нормы, у остальных

Таблица 1

Частота выявления антител IgG к «ранним» антигенам ВПГ1 и ВПГ2 при травматическом кератите

Уровень IgG-НС-антител к ВПГ1 или ВПГ2	Частота выявления антител к ВПГ1, n, (%)	Частота выявления антител к ВПГ2, n, %
ΔОП < 0,350	24 (64,9)	29 (78,4)
0,350 < ΔОП < 0,70	9 (24,3)	4 (10,8)
ΔОП > 0,70	4 (10,8)	2 (5,4)

ных был незначительно повышен относительно нормативных значений. Количество этих антител у носителей может варьировать в зависимости от стадии заболевания, от состояния иммунной системы пациента вообще и на момент обследования в частности. Например, при наличии иммуносупрессии, которую может вызывать длительное течение хронической вирусной инфекции, во время рецидива количество поздних IgG совсем не увеличивается, или увеличивается, но не в 2-4 раза, как при классическом иммунном ответе на рецидив. Поэтому количественный показатель IgG далеко не всегда обладает диагностической ценностью, даже в динамике. Т. е. определение уровня антител к неструктурным антигенам ВПГ1 и ВПГ2 являлось единственным серологическим критерием реактивации инфекции в рассматриваемых случаях. Клиническое течение кератита у этих пациентов отличалось упорной, не поддающейся традиционным методам лечения динамикой. Реактивированный вирус герпеса играл здесь триггерную роль и способствовал осложнённому течению травматического кератита. В свою очередь, травма была пусковым фактором для реактивации вируса герпеса. Также имеет значение перенесенный посттравматический стресс, оказывающий своё немаловажное иммуносупрессорное воздействие.

Заключение. Определение антител класса IgG к неструктурным антигенам ВПГ1 и ВПГ2 у больных с осложнённым течением травматического кератита может служить важным серологическим диагностическим критерием для оценки реактивации герпетической инфекции. Выявление реактивации герпетической инфекции у больных с травматическим кератитом нацелит врача на необходимость противовирусной терапии и проведение соответствующего иммунокорректирующего лечения в реабилитационном периоде для предотвращения повторных рецидивов заболевания.

Литература

1. Кричевская Г.И., Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С. Способ прогнозирования риска рецидивирования герпесассоциированных заболеваний глаз: Патент от 02.11.2007.
2. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе / Лечащий Врач. – М., 2004. – № 5.
3. Schacker T. et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons / A double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. – 1988. – Vol. 128. – No. 1. – P. 21-28.

Позднякова В.В., Гришакова М.Б.

Применение нового антигистаминного геля в терапии аллергических конъюнктивитов

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Аллергические заболевания глаз являются актуальной проблемой современной офтальмологии. В последнее время наметилась тенденция к увеличению их доли среди глазных болезней. Причинами этого являются изменения состояния окружающей среды, образа жизни и, как следствие, иммунного ответа организма. По последним данным эпидемиологических исследований, только одной клинической формой аллергической патологии – поллинозом – страдает до 10% детей и 20-30% взрослого населения [1, 4]. Считается, что до 21% населения имеет аллергические конъюнктивиты [3, 5].

Большинство аллергических поражений глаз, таких как сезонный поллинозный конъюнктивит и круглогодичный хронический конъюнктивит, на долю которых приходится до 80%, а по нашим данным – 57,6% всех глазных аллергозов, не представляют опасности для зрения, хотя и снижают качество жизни [2, 6]. Часто встречаются лекарственный, весенний и конъюнктивит при ношении контактных линз. Тяжелее протекают конъюнктивиты при атопическом дерматите, драматическое поражение глаз при системной аллергии: синдроме Лайела, синдроме Стивенс-Джонсона и др.

Неуклонный и повсеместный рост частоты аллергических заболеваний привлекает внимание широкой общественности, вызывает озабоченность органов здравоохранения и определяет создание все новых противоаллергических препаратов.

Разработанный российский препарат «Аллергоферон» (ЗАО «ФИРН М») – это инновационный подход к лечению аллергических заболеваний, основанный на комплексной иммунной и противовирусной коррекции. Аллергоферон представляет собой оригинальную запатентованную композицию: главные его компоненты – интерферон и лоратадин. Интерферон человеческий рекомбинантный обеспечивает выраженный иммуномодулирующий эффект. Лоратадин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения –

обладает противоотечным и противовоспалительным действием. Таким образом, препарат оказывает не только антиаллергический, но еще и иммуномодулирующий противовирусный эффекты.

Цель: оценить клиническую эффективность применения препарата аллергоферон в лечении аллергических заболеваний глаз.

Материал и методы. Под наблюдением на амбулаторном лечении в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца находились 50 больных с различными формами глазных аллергозов:

- острый (поллинозный) конъюнктивит – 22;
- подострый и хронический – 16;
- атопический кератоконъюнктивит – 12.

Возраст пациентов варьировал от 21 до 55 лет, из них 21 женщина и 29 мужчин.

Обследование больных включало: сбор анамнеза, результаты клинического исследования, биомикроскопию глаза, конъюнктивы, роговицы. Выраженность воспалительного процесса оценивали по следующим признакам по 3-балльной системе: покраснение и отёк конъюнктивы, фолликулярная реакция конъюнктивы, сосочковая реакция, отделяемое. Также оценивались субъективные жалобы на зуд, слезотечение и комментарии пациента о переносимости препарата.

В качестве базового препарата в терапии применяли гель аллергоферон, регистрационный номер ЛП – 000656 (ЗАО ФИРН М). При аллергическом конъюнктивите препарат наносили по 1 см геля на кожу верхнего и нижнего века 4 раза в сутки в течение 5-7 дней в стадии обострения, с последующим снижением частоты приема препарата до исчезновения клинической картины заболевания.

Дополнительное лечение проводилось в зависимости от клинической формы аллергического процесса, использовались глазные капли: противоаллергические – опатанол, офтальмоферон, противовоспалительные – диклофенак-лонг, индоколлир, максидекс. Особое внимание уделяли слезозаместительной терапии, которую начинали с первых дней лечения: хило-комод, хилабак, искусственная слеза и др.

Результаты. В группу пациентов с острым (поллинозным) конъюнктивитом входили 22 больных. У всех пациентов были поражены оба глаза. Процесс характеризовался отёком, гиперемией кожи век, гиперемией и отёком слизистой век, образованием фолликулов или сосочков на конъюнктиве. Поллинозное поражение глаз часто соче-

талось с другими формами аллергозов. По нашим данным, наиболее часто с ринитом – 10 (45,4%) пациентов, с атопическим дерматитом – 4 (18,2%) чел., бронхиальной астмой – 3 (13,6%) чел. Субъективно основными жалобами пациентов были на выраженный зуд (90%) и слезотечение (70%).

В течение первых 7 дней использования аллергоферона 4 раза в день степень субъективных проявлений аллергического конъюнктивита у пациентов уменьшался приблизительно на 55%. К концу 4-недельного курса лечения субъективные проявления аллергического конъюнктивита купировались на 94-95%. Гиперемия, выраженная в баллах по степени тяжести, в динамике лечения снижалась через неделю с 3,0 до 1,5, через 2 нед. – 0,7, 3 нед. – 0,3, 4 нед. – 0,03.

Вторая группа пациентов с хроническим аллергическим конъюнктивитом включала 16 чел. У 9 больных отмечалась повышенная чувствительность к пищевым продуктам и средствам бытовой химии. Упорное хроническое течение, сопровождающееся настойчивыми многочисленными жалобами на неприятные ощущения в глазах, сочеталось с незначительными клиническими проявлениями: отек век и глазного яблока, незначительное отделяемое, гиперемия конъюнктивы и умеренно выраженная фолликулярная реакция конъюнктивы. У 70% пациентов данной группы отмечалось снижение слезопродукции, при обследовании выявлено снижение пробы Ширмера, ускорен разрыв слезной пленки.

Субъективные проявления аллергического конъюнктивита (зуд, слезотечение) купировались несколько быстрее, чем объективные. В случаях просто небольшого раздражения глаз эти явления проходили уже к концу первой недели применения препарата. Отчетливая ремиссия процесса наступала в зависимости от тяжести состояния глаз в течение 1-4 недель.

В группу больных с атопическим кератоконъюнктивитом (АКК) различной степени тяжести входили 12 человек. Было отмечено, что глазные поражения были похожи на весенний катар, но имели отличия: отсутствие или слабая сезонность ухудшения; сосочки меньших размеров, могут быть средней величины, но не гигантские, не только вверху, но и внизу; молочный цвет конъюнктивы за счет отека. У всех больных поражены были оба глаза. Основные жалобы: зуд, светобоязнь, отек и гиперемия конъюнктивы век и глазного яблока. Поражения роговицы (5 чел.) проявлялись в виде умеренной эпителиопатии и поверхностного кератита.

После применения геля аллергоферон значительное улучшение наступало уже к концу первой недели. Зуд перестал беспокоить практически всех больных уже к концу первой недели. Роговичные проявления у половины пациентов купировались на седьмой день лечения и полностью исчезли у всех больных к концу второй недели, несколько позднее уменьшалась сосочковая реакция конъюнктивы, а также значительно улучшилось состояние кожи век.

Заключение. Таким образом, клинические исследования, проведенные в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз, показали, что гель аллергоферон эффективно купирует явления аллергического конъюнктивита вне зависимости от причинного фактора, а также оказывает иммуномодулирующий и противовирусный эффект. Гель аллергоферон имеет хорошую объективную и субъективную переносимость и может применяться в терапии аллергических заболеваний глаз.

Литература

1. Курбачёва О.М. Поллиноз. Современные аспекты диагностики и лечения аллергических заболеваний.- М., 2009. – С. 31-37.
2. Майчук Ю.Ф. Сезонный поллинозный конъюнктивит – самая распространённая форма глазных аллергозов. Часть I. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика // РОЖ. – 2010. – № 1. – С. 37-41.
3. Bogacka E. Epidemiology of allergic eye diseases // Pol. Mercurius Lek. – 2003. – No. 84. – P. 714-715.
4. Ollert M. Molecular allergology: concepts for new diagnosis and therapeutic solutions // Рус. аллергол. журн. – 2007. – № 3 (приложение 1). – С. 83.
5. Renhard T., Larkin F. Cornea and external eye diseases. New York. NY.
6. Ono S.L., Abelson M.B. Allergic conjunctivitis update on pathophysiology and prospects for future treatment // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – No. 115. – P. 118-122.

Селиверстова К.Е., Вахова Е.С., Яни Е.В., Позднякова В.В., Ибрагимова Д.И.

К вопросу об экспериментальном моделировании «сухого глаза» на кроликах

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

«Сухой глаз» (СГ) является одним из наиболее распространенных глазных заболеваний, которым страдают десятки миллионов людей во всем мире. Поэтому в настоящее время весьма актуальна разработка экспериментальных моделей СГ на животных для изучения патогенеза, клинических проявлений, разработки и оценки современных препаратов для лечения данного заболевания.

По анализу отечественной и зарубежной литературы, нами были рассмотрены варианты моделей СГ на кроликах, разработанных для изучения различных форм и патомеханизмов СГ, их преимуществ и недостатки, понимание которых поможет правильно выбрать модель для решения конкретных задач и разработки новых методов лечения этого заболевания.

Опираясь на основные патогенетические типы СГ, можно выделить следующие группы экспериментальных моделей.

1. Модели, основанные на сокращении основной слезопродукции

Аутоиммунное воспаление слезной железы было индуцировано культурой лимфоцитов периферической крови с очищенными ацинарными или эпителиальными клетками, полученными из одной аутологичной слезной железы, путем введения активированных лимфоцитов в контлатеральную железу. Это приводит к снижению продукции слезы, уменьшению стабильности слезной пленки, ксеротическим изменениям поверхности роговицы, которые проявляются ко 2-й неделе.

Удаление слезной железы ведет к снижению базальной слезопродукции. Однако это не вызывает существенных изменений глазной поверхности даже по истечении большого промежутка времени, что может быть обусловлено адекватной компенсаторной секрецией добавочными слезными железами.

Закрытие у кроликов выводного протока слезной железы и хирургическое удаление третьего века и гардеровой железы может привести к увеличению осмолярности слезной жидкости уже в первый послеоперационный день и сопровождаться существенным

снижением плотности клеток конъюнктивы, но снижение показателей теста Ширмера и изменение глазной поверхности могут наблюдаться только после 8-й недели после операции.

Для облучения слезной железы была использована разовая доза облучения в 15 Гр. В результате через 72 ч. отмечены иммуногистологические, ультраструктурные изменения в слезной железе и снижение секреции слезы, но через 1 мес. изменения оказались менее выражены.

Нейрогенное ингибирование слезопродукции может быть достигнуто путем фармакологического блокирования парасимпатических вегетативных волокон посредством ежедневного применения глазных капель 1% атропина сульфата в течение 5 дней, что значительно сокращает образование слезы на 2-й день, а через 3 дня вызывает появление эрозии роговицы. Эта модель не позволяет точно воспроизвести СГ человека, но она может быть полезна при изучении воздействия препаратов искусственной слезы на глазную поверхность. Отечественными авторами данная модель была модифицирована и предусматривала более длительное, в течение 14 дней, воздействие 1% атропина сульфата для стойкого снижения слезопродукции и индукции более выраженных изменений глазной поверхности.

Первое сообщение о проявлении СГ у кроликов путем инъекции ботулотоксина типа А непосредственно в слезную железу в качестве блокатора высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечных холинергических синапсах опубликовали А.М. Demetriades et al. Авторы отметили значительное снижение слезопродукции уже через 1 нед. после инъекции, но изменений глазной поверхности не наблюдалось.

Эндокринный контроль слезопродукции. В настоящее время в литературе нет описаний развития СГ на животной модели при конкретном эндокринном дисбалансе. Тем не менее есть сообщения о том, что орхиэктомия и овариэктомия у кроликов были использованы для изучения влияния гормонов на структуру и функции слезных и мейбомиевых желез. Хотя эти модели не воспроизводят в полной мере характерные для СГ клинические особенности, но представляют ценность для выявления важных патогенетических аспектов эндокринного регулирования функций слезной железы.

2. Модели, описывающие повышенную испаряемость слезы или нарушения формирования слезной пленки на глазной поверхности

Дисфункция мейбомиевых желез в эксперименте достигалась путем прижигания каждого отверстия выводных протоков мейбо-

миевых желез. Результатом явилось не только значительное снижение плотности конъюнктивальных и клеток роговичного эпителия на 12-й неделе, но и наличие воспалительных клеток в бульбарной конъюнктиве после 20 недель.

Влияние факторов окружающей среды. Неблагоприятные факторы внешней среды могут привести к развитию СГ даже при нормальных показателях количества слезы. Такие модели на кроликах, имитирующие «сухой глаз» вследствие чрезмерного испарения слезной пленки, создавались в результате препятствия мигательным движениям век с помощью швов или векорасширителя. Изменения на роговице выявлялись через 2 ч. после начала эксперимента в виде участков сухих пятен на роговице при окрашивании метиленовым синим. Ввиду остроты индуцированного СГ и использования анестетика, который сам по себе может вызвать уменьшение слезопродукции, эта модель не является оптимальной для изучения патогенеза СГ, который является по сути хроническим состоянием.

Фармакологически вызванная неустойчивость слезной пленки вызывалась путем прикладывания к глазу кролика на 60 мин. пластиковой камеры с раствором водопроводной воды с 1 промилле раствора хлорноватистой кислоты. Обширные участки разрыва слезной пленки возникали сразу и возвращались к нормальному уровню самостоятельно через 6 ч. или моментально при закапывании искусственной слезы. Эта краткосрочная модель привлекательна для имитирования нестабильности слезной пленки от раздражающих веществ, она может быть использована для проверки способности искусственной слезы стабилизировать слезную пленку.

Имеется большое количество экспериментальных исследований, демонстрирующих острое токсическое влияние на структуры передней глазной поверхности высоких концентраций раствора бензалкония хлорида (БАХ) 0,1%, наиболее часто применяемого в офтальмологии консерванта. Результаты этих исследований показывают, что местное применение БАХ может быстро привести к возникновению изменений глазной поверхности без проявлений СГ.

Заключение. Поскольку причины СГ многочисленны и разнообразны, ни одна экспериментальная модель, разработанная на данный момент, не отражает весь спектр механизмов, участвующих в развитии данной патологии. Однако без использования этих моделей СГ, опираясь на конкретные патологические механизмы СГ, невозможны поиск новых и оценка существующих методов лечения.

Слепова О.С., Ковалева Л.А., Денисова Е.В., Вахова Е.С., Гамзаев М.Г.

Опыт применения метода QuantiFERON-TB Gold на туберкулез при воспалительных заболеваниях глаз

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

В настоящее время туберкулез остается наиболее распространенной инфекцией. Согласно статистическим данным, каждый третий человек инфицирован *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). По данным ВОЗ, в 2011 г. было зарегистрировано 8,7 млн случаев заболевания туберкулезом [WHO, 2012].

Из-за нехватки стандартизированных диагностических критериев и трудности подтверждения диагноза общепринятыми лабораторными методами, возникает острая необходимость в более эффективных методах лабораторной диагностики активной и латентной форм туберкулеза глаз [1].

С конца XIX – начала XX века во всем мире для диагностики как активной, так и латентной туберкулезной инфекции используется кожный тест с туберкулином (проба Манту). Основным недостатком туберкулиновой пробы является большое число ложноположительных результатов, связанных с перекрестными реакциями антигенов, содержащихся во многих видах микобактерий и вакцинном штамме *Mycobacterium bovis* (БЦЖ) [2], а также из-за распространения у детей аллергических заболеваний и иммунопатологических состояний, искажающих ее результаты [3].

Важным этапом развития диагностики туберкулеза явилась разработка и успешное применение на практике диагностического препарата – туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®) [4]. Существенным преимуществом диаскинтеста по сравнению с пробами Манту является отсутствие реакции на препарат у лиц, вакцинированных БЦЖ.

Вместе с тем для фтизиоофтальмологов существенно важным является высокая вероятность развития очаговой реакции со стороны глаза (усиление воспаления), независимо от применяемого кожного теста. Однако в случаях выраженной, неконтролируемой реакции со стороны глаз она может привести к тяжелым осложнениям и

снижении остроты зрения. Это определяет актуальность поиска альтернативных неинвазивных диагностических тестов.

В последние годы был разработан и активно применялся во фтизиатрии метод QuantiFERON-TB Gold, который проводится *in vitro* и основан на измерении продукции гамма-интерферона (ИНФ- γ) (Interferon-Gamma Release Assays, или IGRA) в ответ на стимуляцию клеток периферической крови больного антигенами, специфичными для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующими в *M. Bovis* (БЦЖ) и большинстве микобактерий окружающей среды [5].

Цель: оценить информативность метода QuantiFERON-TB Gold у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз неясной этиологии и при подозрении на туберкулез.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 86 пациентов, из них 72 взрослых (от 21 до 77 лет): с центральными язвами роговицы – 32 (37,2%), центральными язвами роговицы в сочетании с увеальными явлениями – 10 (11,6%), краевыми язвами роговицы – 3 (3,4%), кератитами – 5 (5,8%), кератоувеитами – 7 (8,1%), передними увеитами – 12 (13,9%), хориоретинитами – 3 (3,4%); и 14 детей (от 6 до 14 лет) с генерализованными увеитами (16,2%).

У 38 (52,7%) пациентов из 72 взрослых была подтверждена клинически и лабораторно герпетическая этиология заболевания, вторичная бактериальная офтальмоинфекция – у 28 (38,8%); у 6 (8,3%) человек отмечался воспалительный процесс неясной этиологии; среди детей ревматоидная этиология увеита подтверждена у 4 (28,5%) человек и у 10 (71,4%) человек этиология увеита была неясной.

Всего были выполнены 98 тестов QuantiFERON-TB Gold у 86 больных. Однократно были обследованы 78 человек; 6 больных обследованы дважды с интервалом от 1 до 4 месяцев; одна больная – трижды (с интервалом 1 и 3 месяца); одна пациентка – 5 раз с интервалом 1, 2, 3 месяца.

Результаты. Позитивный QuantiFERON-TB Gold был выявлен всего у 19 (22,1%) из 86 человек, из них при первичном обследовании – у 16 человек. Из этих 16 человек 2 пациента прошли повторное исследование в динамике (1 и 4 пробы соответственно). Положительные результаты подтвердились в обоих случаях во всех 5 пробах.

Из 70 больных, имевших после первичного обследования отрицательный результат QuantiFERON-TB Gold, 6 человек были обследованы повторно. У 3 из этих 6 человек повторное исследование подтвердило отрицательный результат теста (4 пробы). Еще у 3 человек результат повторного исследования оказался положительным.

Анализ в зависимости от офтальмологической клинической формы заболевания показал, что пациенты с положительным результатом QuantiFERON-TB Gold распределились следующим образом: центральные язвы роговицы – 7 (21,8%) из 32 человек; центральная язва роговицы в сочетании с явлениями увеита – 4 (40%) из 10 больных; кератоувеит – 2 (28,5%) больных из 7; передний увеит – 4 (33,3%) человека из 12; хориоретинит – 1 (33,3%) человек из 3; и 1 (7,1%) из 14 детей с панувеитом. Исключение составили взрослые пациенты с краевыми язвами роговицы и кератитами без изъязвления, имевшие отрицательные результаты QuantiFERON-TB Gold.

Следует отметить, что в группе взрослых (72 человека) положительный QuantiFERON-TB Gold выявлялся как среди пациентов с неясной этиологией глазного заболевания – у 3 (50%) больных из 6, так и при первично диагностированном офтальмогерпесе – у 13 (34,2%) человек из 38, или вторичной бактериальной инфекции – у 3 человек из 28 (10,7%). У детей с увеитами неясной этиологии положительный QuantiFERON-TB Gold был отмечен только в одном случае из 4 (25%), при ревматоидных увеитах результаты QuantiFERON-TB Gold были отрицательными.

Из 19 больных с положительным QuantiFERON-TB Gold были проконсультированы и обследованы у фтизиоофтальмолога и фтизиатра по объективным причинам лишь 8 человек, в том числе 1 ребенок. Для дифференциальной диагностики и выявления наличия активной легочной и внелегочной форм туберкулеза пациентам проводилось рентгенологическое исследование легких и постановка диаскинтеста. В результате у ребенка выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и диагностирована предположительно туберкулезная этиология панувеита. У одной пациентки с двусторонней центральной язвой роговицы и тяжелым двусторонним генерализованным увеитом неясной этиологии QuantiFERON-TB Gold проводили 5 раз (с интервалом в 1, 2, 3 месяца). Все результаты исследования в динамике оставались положительными. При отсутствии активной формы туберкулеза других органов была предварительно подтверждена туберкулезная этиология генерализованного увеита, пациентка госпитализирована в офтальмологическое отделение туберкулезной клиники для прохождения длительного детального обследования и лечения.

Таким образом, из 8 человек с положительным QuantiFERON-TB Gold, проконсультированных фтизиатрами, глазной туберкулез был подтвержден у 2 (25%) пациентов; у 6 человек активная ту-

беркулезная инфекция какого-либо органа фтизиатрами исключалась. Следует отметить, что из этих 6 человек 2 пациента имели в анамнезе туберкулезную патологию легких, но на момент обследования были сняты с диспансерного учета в туберкулезном диспансере, при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у них были выявлены последствия перенесенной активной формы легочного туберкулеза. При обследовании у фтизиатра и фтизиоофтальмолога активный туберкулезный процесс в легких и глазная туберкулезная инфекция на момент исследования не подтвердились.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что положительный QuantiFERON-TB Gold может иметь место в отсутствие явных признаков активного (или латентного) туберкулеза, подтвержденных традиционными методами диагностики (клиническими и инструментальными), принятыми во фтизиатрии. Исходя из имеющихся в литературе данных о высокой специфичности QuantiFERON-TB Gold, можно думать, что в таких случаях он позволяет выявлять латентную форму локального глазного туберкулеза. При этом может иметь место как моно-, так и микстинфекция.

Заключение. Обобщение полученных данных позволяет заключить, что QuantiFERON-TB Gold может явиться информативным методом диагностики туберкулезной инфекции, включая латентную форму, и помочь офтальмологу в выяснении или уточнении причины заболевания глаз или выявления отягочающего фактора без проведения внутрикожных тестов, связанных с риском нежелательных обострений воспалительного процесса. Вместе с тем для определения оптимальной тактики ведения таких больных необходимо расширение исследований в тесном контакте с фтизиатрами.

Литература

1. Ahmed M. Abu El-Asrar, Marwan Abouammoh, Hani S. Al-Mezaine. Tuberculous Uveitis // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 16, No. 4. – P. 188-201.
2. Митинская Л.А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 19-25.
3. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 6. – С. 29-32.

4. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – М., 2009. – № 2. – С. 11-17.

5. Mazurek G.H., Zajdowicz M.J., Hankinson A.L. et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 1, No. 45(7). – P. 826-836.

Танковский В.Э., Кричевская Г.И., Слепова О.С.

Значение серологических исследований в диагностике и лечении тяжелых некупирующихся генерализованных увеитов

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

В настоящее время клиническая диагностика генерализованных увеитов не представляет значительных трудностей. Напомним, что симптоматика складывается из поражения переднего и заднего отделов глаза. Для генерализованного увеита характерны преципитаты на эндотелии роговицы, в передней камере может быть экссудат, гипопион, клетки, радужка может быть отечная с задними синехиями, в стекловидном теле имеется клеточная реакция, фиброз, нередко – экссудат. На глазном дне офтальмоскопируются ретинальные, хориоретинальные фокусы, которые могут носить сливной характер, при вовлечении в процесс сосудов сетчатки появляются геморрагии различной степени выраженности, может сформироваться клиническая картина ретинальной артериальной или венозной окклюзии. Следует отметить, что по клиническим симптомам и офтальмологической картине заболевания можно только заподозрить причину воспалительного процесса и крайне редко установить этиологию.

Микроорганизм может быть основной причиной увеита (этиологическая роль), провоцировать развитие заболевания другой этиологии (триггерная роль) или изменять характер течения основного

заболевания (отягощающий фактор). Поэтому для правильного лечения увеитов очень важна не только точная этиологическая диагностика, но и выявление инфекций, роль которых в возможном развитии увеита не столь очевидна.

При этиологической диагностике увеитов применяются различные методы, но они имеют свои ограничения. Наиболее достоверным считается выявление специфических антител и обнаружение генома возбудителя во внутриглазных жидкостях и тканях глаза. Также большое значение придается серодиагностике системных инфекций, особенно при их реактивации.

Мы изучали роль широко распространенных хронических инфекций со склонностью к длительной персистенции в организме и с доказанными офтальмотропными свойствами. Эти инфекции относятся к разным классам. Нами с помощью иммуноферментного анализа исследовалась сыворотка крови на широкий спектр антител различных классов, что позволяло установить факт инфицированности, уточнить стадию инфекции (первичная, хроническая) и ее активность.

Нами обследованы 85 больных в возрасте от 17 до 73 лет с диагнозом: генерализованный увеит. Необходимо отметить, что все пациенты ранее проходили лечение в других медицинских учреждениях и обратились к нам в институт с некупированным в течение последних 2-3 месяцев воспалительным процессом. При обследовании у 9 (10,6%) больных была выявлена фокальная инфекция (гайморит, этмоидит и др.), у 4 (4,7%) – туберкулезное поражение сосудистого тракта, у 16 (18,8%) – системные и синдромные поражения (болезнь Бехтерева, болезнь Бехчета, ревматоидный полиартрит и др.). Отдельную группу 56 чел. составили больные с генерализованным увеитом, у которых возможная причина заболевания осталась неясной. Эти пациенты и представили для нас основной интерес. Поражение обоих глаз было у 33 (62,5%) чел., из них признаки активности увеита на одном глазу выявлены у 23 чел.

Всем больным проводились иммуноферментные исследования на широкий спектр антител к каждому возбудителю, что позволяло оценить наличие и активность инфекции.

Полученные результаты показали, что практически все больные были инфицированы герпесвирусами (вирусом простого герпеса (97,2%), цитомегаловирусом (89,3%) и вирусом Эпштейна – Барр (96,2%), о чем свидетельствовало наличие Ig G антител. Ig M как маркеры первичной инфекции выявлялись у единичных больных. Противовирусные антитела (Ig G) к ранним антигенам, указываю-

щие на реактивацию инфекции, были обнаружены у 37 (66,1%) чел. Причем наиболее часто выявлялись серологические маркеры реактивации ВПГ 1 и ВПГ 2 и их сочетание в 79% (42,1, 15,8, 21,1% соответственно). Ни у одного пациента не были выявлены серологические маркеры активации моноинфекции ЦМВ или Эпштейна – Барр. Токсоплазменное инфицирование выявлено у 58,9%, хламидийное (хламидии трахоматис и пневмонии) ? у 28,5%, микоплазменное, включая уреоплазмы – у 33,9% больных.

Моноинфекции были обнаружены у 33,9% (среди них вирусная с признаками активации – у 8 (14,3 %) чел., токсоплазмоз – у 4 (7,2%) чел., хламидии – у 3 (5,3%) чел., микоплазмы – 1 (1,8%) чел., инфекция не выявлена у 3 (5,3%) чел.

Микст-инфицирование обнаружено у 34 (60,7%) больных. Из них наиболее часто встречалась вирусная инфекция в сочетании с токсоплазмозом (22 чел., 64,7%). У остальных пациентов были три и более инфекций (вирусная инфекция + микоплазмы (уреоплазмы) + хламидии – 3 (8,8%) чел., вирусная инфекция + токсоплазмоз + микоплазмы – 2 (5,8%) чел., вирусная инфекция + токсоплазмоз + хламидии – 2 (5,8%) чел., токсоплазмоз + хламидии + микоплазмы (уреоплазмы) – 2 (5,8%) чел., вирусная инфекция + токсоплазмоз + хламидии + микоплазмы (уреоплазмы) – 3 (8,8%) чел.

Таким образом, при длительно некупирующихся увеитах наиболее часто встречается инфицированность вирусами группы герпеса с серологическими признаками их реактивации, особенно в сочетании с токсоплазменной инфекцией, что необходимо учитывать при назначении лечения.

Всем больным до обращения в институт проводилось лечение, включающее кортикостероиды местно и системно, антибактериальная терапия, противовирусное лечение. Следует отметить, что обычно проводилась монотерапия антибиотиками или противовирусными препаратами, в редких случаях использовалась комплексная противовирусная и антибактериальная терапия. Из противовирусных препаратов использовались панавир, ацикловир, валтрекс. Кортикостероидная терапия состояла из субконъюнктивальных и периокулярных инъекций, а также системно использовались дексаметазон, преднизолон перорально или парентерально, пульс-терапия. В подавляющем большинстве случаев (у 45 чел., 80,3%) использовалась монотерапия антибиотиками, к которым нечувствительны токсоплазмы, даже несмотря на то, что лечение проводилось со сменой антибиотика, у 25 (44,6%) чел. противовирусная терапия также назначалась в виде монотерапии, причем ис-

пользовались минимальные дозы препаратов и в течение только 3-7 дней. У 11 (19,7%) чел. был назначен антибиотик в комбинации с противовирусным препаратом, однако у этих больных применялись антибактериальные препараты, не обладающие противотоксоплазменной, антихламидийной, антимикоплазменной активностью.

Нами проведено лечение 56 больным (87 глаз) с некупирующимися в течение 2-3 мес. генерализованными увеитами. Следует отметить, что лечение назначалось сразу при обращении пациента в институт (кортикостероиды, антибиотики широкого спектра действия, включающего противотоксоплазмозный эффект, противовирусные препараты) до получения результатов серодиагностики, затем проводилась коррекция терапии по результатам обследования.

Первоначальная схема лечения.

1. Местная кортикостероидная терапия (инстилляций 4-6 раз, с/к дексаметазон (1-2 мг), п/б дексаметазон (2-4 мг), кеналог (20 мг), дипроспан (0,5 мл)).

2. Системная кортикостероидная терапия: в/в дексаметазон 12-20 мг/сутки через день.

3. Антибактериальная терапия: ровамицин (спирамицин) 6-9 млн/сутки в течение 7-14 дней, доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки 10-14 дней, джозамицин по 1-2 г/сутки 7-10 дней, линкомицин 1,5-2 г/сутки 7-14 дней, рулид (рокситромицин) 300 мг/сутки 7-14 дней.

4. Противовирусная терапия: ацикловир 200-800 мг 5 раз/сутки в течение 7-20 дней и более; в/в кап. зовиракс по 5-30 мг/кг 3 раза в сутки с интервалом 8 часов 7-10 дней, затем по 200-400 мг 10-15 дней. Валтрекс 2000-6000 мг 2-4 раза в сутки 7-10 дней, затем 500-1000 мг 20-30 дней. Фамвир 500 мг 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней, поддерживающие дозы составляют 250 мг 2 раза в сутки длительно. Ганцикловир в/в 5-10 мг/кг каждые 12 часов 14-21 день, затем поддерживающие дозы 5 мг/кг ежедневно.

После получения результатов анализов была проведена коррекция терапии у 12 (21,4%) чел.

В результате такой тактики процесс был купирован на 9-14 день у 34 (60,7%) больных, у 13 (23,2%) чел. симптомы увеита начали регрессировать и к 21 дню признаков активности не выявлялось. У 8 (14,3%) больных лечение потребовало продолжения п/б инъекций дипроспана и перорального назначения кортикостероидов, на которых удалось достичь ремиссии к 30-35 дню лечения, у 1 (1,8%) пациента отмечено клиническое улучшение, однако ремиссия была достигнута только при использовании кортикостероидов в комбинации с циклоспорином.

Выводы

1. Серологический тест – эффективный метод выявления инфекций, их стадии и активности.
2. Смешанная инфекция – важнейшее звено развития хронических некупирующихся увеитов (может выступать в качестве этиологического или отягощающего фактора).
3. Лечение панувеитов, ассоциированных с длительной активной инфекцией, должно включать кортикостероиды, противовирусные препараты, антибиотики широкого спектра действия, эффективные против токсоплазм, микоплазм и хламидий.

Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е.

Анализ частоты гиперэргических реакций в период вспышек аденовирусной офтальмоинфекции последних лет и оценка эффективности терапевтического лечения

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Анализируя данные наблюдений эпидемических вспышек аденовирусной офтальмоинфекции за период 2006–2012 гг., можно отметить, что существенно возросло количество пациентов с гиперэргическими вариантами течения процесса. При остром начале заболевание имеет бурное развитие, отмечается выраженный односторонний или двухсторонний отек век, яркая гиперемия и хемоз конъюнктивы, выраженные геморрагии. На 5–7 день начинается формирование на верхних краях отечных складок нижнего века и по всей поверхности тарзальной конъюнктивы верхнего века пленчатых мембран. При присоединении вторичной инфекции под мембранами образуются изъязвления конъюнктивы. К 7–10 дню возможно появление характерных точечных инфильтратов под эпителием роговицы, часто с пропитыванием флюоресцеином. При локализации их в оптической зоне возможно снижение остроты зрения. Нередко регистрируется включение в воспалительный процесс увеального тракта с развитием ирита

или иридоциклита. Отмечается также более выраженное ухудшение общего самочувствия пациента: регионарная аденопатия, катаральные явления, повышение температуры тела до 37–38°C. Продолжительность заболевания более 28 дней. В исходе заболевания часто остаются рубцы конъюнктивы век вплоть до формирования симблефарона и точечные помутнения роговицы различной степени выраженности, нередко склонные к рецидивированию инфильтрации.

Частота и выраженность гиперэргических реакций при эпидемическом кератоконъюнктивите широко варьирует в рамках возникавших вспышек. Гиперэргическое течение, вероятно, определяется штаммовыми особенностями возбудителя, преобладающего в очередной вспышке. С другой стороны, в отдельных случаях тяжесть и длительность течения заболевания напрямую связаны с развитием токсико-аллергической реакции на применяемые препараты. Наиболее часто в этой группе больных используются антибактериальные препараты в виде глазных капель и мазей, комбинированные глазные капли (макситрол, гаразон и др.), противогерпетические препараты и нестероидные противовоспалительные средства. При этом нужно отметить, что вторичная бактериальная флора при аденовирусной офтальмоинфекции присутствует довольно часто, в среднем у 35% больных, поэтому в зарубежных руководствах обычно рекомендуют применять антибактериальные препараты. Вместе с тем именно глазные капли антибиотиков часто могут приводить к возникновению токсико-аллергической реакции на лекарственное средство или на консервант, содержащийся в каплях.

Алгоритм терапии гиперэргической реакции при аденовирусной офтальмоинфекции, разработанный в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз в 2008 г., включал поэтапное лечение с использованием препарата широкого противовирусного действия, генно-инженерного интерферона альфа-2 – глазных капель офтальмоферон®, кортикостероидов, препаратов репаративного действия и искусственной слезы. В последнее время в офтальмологической практике появился лекарственный антисептический препарат Российского производства – глазные капли окоmistин®, направленные на лечение и профилактику инфекционно-воспалительных заболеваний глаз, одновременно активные в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших. Действующее вещество окоmistина – бензилдиметил-(миристоиламино)-пропил-аммоний (мирамистин®) – антисептический лекарственный препарат с местным

иммуномодулирующим действием, не содержит в своем составе консервантов. Окомистин оказывает выраженное действие в отношении аденовирусов, что выражается в разрыхлении и разрушении наружной оболочки вирусов, что препятствует его прикреплению и внедрению. Учитывая, что механизм противовирусного действия окомистина отличается от действия препаратов на основе интерферона альфа-2, предположили, что сочетанное использование окомистина и офтальмоферона в комплексной терапии гиперэргической реакции при аденовирусной офтальмоинфекции повысит эффективность, сократит сроки лечения и уменьшит количество осложнений.

Цель: проанализировать частоту гиперэргических реакций в период вспышек эпидемического кератоконъюнктивита последних лет и разработать тактику лечения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 216 пациентов с выраженной гиперэргической реакцией на фоне эпидемического кератоконъюнктивита в период вспышек аденовирусной офтальмоинфекции 2006-2012 гг. На 22 пациентах с гиперэргическим кератоконъюнктивитом исследована клиническая эффективность комбинированного лечения с сочетанным применением препарата окомистин и глазных капель офтальмоферон в сравнении с монотерапией офтальмофероном. Под наблюдением находились 12 женщин и 10 мужчин, возраст пациентов варьировал от 19 до 68 лет. В качестве сравнения взята ретроспективная группа, в которую вошли пациенты, участвовавшие в ранее проведенных исследованиях эффективности применения монотерапии препаратом офтальмоферон. Пациенты проходили стандартное офтальмологическое обследование с оценкой выраженности основных клинических признаков воспалительного процесса по 3-балльной системе. Для подтверждения вирусной этиологии проводилось исследование соскобов с конъюнктивы методом флюоресцирующих антител (МФА). Бактериальную флору выявляли с помощью микроскопических исследований мазков и посевов с конъюнктивы. Для усиления терапевтической эффективности и уменьшения вероятности присоединения вторичной инфекции нами была разработана схема применения препаратов в следующей последовательности – сначала закапывали окомистин, через 10-15 минут офтальмоферон: 8-10 раз в день, снижая количество инстилляций до 6 раз в сутки с 5-го дня, затем – до 4 раз в сутки. Дополнительное лечение проводилось с использованием алгоритма терапии гиперэргических реакций при аденовирусной офтальмо-

инфекции, разработанным в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз в 2008 г.

Результаты. Анализ эпидемических вспышек за период с 2006 по 2012 гг. показал, что один из признаков гиперэргической реакции или их сочетание встречались в период вспышки осени 2006 г. в 47% случаев, летом 2008 г. – в 62%, летом 2010 г. – в 72%, осень 2012 г. – в 75%, то есть процентное соотношение больных с гиперэргической реакцией за 6 лет возросло более чем на треть.

При проведении комбинированной терапии окомистин + офтальмоферон сроки нормализации конъюнктивы с исчезновением явлений воспаления сократились до 12,3 дня, по сравнению с контрольной группой – 13,4 дня. Выраженный хемоз и гиперемия конъюнктивы исчезли на 8,7 день у всех пациентов, в сравнении с контрольной группой – 9,4 дня. Фолликулярная реакция полностью резорбировалась у всех пациентов в среднем на 11,8 дня лечения, в то время как в контрольной группе – на 12,8 дня. На 5-7 дни на верхних краях отечных складок нижнего века и по всей поверхности тарзальной конъюнктивы верхнего века начали формироваться пленчатые мембраны. Но на фоне использования препарата окомистин нежные пленчатые мембраны подвергались самоотторжению. Также следует отметить образование менее интенсивных субэпителиальных инфильтратов, с последующей их резорбцией на 4,2 день (в группе сравнения – 4,7 день).

Выводы. Анализ эпидемических вспышек за период с 2006 по 2012 гг. показал, что наличие одного из признаков гиперэргической реакции или их сочетание в клиническом проявлении аденовирусной офтальмоинфекции за последние 6 лет возросло более чем на треть. Учитывая склонность к утяжелению течения инфекционного процесса, нами модифицирован алгоритм терапии гиперэргической реакции при аденовирусной офтальмоинфекции, включающий сочетанное применение лекарственных препаратов окомистин и офтальмоферон.

Результаты исследований клинической эффективности сочетанного применения лекарственных препаратов окомистин и офтальмоферон в терапии гиперэргической реакции при аденовирусной офтальмоинфекции в сравнении с монотерапией препаратом офтальмоферон показали, что назначение комбинированной терапии по предложенной схеме оказывает более выраженный терапевтический эффект, чем при применении монотерапии офтальмофероном. Отмечается сокращение сроков лечения, уменьшается интенсивность осложнений – образование более нежных пленчатых

мембран и менее интенсивных субэпителиальных инфильтратов. Это связано с основными свойствами препарата окоmistин: вирулицидным, бактерицидным, фунгицидным действиями, противовоспалительной и фибринолитической активностью, а также с явлением синергизма с другими препаратами. Являясь однокомпонентным препаратом, окоmistин не содержит консервантов, не оказывает раздражающего действия, хорошо переносится больными, что особенно важно в терапии гиперэргических реакций при аденовирусной офтальмоинфекции.

Яни Е.В.¹, Сенин И.И.², Скулачев М.В.²

Перспективы применения в офтальмологии нового класса лекарственных препаратов – митохондриально-адресованных антиоксидантов

¹ ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва;

² НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского и НИИ митоинженерии МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе основных офтальмологических заболеваний, таких как синдром «сухого глаза» (ССГ), глаукома, возрастная дегенерация сетчатки. Это связано с несколькими особенностями строения и функционирования глаза, который: а) является, наряду с легкими, самым насыщенным кислородом органом в организме; б) экспонирован к квантам света, которые могут превращать молекулы O₂ в свободные радикалы, запускающие цепные окислительные реакции; в) включает в себя ткани, относящиеся к нервной системе, особенно уязвимой для окислительного повреждения.

Метод борьбы с окислительным повреждением был предложен ещё в 60-е годы, когда началось использование антиоксидантов. Это привело к появлению большого количества офтальмологических препаратов на основе антиоксидантов, однако их терапевтическая эффективность оказалась в большинстве случаев невысокой.

В отличие от представлений 50-60-х годов о природе происхождения свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК), исследования последних 10-15 лет показали, что основная их часть вовсе не поступает извне, а генерируется в определенных условиях собственными клетками организма. Одними из самых мощных производителей эндогенных АФК в наших клетках в условиях стресса являются митохондрии. Такие АФК повреждают митохондрии, что приводит к еще большему увеличению продукции АФК этими органеллами. Таким образом, митохондрии вовлечены в своеобразный «порочный круг» окислительного стресса в клетке. При этом традиционно используемые в клинической практике антиоксиданты не способны проникать в митохондрии и таким образом нейтрализовать эндогенные АФК, что объясняет их низкую эффективность.

Способ адресной доставки веществ в митохондрии был предложен еще в 70-х годах группой акад. В.П. Скулачева. Этот способ основан на использовании липофильных катионов, которые могут проходить через биологические мембраны и специфически накапливаться в митохондриях живых клеток за счет электрического заряда на внутренней мембране этих органелл.

В 2000-х годах было предложено соединить такой липофильный катион с мощным антиоксидантом, сконструировав таким образом эффективный препарат, адресно доставляемый в митохондрии. Действительно, полученное вещество, названное SkQ1, оказалось способно специфически накапливаться в митохондриях и проявлять там высокую антиоксидантную активность. Доклинические исследования показали эффективность применения этого вещества на моделях целого ряда заболеваний, в первую очередь – офтальмологических.

Полученные результаты позволили создать на основе SkQ1 лекарственный препарат – глазные капли визомитин, которые стали первым в мире зарегистрированным препаратом с митохондриально-адресованным антиоксидантом в качестве основного действующего вещества.

В эксперименте на животных визомитин предотвратил возраст-зависимую дегенерацию слезной железы, что останавливало развитие ССГ. Более того, митохондриальный антиоксидант улучшал морфологические параметры слезной железы и, соответственно, слезопродукцию животных с уже развившимися признаками ССГ. Полученные результаты позволили провести клинические исследования препарата. Целью исследования являлась оценка клиниче-

Таблица 1

Суммарные показатели динамики диагностических тестов

	Проба Ширмера, мм		Проба Норна, с		Высота слезного мениска, мм		Микроэрозии роговицы, балл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Визомитин	2,8± 2,2	5,0± 1,8	2,1± 1,1	0,33± 0,15	0,68± 0,2	3,7± 1,0	1,8± 1,7	0,07± 0,4
Слеза натуральная	3,5± 2,3	5,0± 2,0	2,5± 1,0	0,38± 0,2	0,58± 0,2	3,7± 1,0	0,9± 1,3	0,3± 0,9

ской эффективности глазных капель визомитин в лечении болезни ССГ. Было проведено сравнительное исследование, в котором принимали участие 40 пациентов; 20 пациентов проходили лечение препаратом визомитин и 20 – препаратом слеза натуральная. Пациентам 1-й группы назначали визомитин в виде инстилляций в конъюнктивальную полость глаза по 1 капле 3 раза в сутки. Пациенты 2-й группы получали капли глазные слеза натуральная по 1 капле 3 раза в сутки. Курс лечения – 21 день. По результатам клинических испытаний было обнаружено, что использование визомитина в лечении ССГ дает более выраженный и стабильный терапевтический эффект, чем применение препарата слеза натуральная. Переносимость препарата была оценена как «Очень хорошая» в группе визомитина у 100% больных, а в группе слезы натуральной переносимость отмечена «Хорошая» у 40% больных и «Очень хорошая» у 60% больных. Также в группе визомитина 60% пациентов перестали жаловаться на симптомы ССГ по завершении исследования, в то время как в контрольной группе таких пациентов было только 20%.

Основные показатели результатов этого клинического исследования приведены в табл. 1.

В 2012 г. препарат визомитин был зарегистрирован как кератопротекторное лекарственное средство и появился в аптеках России. Это позволило начать пострегистрационные наблюдательные исследования его эффективности и безопасности. На данный момент в таких наблюдательных исследованиях были зарегистрированы успешные клинические случаи применения визомитина в терапии дистрофии роговицы.

Бойко Э.В., Фокина Д.В., Рейтузов В.А.

Сравнительная характеристика различных методик доставки левофлоксацина в переднюю камеру глаза

ФГКВБОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

В настоящее время широко обсуждаются различные способы введения антибактериальных лекарственных препаратов для профилактики развития внутриглазных инфекций (Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А., 2010; Околов И.Н., 2011; Пирогов Ю.И., 2012; Майчук Д.Ю., 2012).

В связи с появлением глазных капель, содержащих раствор левофлоксацина, растворенного в гипромеллозе (сигнецеф), а также отработанных на кафедре офтальмологии ВМедА методик ведения антибактериальных препаратов во влагу передней камеры глаза (ВПКГ) с помощью лечебных мягких контактных линз (ЛМКЛ), представляется целесообразным провести сравнение проникновения современных лекарственных средств при введении их в структуру глаза.

Цель: сравнить эффективность методов введения различных лекарственных форм левофлоксацина (ЛФ с помощью инстилляций глазных капель; ЛФ, растворённого в гипромеллозе, и лечебных мягких контактных линз, насыщаемых этими же растворами) во влагу передней камеры глаза.

Материал и методы. В исследовании принимали участие пациенты, оперируемые по поводу катаракты в клинике офтальмологии ВМедА методом факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы. Были исследованы следующие лекарственные

формы: 0,5%-ный левофлоксацин (офтаквикс) и 0,5% левофлоксацин с гипромеллозой (сигницеф), которые применяли в виде инстилляций (пятикратно в течение одного часа) в конъюнктивальный свод.

Этими же растворами насыщали в течение 6 часов ЛМКЛ 1-Day Acuvue фирмы «Jonson & Jonson» ? гидрогелевую линзу IV группы по классификации FDA с влагосодержанием 58% (МКЛ-58), которую надевали на роговицу.

Введение лекарства осуществляли в различные промежутки времени до операции (от 1 до 4 ч). Непосредственно в начале операции забирали 0,1 мл ВПКГ. Анализ концентрации растворов препаратов проводили методом спектрофлуориметрии на аппарате «НІ-ТАСНІ 650-60», Япония.

Результаты и обсуждение. При использовании ЛМКЛ, насыщенных ЛФ, или ЛФ с гипромеллозой в ВПКГ поддерживается терапевтическая концентрация антибиотика не менее $3 \pm 0,4$ ч. Проникновение ЛФ и ЛФ с гипромеллозой из МКЛ-58 составляют $8,48 \pm 1,1$ и $10,5 \pm 1,6$ мкг/мл соответственно, различия недостоверны ($p > 0,05$). При использовании инстилляций ЛФ терапевтическая концентрация не достигалась, а МПК сохранялась в ВПКГ в течение $1,5 \pm 0,17$ ч. Проникновение ЛФ и ЛФ с гипромеллозой при инстилляциях в ВПКГ составляют $1,65 \pm 0,7$ и $2,5 \pm 0,3$ мкг/мл соответственно, различия недостоверны ($p > 0,05$). Различия между способами доставки антибактериального вещества при надевании на роговицу глаза ЛМКЛ и в виде инстилляций являются достоверными ($p < 0,05$) как по достижению терапевтической концентрации препарата, так и по временным показателям нахождения ЛФ в ВПКГ

Вывод. ЛМКЛ, насыщенная 0,5% левофлоксацином, является наиболее эффективным методом доставки антибактериального препарата в структуры глаза в целях профилактики внутриглазной инфекции.

Гундорова Р.А., Алексеева И.Б., Луговкина К.В.,
Хральцова М.А.

Постконтузионный циклодиализ: критерии диагностики

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава
России, г. Москва

Актуальность. Отрыв цилиарного тела (ЦТ) вызывает его стойкую отслойку (ОЦТ) с последующим развитием гипотонического синдрома, что, по данным отделения травматологии, реконструктивной и пластической хирургии МНИИ ГБ им. Гельмгольца, осложняет течение посттравматического периода примерно у 20% пациентов с диагнозом: контузия глазного яблока II-III степени. В 30% таких случаев клиническая картина развивающихся патологических изменений носит «стертый» (субклинический) характер (незначительная асимметрия ВГД по сравнению с парным глазом и/или неустойчивость офтальмотонуса, сохранность нормальной глубины передней камеры, достаточно высокая острота зрения, отсутствие или начальные признаки застоя на глазном дне), при этом на первый план нередко выходят общие клинические проявления свежей контузионной травмы глаза (в частности, травматическая катаракта, подвывих хрусталика, геморрагические осложнения – гифема и/или гемофтальм), нивелируя проявления посттравматического гипотонического синдрома. В результате чего, несмотря на высокую квалификацию специалистов и достижения современной офтальмологии, отрыв ЦТ длительное время или вовсе не диагностируется, а такие пациенты получают неадекватное симптоматическое лечение механической травмы глаза. В дальнейшем это может приводить к развитию необратимых дистрофических изменений со стороны сетчатки и зрительного нерва.

Цель: выявить основные диагностические критерии, позволяющие достоверно судить о наличии посттравматического отрыва цилиарного тела у больных с субклинической формой постконтузионного гипотонического синдрома.

Материал и методы. Обследованы 12 пациентов (24 глаза) с контузией глазного яблока II-III степеней тяжести и субклиническим характером течения гипотонического синдрома, по данным стан-

дартного офтальмологическом обследовании. Сроки обращения за медицинской помощью составили от 1 дня до 2-х недель с момента травмы.

Дополнительно состояние травмированного оценивали с помощью ультразвуковой биомикроскопии (УЗБМ) и оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (ОКТ – ПОГ). Исследования проводились при поступлении, в процессе лечения и в отдаленные сроки после травмы.

Результаты. По результатам стандартных офтальмологических методов исследования в клинической картине пациентов на первом плане преобладали проявления свежей контузионной травмы глаза, в частности, гифема, травматическая катаракта. При гониоскопии структуры УПК частично или полностью были прикрыты периферическими складками радужной оболочки, что делало процедуру малоинформативной.

В отличие от гониоскопии, методами ОКТ-ПОГ и УЗБМ у всех 12 пациентов достоверно диагностированы: неравномерная глубина передней камеры глаза 2,7-3,5 мм (в сравнении с парным глазом мельче на 0,4-0,7 мм), а также характерные для отрыва цилиарного тела изменения иридоцилиарной области, такие как:

- 1) обнажение склеральной шпоры при смещении ЦТ к заднему отрезку глаза (5 глаз) + ОЦТ высотой до 0,7-0,8 мм;
- 2) обнажение склеральной шпоры с имитацией радужкой сохранного УПК при смещении комплекса «радужка – цилиарное тело» к переднему (2 глаза) или заднему отрезку глаза (3 глаза) + ОЦТ высотой до 1,5 мм;
- 3) сочетание вышеперечисленных изменений иридоцилиарной зоны (4 глаза).

Полученные данные, по нашему мнению, следует расценивать как минимально необходимое количество объективных («прямых») диагностических признаков, достоверно указывающих на наличие «скрытого» циклодиализа.

Протяженность отрыва цилиарного тела составила от 30 до 90°, для его определения проводилось обследование переднего отрезка глаза в стороны от выявленной зоны циклодиализа до получения картины анатомической целостности УПК на трех смежных сканограммах (ОКТ-ПОГ) или двух смежных эхограммах (УЗБМ).

Следует отметить, что во всех клинических случаях выявленный комплекс изменений иридоцилиарной области сочетался с сублюксацией хрусталика I-II степеней, на что указывало отсут-

ствии при УЗБМ акустической тени цинновых связок на протяжении 1-2 квадрантов глаза. На наш взгляд, частичное или полное «поддавливание» цилиарного тела в зоне циклодиализной щели экватором эктопированного хрусталика являлось одним из определяющих факторов в формировании «скрытой» формы циклодиализа.

Полученные с помощью УЗБМ и ОКТ-ПОГ данные определили дальнейшую тактику лечения этой категории больных.

Выводы. По результатам проведенных исследований всем пациентам при выявлении «косвенных» признаков отрыва ЦТ показано обязательное обследование с помощью ОСТ-ПОГ и/или УЗБМ. Эти методики позволяют достоверно выявлять минимально необходимое количество объективных «прямых» признаков, указывающих на наличие «скрытого» циклодиализа, достоверно определять его локализацию и протяженность. Всё это в дальнейшем определяет выбор адекватной тактики лечения данной категории больных.

Зольникова И.В., Егорова И.В., Орловская Л.С., Рогова С.Ю., Рогулина О.Н., Суббота М.И.

Электрофизиологические исследования в детской офтальмологии: структура приема и показания

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Роль электрофизиологической диагностики у детей неуклонно возрастает. Это обусловлено неинвазивностью электрофизиологических исследований, возможностью количественной оценки, что существенно как для научных исследований, так и в динамическом наблюдении, возможностью проведения исследований в любом состоянии сознания, в том числе под наркозом. Кроме того, растет число методик электрофизиологической диагностики, которые успешно применяются у детей. На сегодняшний день к методам электрофизиологических исследований (ЭФИ) относят зрительно вы-

званные корковые потенциалы (ЗВКП) на вспышечный стимул, на реверсивный паттерн и onset/offset ЗВКП, электроокулографию и различные виды электроретинографии. Электроретинографические методы включают международные стандарты ISCEV, паттерн-ЭРГ, мультифокальную электроретинографию, а также макулярную ЭРГ. Электроретинографические методы, которые входят в стандарты клинической электроретинографии: скотопическая ЭРГ, максимальная ЭРГ, осцилляторные потенциалы, фотопическая ЭРГ и ритмическая высокочастотная ЭРГ на стимул, предъявляющийся с частотой 30 Гц. Однако очевидно, что возрастные особенности, касающиеся проведения ЭФИ, откладывают отпечаток на структуру электрофизиологических исследований в группе в возрасте от 0 до 18 лет.

Цель: анализ возрастной структуры детского приема, нозологической структуры в группе детей, которым проводятся ЭФИ, а также структуры электрофизиологических обследований в этой группе.

Материал и методы. Нами были проанализированы статистические данные лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова «ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России за последние 10 лет, а также возрастная структура детского электрофизиологического приема в течение одного года (за 2012 г.) и структура приема «детского» кабинета лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова по нозологическим формам.

Результаты и обсуждение. За последние 10 лет в лаборатории клинической физиологии зрения были обследованы 89 467 человек, из них 22 121 – дети, что составило в среднем 24,7%. Распределение по годам представлено в *табл. 1*. С 2006 г. доля обследованных детей увеличилась и составила 25% среди всех обследованных пациентов.

Для анализа нами взяты данные посещения «детского» электрофизиологического кабинета за последний 2012 г. Всего за 2012 г. в лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России обследованы 7 499 больных, из них 1 906 – дети в возрасте от 0 до 18 лет, что составляет 25,4% от общего числа больных (проведены 25 391 исследований, из них 6 750 – у детей). Распределение детей по возрасту представлено в *табл. 2*.

Количество принятых детей в возрасте до одного года в 2012 г. составило 13,5% от общего числа детей и 3,4% от общего числа обследованных в лаборатории больных. Число детей в возрасте от 1

Таблица 1

Общее число пациентов и пациентов детского возраста с 2003 по 2012 гг. в лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова МНИИ ГБ им. Гельмгольца

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Всего больных	11 184	9 240	9 494	9 376	9 032	8 377	8 167	8 392	8 706	7 499
Дети	2 428	2 037	2 000	2 438	2 275	2 010	2 031	2 142	2 226	1 906
% детей от общего числа пациентов	21,7%	22%	21,1%	26,3%	25,2%	25,1%	24,8%	25,5%	25,5%	25,4%

Таблица 2

Число исследуемых пациентов детского возраста в лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова по возрастным категориям за 2012 год

Всего детей	% от общего числа больных	0-11 мес	% от общего числа больных	% от общего числа детей	1-14 лет	% от общего числа больных	% от общего числа детей	15-18 лет	% от общего числа больных	% от общего числа детей
1 906	25,4	257	3,4%	13,5%	1401	18,6%	73,5%	248	13%	3,3%

года до 14 лет в структуре детского приема было существенно больше, чем в других возрастных группах, и составило 73,5% от общего числа детей и 18,6% от всех пациентов. Многочисленность этой группы обусловлена, прежде всего, большим возрастным диапазоном, принятым в наших статистических отчетах, который составляет 13 лет. Наконец, число детей в возрасте от 15 до 18 лет составило 13% от всего детского приема и 3,3% от общего электрофизиологического приема. Т. е. число принятых младенцев в возрасте до 1 года было сопоставимо с числом принятых детей в возрасте от 15 до 18 лет, что указывает на особое значение электрофизиологической диагностики у младенцев.

Необходимо отметить, что электрофизиологические исследования у детей представляют собой существенно более сложную задачу, чем у взрослых. Это объясняется комплексом причин, одна из

Таблица 3

**Число и процентное соотношение стационарных
и амбулаторных пациентов (взрослых и детей) и исследований,
проведенных у больных этих же категорий**

		Всего		Из них			
		взрос- лые	дети	амбулаторно		стационарно	
				взрос- лые	дети	взрос- лые	дети
Число больных	7 499	5 593	1 906	5 341	1 892	252	14
% от общего числа больных		74,6%	25,4%	71,3%	25,2%	3,3%	0,2%
Число исследований	25 391	18 641	6 750	16 921	6 455	1 720	295
% от общего числа исследований		73%	27%	66,6%	25,4%	6,8%	1,2%

которых – незрелость когнитивных функций у детей и непонимание ими поставленной перед ними задачи и безопасности проводимого исследования, сложностью достижения фиксации взгляда у младенцев и детей младшего дошкольного возраста, необходимостью особого «обхождения» с детьми. Записи, при которых взор ребенка не фиксирован на вспышке или фиксации точки предъявляемого паттерна, необходимо удалять, что удлиняет время проводимого исследования.

Проведен анализ числа и процентного соотношения стационарных и амбулаторных больных (взрослых и детей) за последний календарный год (2012). Число взрослых стационарных больных представлено в *табл. 3*.

Статистические данные, приведенные в *табл. 3*, показывают, что 71,3% (5 341 чел.) составляют взрослые амбулаторные пациенты, а 25,2% (1 892) – дети, наблюдаемые амбулаторно. Только 3,3% (252 чел.) составляют взрослые пациенты из стационара и только 0,2% (14 чел.) – дети из детского стационара.

Такой низкий процент пациентов детского возраста из стационара объясняется наличием собственного электрофизиологического кабинета в детском хирургическом отделении в ФГБУ «МНИИ ГБ

им. Гельмгольца» Минздрава России, в котором выполняется весь спектр известных на сегодняшний день электрофизиологических исследований. Дети из стационара представляют только сложные диагностические случаи, при которых необходимы исследования и консультация специалистов-электрофизиологов.

Относительно невысокий процент пациентов из взрослого стационара объясняется высоким уровнем и эффективностью диагностики на амбулаторном (догоспитальном) этапе и проведением, главным образом, исследований послеоперационных больных с научными или практическими целями.

Нами также проанализирована структура электрофизиологических исследований в детском возрасте. Если общее число исследований ЗВКП составляет 4 421, то из них 3 392 исследований проведены детям (76,7%), в подавляющем числе – амбулаторно.

Показания к проведению электрофизиологических исследований у детей в целом такие же, как у взрослых – заболевания сетчатки и зрительного пути, последний включает патологию зрительного нерва, хиазмы и ретрохиазмальных отделов.

Всего анализированы 378 пациентов. По нозологиям в процентном соотношении пациенты распределились следующим образом. ЧАЗН – 86 (22,75%) детей; косоглазие, аномалии рефракции, амблиопия – 72 (19,05%) ребенка, увеит – 47 (12,43%) детей, врожденная катаракта – 32 (8,47%) ребенка, ретинопатия недоношенных – 27 (7,14%) детей, врожденная глаукома – 26 (6,88%), врожденная патология – 18 (4,76%), наследственные дегенерации сетчатки – 18 (4,76%), травма глаза – 15 (3,97%) детей. Прочие заболевания были показаниями к электрофизиологическим исследованиям в 9,79% случаев.

Заключение. В структуре общего электрофизиологического приема пациенты детского возраста занимают значительное место. Электрофизиологические исследования у детей в целом не отличаются от таковых у взрослых, однако имеют свои особенности. Структура приема по нозологическим формам и показания у детей отличается от структуры приема у взрослых.

Зуева М.В., Цапенко И.В., Саакян С.В., Жаруа А.А.,
Пантелеева О.Г., Орловская Л.С.

Функциональное состояние зрительной системы у детей с ретинобластомой и его динамика после суперселективной химиотерапии

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

Цель: оценить изменения ЗВКП на вспышку, ганцфельд и мультифокальных ЭРГ у больных с далекозашедшей и резистентной формами ретинобластомы (РБ) после неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) или суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ).

Материал и методы. Исследования выполнены у 18 детей (22 глаза, возраст 2-3 года, предметное зрение) в двух группах: группа 1 – с РБ, резистентной к проведенному ранее органосохраняющему лечению, включая НПХТ (11 человек, 14 глаз), и группа 2 – с первично выявленной далекозашедшей РБ (7 человек, 8 глаз), которым первым этапом лечения осуществляли СИАХТ. ЗВКП регистрировали у всех больных, а ЭРГ – у 6 человек (4 – с резистентной и 2 – с далекозашедшей РБ). Стандартные и специальные методы электрофизиологических исследований (ЭФИ) включали: ЗВКП на вспышку, колбочковую ЭРГ и стандартную ритмическую (фликер) ЭРГ на 30 Гц, фотопический негативный ответ (ФНО), фотопическую ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на мелькания частотой 8,3, 10, 12, 24, 30 и 40 Гц, мультифокальную ЭРГ (мф-ЭРГ) (RETIport/scan21, Roland Consult).

Результаты и обсуждение. В обеих группах в глазах с РБ (до СИАХТ) выявлено значительное угнетение b-волны колбочковой ЭРГ (до 20-25% от нормы). Отмечено более значительное снижение амплитуды a-волны при резистентной РБ (до 30-35%), чем при далекозашедшей РБ (до 50-60% от нормы). В парном глазу при далекозашедшей РБ тоже отмечалось угнетение ЭРГ, но при резистентной РБ амплитуда a- и b-волн ЭРГ парного глаза соответствовала норме. Обнаружено резкое снижение индекса b/a в глазах с РБ, свидетельствующее о том, что при РБ замещение ретинальных нейронов разрастающейся глиальной тканью ассоциируется с нарушением передачи сигнала в интерфейсе фоторецепторы / пострецепторная сетчатка, нарушением структуры и функции бипо-

лярных клеток. При РБ отмечалось значительное угнетение стандартной РЭРГ на 30 Гц (до 18,7 и 22% от нормы для далекозашедшей и резистентной формы).

Были рассчитаны глиальные индексы как отношение амплитуды b-волны колбочковой ЭРГ к амплитуде фотопической РЭРГ на 30 Гц. Несмотря на угнетение волн ЭРГ и РЭРГ, глиальный индекс Кг в обоих глазах слабо отличался от нормы. Однако было бы неверным объяснять этот факт тем, что глиальные клетки Мюллера инертны при РБ. Напротив, если для реактивного глиоза при различных заболеваниях сетчатки характерно возрастание глиального индекса (гиперреакция клеток Мюллера) (Зуева М.В., Цапенко И.В., 2006), то когда уже произошел процесс замещения нейрональной ткани гипертрофированной нейроглией, отсутствие гиперреакции мюллеровских клеток теоретически должно приводить к снижению глиального индекса. Нельзя исключить, что в ранних стадиях РБ процесс активной пролиферации клеток Мюллера может сопровождаться резким возрастанием глиального индекса ЭРГ, свидетельствующим о росте опухоли.

Фотопический негативный ответ (ФНО). Нами показано, что амплитуда ФНО при РБ значительно снижается в обоих глазах (в больном и парном). Генерация ФНО зависит от активности спайковых нейронов сетчатки, к которым относятся ганглиозные клетки и некоторые амакриновые клетки, обладающие импульсной активностью (Rangaswamy N.V. et al., 2007). Небольшое количество измерений не позволяет говорить о закономерности, однако можно отметить тенденцию более резкого угнетения активности ганглиозных клеток при резистентной РБ, чем при далекозашедшей РБ (до 11,7 и 28,7%).

Фотопическая РЭРГ в спектре частот. Мы регистрировали также фотопическую РЭРГ в широком спектре частот (Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др., 2008). Известно, что при частоте 8-10 Гц в РЭРГ доминирует вклад активности фоторецепторов, а на частоте 24 Гц – биполярных клеток (Kondo M., Sieving P., 2001; Zueva M. et al., 2004). В нашем исследовании в обоих глазах РЭРГ резко отличалась от нормы и на высоких, и на низких частотах стимуляции. Угнетение РЭРГ на 8,3-12 Гц было большим в глазах с РБ. Однако наиболее значительно снижалась амплитуда РЭРГ на 24 Гц, составляя в больном и парном глазах соответственно 8,1 и 11,6% от нормы. Таким образом, при РБ в обоих глазах развивается значительное угнетение функции биполярных клеток и более умеренное – фоторецепторов.

Мультифокальная электроретинография. Мф-ЭРГ позволяет картировать локальную фотопическую функцию сетчатки в различных участках глазного дна (Hood D.C. et al., 2012). Топография изменений сигнала может нести более важную информацию, чем суммарный ответ сетчатки, хотя и не может заменить ганцфельд ЭРГ. Нами использован тест с 19 элементами, поскольку именно он признан полезным в ситуациях, требующих быстрой записи, при невозможности длительной фиксации взора, значительной потере зрения и очень низкой амплитуде локальных ответов. Исследование мф-ЭРГ заманчиво использовать для определения специфики изменения активности центральной сетчатки, особенно учитывая очевидность неблагоприятных эффектов на зрение при вовлечении макулярной области в опухолевый рост (Demirci H. et al., 2005; Desjardins L. et al., 2002). Кроме того, масштабы последствий системной химиотерапии (и СИАХТ) в плане потери или стабилизации зрения все еще недостаточно изучены. Одни авторы пишут, что макулодистрофия осложняется после химиотерапии (Desjardins L. et al., 2002), другие отмечают удовлетворительные (для остроты зрения) результаты, несмотря на захват центральной ямки (Shields C.L. et al., 2002, 2007; Balasubramanya R. et al., 2003; Ghose S. et al., 2002). В единичных исследованиях при ретинобластоме регистрировали мф-ЭРГ, но авторы не проводили количественную оценку изменений ретинальной функции и тем более не давали оценку нарушения ее топографии. Weiss A.H. et al. (2008) оценивали корреляцию мф-ЭРГ у детей с Reese-Ellsworth стадией V РБ, записанной до химиотерапии, и данных гистопатологических исследований последующей энуклеации 6 из 8 глаз. При далекозашедшей РБ амплитуда мф-ЭРГ коррелировала с тяжестью поражения структуры сетчатки по данным гистологического исследования. В нашей работе, в глазах с РБ выявлено селективное снижение амплитуды и удлинение латентности компонента N1 мф-ЭРГ в ответе от центрального гексагона (R1, фовеа), но не для средней периферии сетчатки (третье кольцо R3). Амплитуда N1 от фовеа в глазах с РБ была в 2 раза меньше (0,32 и 0,6 мкВ соответственно), а латентность – в 2 раза длиннее (22,5 и 10,8 мс) по сравнению с парафовеа и перифовеа. Поскольку этот компонент зависит от функции фоторецепторов, результаты косвенно указывают на нарушение активности наружной сетчатки в фовеа и парафовеальной области при опухолях с захватом макулярной области. У всех больных наблюдалась общая тенденция, которая состояла в умеренных

изменениях мф-ЭРГ в парных глазах и в значительном снижении амплитуды и плотности P1 от всех колец (R1-R3) при наибольшем угнетении ответа от центрального гексагона (R1). Однако латентность P1, в отличие от латентности N1, была практически идентичной в обоих глазах и слабо различалась при возрастании эксцентриситета.

При системной химиотерапии в парном глазу умеренно снизилась ретинальная плотность P1, в то время как в глазу с РБ возросли мф-ЭРГ ответы от всех зон сетчатки. Наибольшие различия P1 между больным и парным глазом найдены для фовеа и парафовеальной области. У одного ребенка мф-ЭРГ была записана до и после СИАХТ. Через 3 недели после сеанса наблюдалось возрастание плотности ответа от фовеа и парафовеальной зоны, но не от средней периферии. Эхографические параметры опухоли составляли 2,7 мм (проминенция) и 7,5 мм (диаметр основания), узел опухоли центральной локализации. Частичная резорбция опухоли после СИАХТ, возможно, объясняет положительный эффект инфузии на локальные ответы мф-ЭРГ от центрального сегмента (R1 с радиусом 5,54°, диаметром 11,08°) и от зоны второго кольца R2, имеющего внутренний и наружный радиусы 5,54-16,4° от фовеа. Кольцо 3 (R3) ограничено радиусами 16,4-27,7°, то есть располагается в поле зрения как минимум на 32,8° (в диаметре) эксцентричнее фовеа. В то же время диаметр опухоли (7,5 мм) соответствует ~ 26° зрительного угла (от центральной ямки – 13°), что определяет анатомическую и физиологическую сохранность сетчатки в ее периферических зонах. Поскольку форма мф-ЭРГ определяется активностью биполярных клеток и небольшим вкладом внутренних слоев сетчатки и фоторецепторов (Hood D.C. et al., 2002), наши результаты мультифокальной электроретинографии аналогично ганцфельд ЭРГ и РЭРГ свидетельствуют о значительном вовлечении биполярных клеток в патологический процесс.

Зрительные вызванные корковые потенциалы (ЗВКП). Амплитуда P2 ЗВКП на вспышку в норме варьирует в пределах 20-30 мкВ. У всех пациентов при стимуляции глаз с РБ нами выявлялось снижение амплитуды P2 ЗВКП и по сравнению со средней нормой, и по сравнению с собственным парным глазом. В парных глазах амплитуда и пиковая латентность волны P2 практически не отличались от нормы. До лечения амплитуда P2 в группе резистентной РБ составляла только 27,6% от ЗВКП парного глаза, а в группе далекозашедшей РБ – 75%. После СИАХТ при резистентной РБ амплитуду

да волны Р2 ЗВКП возрастала до 37,2%, а при далекозашедшей РБ – умеренно снижалась в среднем до 45% значений парных глаз. Средние значения пиковой латентности Р2 волн ЗВКП, записанных от глаз с РБ, находились в пределах нормальных значений, так же как для парных глаз, однако для обеих групп была характерна межочулярная асимметрия и латентность Р2 в больном глазу всегда превышала латентность Р2 в парном.

Учитывая специфику изменений сетчатки по данным ЭРГ и мф-ЭРГ, впервые выявленные нами альтерации ЗВКП в глазах с РБ до и после СИАХТ могут объективно отражать функциональное состояние центральной сетчатки, в связи с чем полезны в мониторинге химиотерапии. С другой стороны, гистопатологические исследования, выполненные после энуклеации некоторых глаз с продолженным ростом опухоли, показали не только замещение значительной части сетчатки опухолевой тканью и разрастание глии, но в некоторых случаях прорастание РБ в ствол зрительного нерва. По-видимому, этот феномен может объяснять наблюдаемые нами случаи резкого угнетения ЗВКП с укорочением латентности Р2, которая свидетельствует о разрушении значительной части волокон зрительного нерва у отдельных больных. В то же время случаи с удлинением латентности хорошо регистрируемых ЗВКП скорее ассоциируются с относительной сохранностью зрительных проводящих путей и лучшим прогнозом для функции сетчатки после химиотерапии.

Заключение. У детей с РБ происходят селективные изменения амплитуды b-волны колбочковой ЭРГ, РЭРГ на 24 Гц, ФНО и Р1 мф-ЭРГ, доказывающие резкую дисфункцию биполярных и ганглиозных клеток, более выраженную в фовеа. После СИАХТ происходит улучшение функции центральной сетчатки: возрастание плотности Р1 мф-ЭРГ более значительно для далекозашедшей РБ (в 2,5–3 раза по сравнению с исходным значением).

В глазах с РБ ЗВКП при умеренном укорочении или нормальной латентности в большей степени отражают изменения центральной сетчатки, чем зрительных путей, и полезны в мониторинге химиотерапии, особенно при невозможности регистрации ЭРГ.

Зыкова А.В., Рзаев В.М., Эскина Э.Н.

Исследование оптической плотности макулярного пигмента у разновозрастных пациентов в норме

Кафедра офтальмологии ФГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида», г. Москва; Клиника лазерной медицины «Сфера» проф. Эскиной Э.Н., г. Москва

Макулярные пигменты находятся у человека в наружном плексиформном слое фовеа в волокнах Хенле, а также в мембранах наружных сегментов фоторецепторов. Они функционируют в качестве антиоксидантов, препятствуя окислительному фотоповреждению клеток ретинального пигментного эпителия и фоторецепторов [3], и эффективных коротковолновых светофильтров. Определение оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) в сетчатке характеризует состояние наружных ее слоев и степень сохранности протекторных веществ в отношении патогенетических факторов развития возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Многими авторами отмечено, что с увеличением возраста уменьшается ОПМП, что предположительно служит фактором риска развития ВМД в силу несостоятельности защитных свойств оксикаротиноидов, входящих в его состав [2, 9]. При этом при исследовании ОПМП у пациентов различных возрастных групп получены неоднородные результаты. Для здоровых граждан Америки старше 70 лет этот показатель в зоне 0,5° от фовеа составляет $0,31 \pm 0,21$ у европеоидной части населения и $0,22 \pm 0,23$ – у негроидной [7]. Для населения Южной Индии различных возрастных групп обоих полов величина ОПМП колеблется от $0,39 \pm 0,21$ до $0,56 \pm 0,25$ [10]. У молодых совершеннолетних представителей Южной Азии – $0,43 \pm 0,14$ [6]. В результатах исследований, проведенных в Европе и США на пожилых пациентах, фигурируют как низкие значения ОПМП: $0,29$ [1]; $0,26$ [5]; $0,25$ [4], так и довольно высокие: $0,42 \pm 0,22$ [11]. При этом исследование плотности макулярного пигмента у пациентов с ВМД демонстрирует более низкий показатель ОПМП ($0,35 \pm 0,12$) по сравнению с одновозрастной здоровой группой ($0,39 \pm 0,12$) [8].

Таким образом, на сегодняшний день имеется большое количество информации о результатах измерения ОПМП в здоровой популяции, а также у лиц, страдающих ВМД. Однако выраженный разброс этих данных не позволяет точно оценить нормативные значения ОПМП у здоровых лиц различных возрастных категорий. Учитывая скудные данные по измерению ОПМП в Российской популяции, цель настоящего исследования – проследить изменения ОПМП с увеличением возраста у здоровых лиц.

Материал и методы. Клиническим материалом исследования явились данные обследования 75 пациентов (146 глаз) обоего пола возраста от 20 до 66 лет (средний возраст $38,6 \pm 13,3$ года), наблюдающихся в Клинике лазерной медицины «Сфера». Пациенты старше 70 лет в исследовании участие не принимали по причине частую выраженную непрозрачности оптических сред и наличия макулярной патологии, искажающих результаты исследования.

Все пациенты были разделены на 5 групп соответственно их возрасту:

1-я группа – от 20 до 29 лет (средний возраст $24 \pm 2,4$ года): 32 пациента (63 глаза), среди них 11 мужчин, 21 женщина;

2-я группа – от 30 до 39 лет (средний возраст $35 \pm 3,3$ года): 11 пациентов (21 глаз), среди них 6 мужчин, 5 женщин;

3-я группа – от 40 до 49 лет (средний возраст $45,4 \pm 3,4$ года): 9 пациентов (18 глаз), среди них 2 мужчин, 7 женщин;

4-я группа – от 50 до 59 лет (средний возраст $53,4 \pm 2,9$ года): 14 пациентов (28 глаз), среди них 6 мужчин, 8 женщин;

5-я группа – от 60 до 69 лет (средний возраст $63,2 \pm 2,5$ года): 9 пациентов (16 глаз), среди них 3 мужчин, 6 женщин.

Пациенты не принимали препараты, содержащие оксикаротиноиды, не придерживались специальной лютеин-обогащенной диеты.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено стандартное офтальмологическое обследование, позволившее исключить у них макулярную патологию, предположительно влияющую на результаты проводимого обследования. Кроме этого, пациентам всех групп было проведено измерение ОПМП на денситометре для измерения макулярного пигмента – Mpod MPS 1000, Tinsley Precision Instruments Ltd., Croydon, Essex, UK, работающего на основе гетерохроматической фликер-фотометрии.

Оценивался средний показатель ОПМП в каждой группе, а также рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона между ОПМП и возрастом.

Результаты. При вычислении среднего показателя оптической плотности в каждой группе достоверных различий выявлено не было. Так, в 1-й группе (20–29 лет) среднее значение ОПМП составило $0,33 \pm 0,12$, во 2-й группе (30–39 лет) данный показатель был $0,31 \pm 0,16$, в 3-й группе (40–49 лет) – $0,31 \pm 0,14$, в 4-й группе (50–59 лет) – $0,32 \pm 0,15$, в 5-й группе (60–69 лет) среднее значение ОПМП было $0,3 \pm 0,12$.

Коэффициент корреляции Пирсона (r) при вычислении зависимости значения ОПМП от возраста был равен $-0,06$.

Выводы. В здоровой российской популяции возраста от 20 до 66 лет достоверных различий в величине ОПМП выявлено не было. Полученный коэффициент Пирсона свидетельствует об отсутствии корреляции между величиной ОПМП и возрастом при нормально протекающих возрастных процессах органа зрения.

Данные результаты не подтверждают литературные данные о снижении ОПМП с увеличением возраста. Полученный результат может свидетельствовать о возможном сохранении протекторной функции наружных слоев сетчатки в макулярной области в норме при физиологическом старении. Факт и степень снижения величины ОПМП в российской популяции при офтальмопатологии, включая ВМД, требует дальнейшего исследования.

Литература

1. Beatty S., Murray I.J., Henson D.B. et al. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42. – P. 439-446.

2. Berendschot T.T., van Norren D. On the age dependency of the macular pigment optical density // Exp. Eye Res. – 2005. – Vol. 81, No. 5. – P. 602-609.

3. Chucair A.J., Rotstein N.P., Sangiovanni J.P. et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48, No. 11. – P. 5168-5177.

4. Ciulla T.A., Currran-Celentano J., Cooper D.A. et al. Macular pigment optical density in a midwestern sample // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. – P.730-737.

5. Hammond B.R. Jr., Caruso-Avery M. Macular pigment optical density in a Southwestern sample // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41, No. 6. – P. 1492-1498.

6. *Howells O., Eperjesi F., Bartlett H.* Macular pigment optical density in young adults of South asian origin // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, No. 4. – P. 2711-2719.

7. *Iannaccone A., Mura M., Gallaher K.T. et al.* Macular pigment optical density in the elderly: findings in a large biracial Midsouth population sample // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48, No. 4. – P. 1458-1465.

8. *Kaya S., Weigert G., Pemp B. et al.* Comparison of macular pigment in patients with age-related macular degeneration and healthy control subjects – a study using spectral fundus reflectance // *Acta. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 90, No. 5. – P. 399-403.

9. *Nolan J.M., Stack J., O' Donovan O. et al.* Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment // *Exp. Eye Res.* – 2007. – Vol. 84, No. 1. – P. 61-74.

10. *Raman R., Rajan R., Biswas S. et al.* Macular pigment optical density in a South Indian population // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52, No. 11. – P. 7910-7916.

11. *Snodderly D.M., Mares J.A., Wooten B.R. et al.* Macular pigment measurement by heterochromatic flicker photometry in older subjects: the carotenoids and age-related eye disease study // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – Vol. 45, No. 2. – P. 531-538.

Касимов Э.М., Агаева Р.Б.

Результаты исследования общей заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у подростков в возрасте от 14 до 17 лет в Азербайджанской Республике

Национальный центр офтальмологии им. акад. З. Алиевой, г. Баку

Цель: анализ динамики общей заболеваемости органа зрения и его придаточного аппарата в Азербайджанской Республике у подростков в возрасте от 14 до 17 лет.

Материал и методы. Проведен анализ эпидемиологии заболеваемости органа зрения и его придаточного аппарата у подростков в Азербайджанской Республике на основе материала государственной статистической отчетности за 2007-2010 гг. в целом по

территории с учётом абсолютного числа заболеваемости и в расчёте на 100 000 населения. Исследование сплошное.

Результаты и обсуждение. Общая заболеваемость болезнями глаза и его придаточного аппарата у подростков 14-17 лет за 10 лет характеризовалась ростом на 113,7% (от 3 552 человек в 2001 г. до 7 592 человек в 2010 г.). Наиболее высокие показатели динамики общей заболеваемости отмечены в городах Баку – на 215,3% (от 740 человек в 2001 г. до 2 333 человек в 2010 г.), Гянджа – на 403,6% (от 55 человек в 2001 г. до 277 человек в 2010 г.), районах Апшеронский – на 179,4% (от 73 человек в 2001 г. до 204 человек в 2010 г.), Астаринский – на 433,3% (от 9 человек в 2001 г. до 48 человек в 2010 г.), Белосуварский – на 353,8% (от 13 человек в 2001 г. до 59 человек в 2010 г.), Геранбойский – на 328,6% (от 14 человек в 2001 г. до 60 человек в 2010 г.), Казахский – на 810,0% (от 10 человек в 2001 г. до 91 человека в 2010 г.), Кахский – на 643,6% (от 39 человек в 2001 г. до 290 человек в 2010 г.), Кюрдамирский – на 916,7% (от 6 человек в 2001 г. до 61 человека в 2010 г.), Ленкоранский – на 989,5% (от 19 человек в 2001 г. до 207 человек в 2010 г.), Огузский – на 900,0% (от 2 человек в 2001 г. до 20 человек в 2010 г.), Саатлинский – на 256,8% (от 37 человек в 2001 г. до 132 человек в 2010 г.), Ханларский – на 1 129,6% (от 27 человек в 2001 г. до 332 человек в 2010 г.), Шекинский – на 186,8% (от 38 человек в 2001 г. до 109 человек в 2010 г.).

Женщины в структуре общей заболеваемости подростков вследствие болезней органа зрения в 2010 г. составили 45,6%.

Характеристика динамики показателей общей заболеваемости на 100 тыс. соответствующего населения в Республике свидетельствует о росте показателей общей заболеваемости глаза и его придаточного аппарата у подростков 14-17 лет в целом на 64,0% (от 682,9 в 2001 г. до 1 119,8 в 2010 г.), в том числе значительное увеличение показателя общей заболеваемости отмечено в Нахичиванской АР – на 337,7% (от 104,4 в 2001 г. до 457,0 в 2010 г.), городах Баку – на 135,4% (от 636,7 в 2001 г. до 1 498,9 в 2010 г.), Гянджа – на 311,6% (от 284,9 в 2001 г. до 1 172,6 в 2010 г.), в районах Астаринском – на 306,1% (от 161,5 в 2001 г. до 655,8 в 2010 г.), в Белосуварском – на 236,2% (от 261,6 в 2001 г. до 879,4 в 2010 г.), Геранбойском – на 236,6% (от 247,0 в 2001 г. до 831,4 в 2010 г.), Казахском – на 611,5% (от 189,6 в 2001 г. до 1 348,1 в 2010 г.), Кахском – на 518,9% (от 1 166,3 в 2001 г. до 7 218,3 в 2010 г.), Ленкоранском – на 762,7% (от 153,5 в 2001 г. до 1 324,2 в 2010 г.), Огузском – на 687,7% (от 83,2 в 2001 г. до 655,4 в 2010 г.), Саатлинском – на 174,4%

(от 680,4 в 2001 г. до 1 867,4 в 2010 г.), Хандарском – на 880,3% (от 779,1 в 2001 г. до 7 637,2 в 2010 г.), Хачмасском – на 1 939,6% (от 10,6 в 2001 г. до 207,2 в 2010 г.). В ряде территорий отмечается уменьшение показателя: в городах Мингечауре – на 1,8% (от 1 829,9 в 2001 г. до 1 796,0 в 2010 г.), Сумгаите – на 25,7% (от 9 341,6 в 2001 г. до 6 936,8 в 2010 г.), Самухском районе – на 93,4% (от 373,2 в 2001 г. до 24,6 в 2010 г.), Агджабединском районе – на 15,6% (от 680,5 в 2001 г. до 574,0 в 2010 г.).

Наиболее высокие показатели общей заболеваемости глаз у подростков отмечались в 2010 г.: районы Ханларский – 7 637,2, Кахский – 7 218,3, город Сумгаит – 6 936,8, район Зардобский – 2 920,7, район Сатлинский – 1 867,4, город Мингечаур – 1 796,0, районы Апшеронский – 1 419,6, Уджарский – 1 364,9, Казахский – 1 348,1, Ленкоранский – 1 324,2.

Близорукость – наиболее часто встречающееся заболевание у подростков. Общая заболеваемость близорукостью у подростков 14-17 лет за 10 лет характеризовалась ростом на 40,0% (от 2 743 человек в 2001 г. до 3 839 человек в 2010 г.). Наиболее высокие показатели динамики общей заболеваемости отмечены в Нахичиванской АР – увеличение на 304,0% (от 25 человек в 2001 г. до 101 человек в 2010 г.), городе Гянджа – на 465,2% (23 человека в 2001 г. до 130 человек в 2010 г.), районы Агдашский – на 150,0% (от 8 человек в 2001 г. до 20 человек в 2010 г.), Астаринский – на 366,7% (от 9 человек в 2001 г. до 42 человек в 2010 г.), Белоканский – на 188,9% (от 18 человек в 2001 г. до 52 человек в 2010 г.), Белосуварский – на 414,3% (от 7 человек в 2001 г. до 36 человек в 2010 г.), Геранбойский – на 230,0% (от 10 человек в 2001 г. до 33 человек в 2010 г.), Казахский – на 310,0% (от 10 человек в 2001 г. до 41 человека в 2010 г.), Кюгдамирский – на 400,0% (от 6 человек в 2001 г. до 30 человек в 2010 г.), Ханларский – на 551,2% (от 27 человек в 2001 г. до 176 человек в 2010 г.), Шекинский – на 207,1% (от 14 человек в 2001 г. до 43 человек в 2010 г.).

Показатели общей заболеваемостью близорукостью у подростков 14-17 лет на 100 тыс. соответствующего населения за 10 лет в целом по республике характеризовались небольшим увеличением на 7,4% (от 527,4 в 2001 г. до 566,2 в 2010 г.). Наиболее высокие показатели динамики общей заболеваемости отмечены в Нахичиванской АР – увеличение на 209,1% (от 107,4 в 2001 г. до 332,0 в 2010 г.), Баку – на 91,5% (от 322,6 до 618,0), Гянджа – на 362,0% (от 119,1 в 2001 г. до 550,3 в 2010 г.), Мингечаур – на 30,5% (от 1 187,0 до

1 549,2), районы Агдашский – на 95,7% (от 136,6 в 2001 г. до 267,4 в 2010 г.), Астаринский – на 255,3% (от 161,5 в 2001 г. до 573,8 в 2010 г.), Ахсуинский – на 438,9% (от 48,6 до 261,9), Белоканский – на 130,8% (от 331,7 в 2001 г. до 765,6 в 2010 г.), Белосуварский – на 280,8% (от 140,9 в 2001 г. до 536,6 в 2010 г.), Геранбойский – на 249,4% (от 176,4 в 2001 г. до 457,3 в 2010 г.), Дашкесанский – на 135,5% (от 154,4 до 363,6), Казахский – на 220,3% (от 189,6 в 2001 г. до 607,4 в 2010 г.), Кедабекский – на 201,8% (от 159,4 в 2001 г. до 381,1 в 2010 г.), Кюгдамирский – на 285,0% (от 98,9 в 2001 г. до 380,8 в 2010 г.), Огузский – на 333,3% (от 83,2 в 2001 г. до 360,5 в 2010 г.), Ханларский – на 419,7% (от 779,1 в 2001 г. до 4048,7 в 2010 г.), Хачмасский – на 1542,4% (от 10,6 в 2001 г. до 174,1 в 2010 г.), Шекинский – на 144,4% (от 136,1 в 2001 г. до 332,6 в 2010 г.). Снижение числа больных отмечали: в Сумгаите – на 54,0% (от 8 170,5 до 3 758,1), Али-Байрамлы – на 12,7% (от 1 014,7 до 885,7), районы Агдамский – на 53,3% (от 207,4 до 96,9), районы Апшеронский – на 58,2% (от 1 282,1 до 535,8), Ленкоранский – на 54,1% (от 153,5 до 70,4), Самухский – на 93,4% (от 373,2 до 24,6).

Наиболее высокие показатели заболеваемости близорукостью у подростков в 2010 г. отмечены: Ханларский район – 4 048,7, город Сумгаит – 3 758,1, районы Кахский – 1 916,6, Гобустанский – 1 636,6, город Мингечаур – 1 549,2, районы Шуша – 1 365,2, Акстафинский – 1 220,8 на 100 тыс. соответствующего населения.

В целом по республике общая заболеваемость слепотой и слабослышанием подростков 14-17 лет изучалась за 5-летний период (2006-2010 гг.) и характеризовалась увеличением на 33,1% (от 779 человек в 2006 г. до 1037 человек в 2010 г.). Больше всего больных слепотой отмечалось в городе Баку – увеличение на 179,5% (от 78 человек в 2006 г. до 219 человек в 2010 г.), Саатлинском районе – на 32,6% (от 43 до 57 человек), Шекинском районе – на 45,7% (от 42 до 61 человека) и уменьшение в городе Сумгаите – на 9,1% (от 384 до 349 человек), Кахском районе – на 42,5% (от 80 до 46 человек).

Динамика показателей общей заболеваемости слепотой и слабослышанием у подростков на 100 тыс. населения также изучалась за 5-летний период и характеризовалась увеличением на 10,5% (от 138,3 до 152,9), в том числе в Баку – на 125,5% (от 62,4 до 140,7), Кюгдамирском районе – на 121,2% (от 120,5 до 266,6), Лерикском – на 100,7% (от 105,3 до 211,4), Огузском – на 157,3% (от 114,6 до 294,9), Саатлинском – на 11,0% (от 726,2 до 806,4), Ханларском – на 113,0% (от 108,0 до 230,0), Хачмасском – на 71,1% (от 19,4 до 33,2), Шекинском – на

24,3% (от 379,4 до 471,8) и уменьшением в Мингечауре – на 73,0% (от 915,4 до 246,8), Сумгаите – на 24,0 % (от 1 955,8 до 1 487,1), районах Астаринском – на 57,8% (от 194,4 до 82,0), Кахском – на 48,7% (от 2 232,0 до 1 145,0).

Наибольшие показатели общей заболеваемости слепотой отмечены: город Сумгаит – 1 487,1, районы Кахский – 1 145,0, Саатлинский – 806,4, Зардобский – 748,9, Бейгаланский – 639,9 на 100 тыс. соответствующего населения.

Заключение. Таким образом, в структуре общей заболеваемости у подростков преобладает близорукость (73,1%), из них лиц женского пола около 45,0%. Это свидетельствует о необходимости проведения своевременной диагностики, а также диспансерного наблюдения для предупреждения её прогрессирования.

Корсакова Н.В., Лузикова Е.М., Фролова К.А., Никифорова А.В., Ефимова С.Ю.

Виды вторичной катаракты: патогенетическое обоснование нового способа доклинической диагностики

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

Исследование выполнено при поддержке гранта Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» Министерства образования и науки Российской Федерации (Соглашение № 14.В37.21.0221).

Непрерывно совершенствующаяся техника хирургического лечения катаракты, к сожалению, до настоящего времени не лишена ряда послеоперационных осложнений, сопровождающихся повторным, значительным снижением зрения (вторичная катаракта, кистозная дистрофия сетчатки и др.) [3]. Вторичная катаракта является наиболее частым послеоперационным осложнением и развивается даже после успешно выполненной операции. Выделяют следующие виды вторичной катаракты: 1 – фиброз задней капсулы хрусталика; 2 – вторичная катаракта с образованием клеток-шаров

Адамюка – Эльшнига; 3 – утолщение капсулы хрусталика [3, 6, 9]. Частота возникновения вторичной катаракты колеблется от 3 до 87% [5]. Существует даже мнение, что если подходы к диагностике, профилактике и лечению вторичной катаракты не улучшатся, то она станет второй по значимости причиной слепоты после возрастной катаракты в мире. Причина этих осложнений хирургически неустранима, так как сложившийся возрастной нейродистрофический процесс (возрастная катаракта) [1, 2, 4] побуждает клетки хрусталика к патологической регенерации, одним из проявлений которой является изменение фенотипа этих клеток [7]. Доказано, что фенотип клеток хрусталика при различных видах катаракты подвержен значительным изменениям [4, 8]. При этом установлено, что важнейшим фактором изменения тканевой дифференцировки живых организмов является влияние трофической нервной системы [1, 2]. Именно системный подход к изучению вегетативного статуса пожилых пациентов, страдающих катарактой, позволит раскрыть важные механизмы патогенеза этой патологии и разработать эффективные меры ее профилактики.

Цель: изучение и проведение сравнительного анализа влияний симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы пациента при формировании пролиферативного и фиброзного вида вторичной катаракты.

Материал и методы. Всего в ходе динамического наблюдения за течением послеоперационного периода у пациентов с корковым и ядерным видами возрастной катаракты с применением методов стандартной офтальмологической диагностики, общеклинической диагностики и ретроспективного анализа данных амбулаторных карт исследованы 198 пациентов мужского и женского пола старше 60 лет, поступающих на повторное хирургическое лечение возрастной катаракты парного глаза. Сформированы две группы исследования: группа 1 – пациенты с пролиферативным видом вторичной катаракты (78 человек); группа 2 – пациенты с фиброзным видом вторичной катаракты (120 человек), у которых применены: метод биомикроскопии переднего отрезка глаза с целью идентификации вида возрастной и вторичной катаракты; проба с реактивной гиперемией на коже предплечья для определения преобладающего отдела вегетативной нервной системы; измерение уровня артериального давления и определение пульса с расчетом вегетативного индекса Кердо по формуле: индекс Кердо = $(1 - D/p) \cdot 100$, где D – уровень диастолического давления, p – частота сердечных сокращений. Статистическая достоверность резуль-

татов определена непараметрическим критерием Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. У 64 обследованных пациентов с формирующимся пролиферативным видом вторичной катаракты при помощи пробы с реактивной гиперемией на коже предплечья чаще обнаружено проявление белого дермографизма (82,1%). При этом у 13 (16,7%) пациентов выявлен смешанный дермографизм и лишь у одного (1,3%) – красный. При постановке пробы с реактивной гиперемией на коже предплечья в группе пациентов с фиброзным видом вторичной катаракты у 112 (93,3%) обследованных лиц выявлен красный дермографизм. Случаев проявления белого дермографизма не выявлено. Смешанный дермографизм обнаружен у 8 (6,7%) пациентов.

Расчет индекса Кердо выявил отличия в степени выраженности влияний на организм симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. У пациентов с корковым видом возрастной и пролиферативным видом вторичной катаракты пульс в среднем равен $80,63 \pm 1,15$ уд/мин ($p < 0,05$), уровень диастолического давления в среднем равен $78,22 \pm 1,05$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), следовательно, для данной группы пациентов характерен гиперкинетический тип гемодинамики. Вегетативный индекс Кердо в среднем равен $2,79 \pm 1,4$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о преобладании симпатических эффектов. У пациентов с ядерным видом возрастной и фиброзным видом вторичной катаракты частота сердечных сокращений в среднем равна $71,86 \pm 0,7$ уд/мин ($p < 0,05$), уровень диастолического давления в среднем равен $88,33 \pm 0,85$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), следовательно, для пациентов данной группы характерен гипокинетический тип гемодинамики. Вегетативный индекс Кердо в среднем равен $-23,52 \pm 1,28$ ($p < 0,05$), имея при этом у всех обследованных пациентов отрицательные значения, и свидетельствует о преобладании вегетативных парасимпатических эффектов.

Обсуждение. Установлено, что среди пациентов 1-й группы уже в возрасте 50 лет преобладает белый дермографизм, гиперкинетический тип гемодинамики, и в течение года после хирургического лечения возрастной корковой катаракты более чем в 22 раза чаще (17 пациентов) формируется пролиферативный вид вторичной катаракты. Во 2-й группе преобладает красный дермографизм, гипокинетический тип гемодинамики, и развитие фиброзного вида вторичной катаракты в течение года после операции выявлено более чем в 10 раз чаще (14 пациентов). Получены новые доказательства

локальных проявлений возрастной инволюции вегетативной нервной системы [1, 2, 7]. Следовательно, ее функциональное состояние у пожилого пациента может служить доклиническим маркером риска формирования в послеоперационном периоде пролиферативного или фиброзного вида вторичной катаракты (заявка на изобретение РФ № 2012155291, от 19.12.2012 г.).

Заключение. Таким образом, впервые обнаружено, что формирование пролиферативного вида вторичной катаракты происходит на фоне преобладающих симпатических эффектов вегетативной нервной системы пациента; фиброзный вид вторичной катаракты человека формируется в условиях преобладающих парасимпатических влияний.

Литература

1. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы. – М.: Наука, 1990. – 672 с.
2. Волкова О.В. Нейродистрофический процесс. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
3. Глазные болезни / Под ред. В.Г. Копяевой. – М.: Медицина, 2012. – 560 с.
4. Корсакова Н.В., Сергеева В.Е., Петров С.Б. Иммуногистохимический анализ клеток хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека // Морфология. – СПб.: Эскулап, 2007. – Т. 132. – № 5. – С. 47-51.
5. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. – Одесса: Астропринт, 2002. – 448 с.
6. Тахчиди Х.П. Эпидемиологическое исследование распространенности и структуры причин слепоты и нарушения зрения / Х.П. Тахчиди, С.Л. Бранчевский, О.Б. Чертухина и др. // Съезд офтальмологов России, 9-й: Тез. докл. – М.: Офтальмология, 2010. – С. 76.
7. Korsakova N.V., Grigoriev V.N., Sergeeva V.E. Morphological basis of desympathization of the eye as a new means of experimental modeling of cataract // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2012. – Vol. 42, T. 9. – P. 1024-1028.
8. Synder A., Omulecka A., Ratynska M. et al. A study of human lens epithelial cells by light and electron microscopy and by immunohistochemistry in different types of cataracts // Klin. Oczna. – 2002. – Vol. 104. – No. 5-6. – P. 369-373.
9. Sveinsson O. The ultrastructure of Elschnig's pearls in a pseudophakic eye // Acta Ophthalmol. (Copenh). – 1993. – Vol. 71. – No. 1. – P. 95-98.

Крайник И.В.^{1,3}, Макарова Т.Ф.³, Михайлов В.В.²,
Ремизов А.С.³, Крылова А.И.³, Неметуллаев Д.Т.¹

Белково-тромбоцитарно-жировой аутоотрансплантат в лечении посттравматического энофтальма

¹Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, г. Санкт-Петербург;

²Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;

³Дорожная клиническая больница, г. Санкт-Петербург

По данным клиники ЧЛХ Военно-медицинской академии, у 30% пациентов с травмами челюстно-лицевой области после завершения лечения наблюдается энофтальм. Выраженность его разная. Клинические проявления энофтальма характеризуются различной степенью пролабирования глазного яблока в полость орбиты, развитием асимметрий положения, отставанием нижнего века от белковой оболочки глаза, возникновением дискомфорта в ощущениях и воспалительных явлений со стороны белковой оболочки и роговицы.

Существующие методы лечения сводятся к имплантации в полость глазницы различных ауто- и алломатериалов (аутокость, синтетические материалы и металлические изделия), изменению объема орбиты за счет смещения образующих ее собственных костных структур или сочетанию этих методов. Как правило, эти вмешательства достаточно травматичны и значительная часть пациентов отказывается от них.

Нами разработан малоинвазивный способ коррекции энофтальма, основанный на введении в полость орбиты аутожира, покрытого белком из плазмы пациента. Суть метода заключается в следующем. Вакуумным способом производим забор аутожира с передней брюшной стенки или других участков в количестве 10-15 мл. В пробирки с 1 мл цитрата натрия забираем по 5 мл крови пациента, центрифугируем ее при 1500-2000 об./мин в течение 15-20 мин. Верхний, плазматический слой из нескольких пробирок в количестве 10-15 мл помещают в отдельную стерильную посуду, куда перемещают аутожир. Добавляя в плазму 10% раствор хлористого кальция в количестве 4 капли на 1 мл, добиваемся полимеризации белков (в частности, превращения фибриногена в фибрин). Образующийся белково-жировой сверток содержит в себе все находившиеся в

плазме тромбоциты, которые начинают дегранулировать и выделять в окружающую среду тромбоцитарные факторы роста. Этот процесс длится в течение недели. Белково-жировой сверток отжимаем и помещаем в шприц, на который надеваем тонкую канюлю с тупым кончиком. По краю орбиты делаем небольшие разрезы кожи длиной 5-7 мм, через которые распатором отслаиваем надкостницу, минуя участки прикрепления глазодвигательных мышц и точки выхода нервов. В отслоенные пространства шприцем через канюлю вводим белково-жировой аутоотрансплантат. Глазное яблоко сдвигается вперед на 9-10 мм. Возникающая иногда при этом диплопия носит временный характер. Проведенные КТ-исследования показали, что достигнутое выстояние глазного яблока сохраняется спустя два месяца после операции. Забор жировой ткани осуществляется под местной анестезией, ретробульбарное введение белково-жирового трансплантата осуществляли под кратковременной внутривенной анестезией.

Первый результат использования аутожира, покрытого аутобелком, показал эффективность предлагаемого метода, его простоту. Введенный ретробульбарно аутожир не рассасывался. Методика малозатратная, абсолютно безопасная в эпидотношении.

Крайник И.В.^{1,3}, Михайлов В.В.², Ремизов А.С.³,
Макарова Т.Ф.³, Семенов А.Л.³

Современный хирургический подход в лечении тиреоидного экзофтальма

¹Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, г. Санкт-Петербург;

²Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;

³Дорожная клиническая больница, г. Санкт-Петербург

Тиреоидный экзофтальм из всех вариантов экзофтальма встречается наиболее часто. Патогенетической основой его развития являются аутоиммунные процессы, связанные с основным заболеванием и приводящие к отеку и гиперплазии орбитальной клетчатки и мышц. Излечение основного заболевания не снимает симптомов

проявления экзофтальма. Запущенный механизм аутоиммунной агрессии в отношении клетчатки глазницы продолжается и приводит к ее рубцовому перерождению. Существующие методы консервативного лечения – гормональная и лучевая терапия – часто являются малоэффективными, а в ряде случаев и рискованными для здоровья пациентов.

Р. Рончевич и Д. Джексон (1989) описали модифицированную трехстеночную декомпрессию глазницы через субцилиарный доступ с удалением участков стенок орбиты, периорбитального, интраорбитального и ретробульбарного жира, сопровождающуюся коррекцией ретракции и деформации век. Для достижения коррекции ретракции верхних век иссекается центральная часть апоневроза леватора и мюллеровой мышцы. Коррекция растянутого гипотоничного нижнего века осуществляется за счет латеральной кантопексии или (реже) за счет иссечения мышц центральной части нижнего века. Несмотря на высокую эффективность выполняемых операций за рубежом и потребность в них, в нашей стране они являются единичными.

Под нашим наблюдением и лечением находились 9 пациентов с тиреоидным экзофтальмом. У 1 пациентки экзофтальм был односторонним, ей выполнялась декомпрессивная орбитотомия нижней стенки орбиты со стороны поражения и двухсторонняя липэктомия клетчатки глазниц. У 5 пациентов липэктомия клетчатки сопровождалась трехстеночной орбитотомией с удалением участка костных стенок. У 3 пациентов липэктомия сочеталась с нижней орбитотомией и удалением участка нижней стенки орбиты. Результаты выполненных операций оценивались по данным предоперационной и послеоперационной офтальмометрии. Если исходное выстояние глазных яблок было разным, то на стороне большего выпячивания осуществлялось большее удаление полоски костной ткани нижней стенки орбиты на величину разности выстояний. Предварительная оценка результата операции осуществлялась через 2 месяца, окончательная – через 6 мес. В раннем послеоперационном периоде проводилась антибактериальная, противоотечная, гормональная терапия. В течение недели сохранялась блефарорафия. В более поздние сроки проводилась рассасывающая, симптоматическая терапия, физиолечение. У всех пациентов выстояние глазных яблок уменьшалось на 4–8 мм. Восемь из них положительно оценивали динамику своего заболевания в результате проведенного оперативного лечения и были довольны результатами. Одна пациентка, несмотря на видимое уменьшение выстояния глазных яблок, не отметила улуч-

шения своего состояния. Ее беспокоили периодическое двоение в глазах, быстрая утомляемость при работе с компьютером, слезотечение на улице.

Декомпрессивная орбитотомия, являясь эстетически значимой операцией при тиреоидном экзофтальме, уменьшает экстрабульбарное давление на глазное яблоко и способствует улучшению работы мышечной системы глаза, а, следовательно, в ряде случаев улучшает общее самочувствие пациента.

Малышев А.В., Аль-Рашид З.Ж., Янченко С.В., Гончаренко Н.И., Кроль Д.В., Депутатова А.Н.

Влияние витрэктомии на биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с помутнениями стекловидного тела

ГБУ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Введение. Помутнения стекловидного тела (СТ) относятся к одной из наиболее распространенных видов глазной патологии у людей старшего возраста. Полагают, что у любого человека старше 50 лет в веществе СТ наблюдаются инволюционные изменения, при этом их степень может значительно варьировать [1].

Несмотря на то что острота зрения при развитии помутнений СТ обычно не страдает или снижается незначительно, наличие постоянно мелькающих перед глазом помех вызывает у многих пациентов значительный психологический дискомфорт. Следует отметить, что на сегодняшний день эффективных методов терапевтического лечения деструкции СТ не существует.

В последние годы появились новые работы отечественных и зарубежных авторов, описывающие тактику оперативного удаления помутнений СТ при помощи витрэктомии. Результаты оперативно-го лечения, по данным различных исследований, разнятся, но в целом хирургическое лечение деструктивных изменений СТ большинством авторов признается оправданным [2].

Цель: изучить состояние процессов свободнорадикального окисления (СРО) при проведении оперативного лечения помутнений СТ.

Материал и методы. Всего были обследованы 12 пациентов (12 глаз) в возрасте от 54 до 75 лет (средний возраст составил $65,2 \pm 10,3$ года) с помутнениями СТ (ПСТ). Распределение обследованных пациентов по гендерному признаку было равномерным. Все наблюдаемые в исследовании пациенты ранее не были прооперированы по поводу удаления катаракты. Длительность заболевания варьировала от 4 мес. до 12 лет.

Всем пациентам была выполнена субтотальная витрэктомия по стандартной методике с применением инструментов калибра 25-29 G.

Методы обследования пациентов, помимо традиционного обследования, включали УЗИ глазного яблока, оптическую когерентную томографию (ОКТ). Кроме того, всем пациентам проводились биохимические исследования сыворотки крови – активность процессов СРО оценивалась по показателям концентрации гидропероксидов (ГП) и продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой – (ТБК-АП), и уровень антиоксидантной защиты – по значениям общей антиокислительной активности (АОА) и активности супероксиддисмутазы (СОД). Исследования выполняли до операции, а также спустя 1 неделю и 6 месяцев от ее проведения.

Группу контроля составили 20 пациентов соответствующего возраста и пола, не имеющих показаний к оперативному лечению витреальной полости.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета прикладных программ статистического анализа AnalystSoft, BioStat 2007.

Результаты и обсуждение. Основной жалобой пациентов на момент обращения к врачу являлось наличие постоянно мелькающих «мушек», «точек» и «линий» перед глазами, которые вызывали значительный зрительный дискомфорт. Большинство пациентов не замечали заметного снижения остроты зрения, однако при исследовании остроты зрения с максимальной коррекцией отмечалось уменьшение показателей визометрии в среднем на 20% по сравнению с нормой, и эта разница была статистически достоверной ($0,71 \pm 0,04$ и $0,89 \pm 0,02$ соответственно, $p < 0,001$). При проведении офтальмологического обследования и, в частности, биомикроскопии задних сред глаза с широким зрачком в СТ определялись подвижные по-

мутнения различной формы и степени интенсивности, в части случаев – задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ) (тотальная или субтотальная). Для уточнения характера возникших нарушений всем пациентам с ПСТ проводилось УЗИ глазного яблока, которое позволило выявить наличие ЗОСТ у подавляющего большинства (10 человек; 83,3%) пациентов.

Из сопутствующей патологии глаза у 2 (16,7%) пациентов отмечали наличие начальных субкортикальных помутнений хрусталика, которые не влияли на остроту зрения. Кроме того, при проведении обратной офтальмоскопии и ОКТ на фоне максимального мидриаза практически у половины больных отмечали наличие дегенеративных изменений различной степени выраженности как в центральной зоне (3 человека), так и на периферии сетчатки (2 человека). Пациентам с выявленной периферической дистрофией сетчатки за 1 месяц до витрэктомии была выполнена периферическая профилактическая лазерная коагуляция.

В результате проведенного оперативного лечения все пациенты отметили полное исчезновение плавающих помутнений в поле зрения. В ходе проведения операции, а также при обследовании в раннем и отдаленном послеоперационном периоде значимых для зрительной функции осложнений (отслойки сетчатки, гипотонии, увеита, эндофтальмита и т. д.) выявлено не было.

После проведения оперативного вмешательства в ранние сроки (через 1 неделю) после витрэктомии острота зрения оставалась практически без изменений и достоверно отличалась от показателей группы контроля ($0,7 \pm 0,03$ и $0,89 \pm 0,02$ соответственно, $p < 0,001$). В отдаленном периоде послеоперационного наблюдения (через 6 месяцев) отмечалось незначительное повышение показателей визометрии, при этом сохранялась достоверная разница по отношению к группе контроля ($0,78 \pm 0,06$ и $0,89 \pm 0,02$ соответственно, $p < 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверного повышения остроты зрения, все пациенты отметили улучшение качества зрения. Ухудшения остроты зрения не отмечено ни в одном случае. Также в отдаленные сроки после оперативного вмешательства оценивалась частота развития/прогрессирования катаракты – отмечалось увеличение частоты катаракты в 3 раза (с 16,7 до 50%).

При исследовании сыворотки крови до операции значимых изменений биохимических показателей не отмечалось – все значения соответствовали таковым в группе контроля (ГП – 670 ± 74 и $590 \pm$

45 нмоль/л; ТБК-АП – $4,2 \pm 0,36$ и $3,43 \pm 0,23$ нмоль/мл; АОА – 1308 ± 46 и 1202 ± 75 мкмоль аскорбата/л; СОД – $18,4 \pm 1,6$ и $20,8 \pm 2,5$ U/мг белка соответственно, $p > 0,05$). В раннем послеоперационном периоде значения показателей активности образования свободных радикалов – ГП и ТБК-АП – также соответствовали уровню нормы (ГП – 638 ± 55 и 590 ± 45 нмоль/л; ТБК-АП – $4,12 \pm 0,5$ и $3,43 \pm 0,23$ нмоль/мл; $p > 0,05$). Уровень АОА и СОД в раннем послеоперационном периоде достоверно снижался по отношению к значениям нормы (АОА – 855 ± 74 и 1202 ± 75 мкмоль аскорбата/л; СОД – $13,6 \pm 1,4$ и $20,8 \pm 2,5$ U/мг белка, соответственно, $p < 0,05$). При измерении в отдаленном послеоперационном периоде все показатели антиоксидантного состояния сыворотки крови не отличались от значений группы контроля.

В настоящее время в связи с развитием новых хирургических технологий и усовершенствованием техники витрэктомии пациенты с ПСТ все чаще подвергаются оперативному лечению. При этом большинство офтальмологов, особенно первичного звена, достаточно консервативно относятся к возможности проведения подобных операций и связывают ее с возникновением большого числа осложнений. Данные различных авторов, опубликованные в последнее время, опровергают устоявшийся тезис о высокой опасности полостных операций на глазном яблоке при лечении ПСТ. Однако недооценивать потенциальную опасность любого оперативного вмешательства также представляется не совсем корректным. В этой связи, на наш взгляд, большое значение приобретает глубокое изучение механизмов, лежащих в основе как развития деструктивных изменений СТ, так и в возникновении осложнений оперативного вмешательства, и, в частности, катаракты.

В нашем исследовании показано, что ПСТ не сопровождаются заметными изменениями биохимических показателей сыворотки крови как при развитии ПСТ, так и на фоне оперативного вмешательства. Все это позволяет предположить, что деструкция СТ вызывает прежде всего локальные изменения СРО, и, следовательно, требует прежде всего проведения локальной коррекции.

Анализируя результаты собственных исследований, мы хотим отметить положительное влияние оперативного лечения ПСТ на состояние СРО, достигаемое в отдаленном послеоперационном периоде. После временного дисбаланса в системе образования и дезактивации свободных радикалов, вызванного самой операционной травмой, спустя 6 месяцев все показатели антиоксидантного статуса сыворотки крови соответствовали значениям нормы.

Выводы

1. Развитие процесса деструктивных изменений стекловидного тела, клинически проявляющегося в развитии его помутнений, не оказывает достоверного влияния на показатели антиоксидантного статуса всего организма.

2. Проведение витрэктомии для удаления плавающих помутнений стекловидного тела улучшает состояние зрительных функций пациентов, одновременно демонстрируя достаточно высокую безопасность и эффективность. Данные результаты расширяют возможности оперативных вмешательств на стекловидном теле на ранних стадиях заболевания, когда зрительные функции остаются относительно высокими.

Литература

1. Ермолаев А.П. Изменения в стекловидном теле при поздних стадиях глаукомы и их роль в развитии гипертензионного болевого синдрома: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 41 с.
2. Schulz-Key S., Carlsson J.O., Crafoord S. Longterm follow-up of pars plana vitrectomy for vitreous floaters: complications, outcomes and patient satisfaction // Acta Ophthalmol. – 2011. – Vol. 89, No. 2. – P. 159-165.

Муранов К.О., Островский М.А.

Взаимодействие повреждающих факторов в патогенезе катаракты

ФБГУН Институт биохимической физики РАН им. Н.М. Эмануэля, г. Москва

Заболевания катарактой принято разделять по этиологической причине: возрастные, ультрафиолетовые, радиационные, диабетические и т. д. Однако катаракта возникает при одновременном воздействии на хрусталик различных повреждающих факторов внешней и внутренней природы. Так, например, на хрусталик человека больного диабетом может воздействовать солнечный ультрафиолет или рентгеновские лучи во время рентгеноскопического обсле-

дования. Однако вклад отдельных катарактогенных факторов в общий патологический процесс, приводящий к развитию помутнения хрусталика, в общем случае остается неизвестным.

В рамках концепция Син и Ко-катрактогенеза О. Хоквин в 90-х годах прошлого века одним из первых попытался объяснить взаимодействие повреждающих факторов в патогенезе катаракты [1]. Вместе с тем критический анализ экспериментальных результатов исследований по взаимодействию катарактогенных факторов [2-4] показывает недостаточность этой концепции.

Ранее нами были проведены исследования по взаимодействию важнейших катарактогенных факторов, таких как ионизирующая радиация, ультрафиолет и старение в процессе формирования катаракты у мышей [5-8]. Было показано, что катаракты, возникающие у экспериментальных животных, не различаются ни морфологически, ни биохимически. Также было показано, что степень помутнения хрусталика при комбинированном воздействии оказывалась выше, чем воздействию каждого фактора в отдельности. На основании полученных данных и анализа литературы нами была предложена единая схема возникновения катаракты: под воздействием различных катарактогенных факторов происходит повреждение клеток эпителия, следствием чего являются их гибель и нарушение процесса формирования и миграции волоконных клеток хрусталика. Вследствие гибели клеток в эпителиальном слое появляются пустоты, что ведёт к увеличению проникновения кислорода в хрусталик, а в кортексе появляются волоконные клетки, содержащие органеллы, в частности, митохондрии. Увеличение концентрации кислорода в хрусталике приводит к усилению образования активных форм кислорода в митохондриях, откуда они диффундируют в окружающие ткани. Взаимодействие активных форм кислорода с белками хрусталика приводит к денатурации и агрегации белка, нарушению белковых взаимодействий и усилению светорассеяния в цитоплазме хрусталика. Помутнение сначала затрагивает кортикальные области, но постепенно распространяется и на ядерную область хрусталика.

Анализ дозовой зависимости на примере радиационной катаракты у мышей показал, для проявления действия катарактогенного фактора, а именно, возникновения помутнения хрусталика, требуется время, обратно пропорциональное мощности фактора (дозы облучения). Иными словами для проявления эффекта от низкой дозы радиации требуется большее время.

Таким образом, полученные экспериментальные результаты требуют изменения подхода к профилактике катаракты. Например, необходимо отказаться от концепции пороговой дозы для радиационной катаракты.

Литература

1. Schmitt C., Hockwin O. The mechanisms of cataract formation // J. Inherit. Metab. Dis. – 1990. – Vol. 13. – P. 501-508.
2. Shui Y.B., Kojima M., Hockwin O. et al. In vivo morphological changes in rat lenses induced by the administration of prednisolone after subliminal X-irradiation. A preliminary report // Ophthalmic Res. – 1995. – Vol. 27. – P. 178-186.
3. Wegener A., Maierhofer O., Heints M. et al. Testing a possible cocataractogenic potential of befunolol (Glauconex) with animal cataract models // J. Ocul. Pharmacol. – 1989. – Vol. 5. – P. 45-50.
4. Nakamura T., Sasaki H., Nagai K. et al. Influence of cyclosporin on steroid-induced cataracts after renal transplantation // Jpn. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 47. – P. 254-259.
5. Шеремет Н.Л., Муранов К.О., Полянский Н.Б., и др. Экспериментальное исследование влияния различных повреждающих факторов на состояние хрусталика. Сообщение 1. Особенности биомикроскопических изменений хрусталика // Вестн. офтальмологии. – 2012. – № 1. – С. 8-12.
6. Муранов К.О., Полянский Н.Б., Банник К.И. и др. Экспериментальное исследование влияния различных повреждающих факторов на состояние хрусталика. Сообщение 2: Особенности морфологических изменений хрусталика // Вестн. офтальмологии. – 2012. – № 1. – С. 12-16.
7. Курова В.С., Муранов К.О., Полянский Н.Б., и др. Экспериментальное исследование влияния различных повреждающих факторов на состояние хрусталика. Сообщение 3: Изменения белкового состава хрусталика // Вестн. офтальмологии. – 2012. – № 1. – С. 16-19.
8. Муранов К.О., Полянский Н.Б., Курова В.С. и др. Сравнительное исследование старения, ультрафиолетового и радиационного облучения на возникновение и развитие катаракты // Радиационная биология и радиоэкология. – 2010. – Т. 50. – С. 276-285.

Панова И.Е., Гюнтнер Е.И., Галямова Ю.В., Власова О.С.

Применение стереотаксической радиохирургии в лечении внутриглазных опухолей в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»,
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск

Стереотаксическая радиохирургия получает все более широкое распространение в различных странах. С течением времени доказана высокая эффективность и безопасность методики для лечения различных опухолей, в том числе и меланомы хориоидеи. Однако в литературных данных варьируют дозы облучения на опухоль, а также процент осложнений в постлучевом периоде (Muacevic et al., 2008; Choi et al., 2009; Zorlu et al., 2009).

Для органосохранного лечения меланомы хориоидеи применяются различные варианты лучевого воздействия – это помогает сохранить глаз в анатомическом, а иногда и функциональном отношении. Меланома хориоидеи у 33% пациентов выявляется в распространенной стадии процесса, что значительно ограничивает возможности применения традиционных органосохраняющих методик.

Цель: представить результаты применения стереотаксической радиохирургии на системе «КиберНож» в лечении пациентов с «большой» меланомой хориоидеи в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере.

Материал и методы. В Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере за период 2011-2013 гг. пролечены 8 пациентов с применением стереотаксической радиохирургии на системе «КиберНож». У всех пациентов диагноз меланомы хориоидеи II-III стадий. Средняя высота опухоли составила – 10,4 мм, средняя ширина опухоли – 14,1 мм. Все пациенты предварительно отказались от предложенной энуклеации глазного яблока, либо имели абсолютные противопоказания к проведению общего обезболивания.

На подготовительном этапе лечения изготавливалась индивидуальная фиксирующая маска. Топометрическая подготовка пациента включала компьютерную и магнитно-резонансную томографию с контрастом, определение объема облучения, составление плана лечения (планирующая система Multyplan), «оконтуривание» опухоли в осевых проекциях. Доза облучения составила 19-25 Гр на поверхность опухоли с защитой критических структур органа зрения в условиях ретробульбарной анестезии и акинезии глазного яблока.

Результаты. После окончания лечения в зоне лучевого воздействия видимых изменений не наблюдалось. На 3 сутки наблюдалась лучевая реакция максимальной степени выраженности. После лечения, при сроках наблюдения 3-9 месяцев имела место стабилизация процесса, по данным УЗИ – отсутствие кровотока в опухоли. Средняя высота опухоли составила 9,8 мм, ширина основания опухоли – 13,9 мм.

Сроки наблюдения пациентов составили 6-17 месяцев. У двух пациентов проведена энуклеация глазного яблока в связи с развитием неоваскулярной глаукомы в постлучевом периоде на сроке наблюдения 9 месяцев. При гистологическом исследовании материала установлен лучевой патоморфоз опухоли II степени.

Заключение. Стереотаксическая радиохирургия на системе «КиберНож» сопровождается возникновением выраженных лучевых реакций при лечении меланомы хориоидеи в раннем постлучевом периоде. Высокий риск постлучевых осложнений в лечении меланомы хориоидеи определяет целесообразность взвешенного подхода к отбору пациентов и дальнейшего совершенствования методики. Точное планирование облучения у данной категории пациентов требует междисциплинарного подхода с участием различных специалистов: офтальмологов, радиологов, медицинских физиков и специалистов лучевой диагностики.

Пантелеева О.Г., Сирмайс О.С.

Медико-социальные аспекты эндокринной офтальмопатии

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

При эндокринной офтальмопатии (ЭОП) происходит существенное ухудшение общего качества жизни, связанного с состоянием здоровья, при этом оно оказывается ниже, чем при ряде других хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, эмфизема легких и сердечная недостаточность. Стойкая диплопия, низкая острота зрения, экзофтальм в значительной степени ухудшают качество жизни больных ЭОП. По данным литературы, чувство уверенности в себе снижено у 71% больных эндокринной офтальмопатией, а 40% пациентов считают себя социально изолированными [2-4].

Наряду со шкалами, оценивающими общее качество жизни, Европейской группой по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) разработан специальный опросник GO-QOL (GO-Quality-of-Life – качество жизни при ЭОП), состоящий из двух подшкал. Первая предназначена для оценки зрительных функций (8 вопросов относительно степени ограничения зрительных способностей и/или диплопии), а вторая подшкала – для оценки внешнего вида (8 вопросов о психологических проблемах, возникающих в связи с изменением внешности) [1, 3, 4]. Опросник GO-QOL оказался приемлемым и достаточно надежным инструментом. Кроме того, GO-QOL является эффективным инструментом субъективной оценки динамики изменений зрительной функции и внешнего вида пациентов с ЭОП.

Цель: изучить качество жизни больных с различными формами ЭОП.

Материал и методы. Проведено исследование качества жизни 60 больных ЭОП. Рефрактерную форму наблюдали у 30 больных. Диагноз рефрактерной формы ЭОП устанавливали в случае, если больной не отметил улучшения или произошло ухудшение состояния глаз и орбит после проведенной глюкокортикоидной терапии.

Группу контроля составили 30 человек с первично выявленной ЭОП.

У 45 больных диагностирована активная форма ЭОП по шкале CAS (30 больных – рефрактерная форма, 15 человек – первично выявленная), в 15 случаях – первично выявленная неактивная ЭОП. Длительность анамнеза при рефрактерной ЭОП составила $30,2 \pm 4,55$ мес, при первично выявленной (активной и неактивной) – $21,7 \pm 4,87$ и $26,4 \pm 2,91$ мес соответственно.

При расчете балла оценки качества жизни исходили из того, что значительные ограничения, связанные с изменениями зрительных функций или с изменением внешности, соответствуют 1 баллу, незначительные – 2 баллам, отсутствие ограничения – 3 баллам. Средний балл высчитывали по формуле. Окончательный балл в каждой из подшкал может варьировать от 0 до 100, при этом чем он больше, тем лучше состояние пациента. В каждой исследуемой группе вычисляли средний показатель в каждой из подшкал опросника. При анализе данных учитывали активность заболевания и длительность анамнеза ЭОП, наличие в анамнезе лечения ГКТ.

Статистический анализ проводили в пакетах программ Microsoft Office 2007, SPSS 16.0 для Windows. Рассчитывали средние значения, стандартные (средние квадратичные) отклонения. Для исследования зависимостей рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты. Во всех группах исследования преобладали женщины (в группе больных рефрактерной ЭОП соотношение Ж:М = 6,5:1 и в группе контроля – М:Ж = 4:1). По возрасту статистически значимо группы не различались (средний возраст рефрактерной ЭОП $49,3 \pm 11,5$ года, группы контроля – $49,3 \pm 13,66$ года, $p > 0,05$).

Клиническая картина больных рефрактерной формой ЭОП характеризовалась более тяжелым течением. Больные предъявляли жалобы на низкое зрение, выраженные отеки периорбитальных тканей, покраснение глаз, слезотечение, светобоязнь и выстояние глаз, на косметический дефект и мучительную диплопию. При этом средние показатели экзофтальма не отличались во всех группах и составили $23,8 \pm 3,72$ мм (рефрактерная ЭОП), $20,6 \pm 3,90$ мм (первично выявленная активная ЭОП) и $18,7 \pm 3,20$ мм (первично выявленная неактивная ЭОП, $p > 0,05$).

Наиболее выраженные глазодвигательные нарушения отмечены у больных рефрактерной ЭОП: ограничение подвижности в 3 и более направлениях фиксировали вплоть до полной офтальмоплегии, вторичное альтернирующее косоглазие, при котором угол девиации достигал до 600 и более градусов в горизонтальном и/или верти-

кальном направлении. При этом отмечено, что больные с наиболее выраженными глазодвигательными нарушениями ранее получали преднизолон перорально с 60 мг в сутки длительно (до 12 мес) как монотерапию и в комбинации с другими способами введения ГК.

У больных рефрактерной формой ЭОП средний балл оценки зрительных функций составил $49,2 \pm 5,39$, при оценке внешнего вида – $39,7 \pm 5,06$ балла. В группе контроля наивысший средний балл по шкале оценки зрительных функций ($75,96 \pm 2,94$) и внешнего вида ($59,1 \pm 4,79$) выявлен у больных неактивной ЭОП ($p = 0,05$, табл. 1).

Все больные рефрактерной ЭОП, согласно шкале клинической активности CAS, имели среднюю степень активности $6,3 \pm 1,3$ (3-9), у больных первично выявленной активной ЭОП средняя степень активности CAS составила $5,1 \pm 1,19$ (3-7), при неактивной – $1,1 \pm 0,50$ (0-2). Отмечена умеренная обратная корреляционная связь между степенью активности и величиной балла по опроснику. Таким образом, чем выше активность ЭОП (по шкале CAS), тем хуже качество жизни ($r = -0,33$).

Больные рефрактерной формой ЭОП, у которых в анамнезе использовалось внутривенное введение ГК, оценивали качество жизни

Таблица 1

Оценка качества жизни по шкале GO-QOL у больных ЭОП

	Рефрактерная ЭОП	Группа контроля	
		активная ЭОП	неактивная ЭОП
Количество больных, n	30	15	15
Длительность анамнеза, мес	$30,2 \pm 4,55^*$	$21,7 \pm 4,87^*$	$26,4 \pm 2,91$
Активность ЭОП (по шкале CAS), балл	$6,3 \pm 1,3^*$ (3-9)	$5,1 \pm 1,19$ (3-7)	$1,1 \pm 0,50^*$ (0-2)
Оценка зрительных функций, балл	$49,2 \pm 5,39^*$	$60,9 \pm 6,02$	$75,9 \pm 2,94^*$
Оценка внешнего вида, балл	$39,7 \pm 5,06$	$39,8 \pm 6,45^*$	$59,1 \pm 4,79^*$

Примечание: * – $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Оценка качества жизни по шкале GO-QOL у больных рефрактерной ЭОП в зависимости от длительности анамнеза

	Рефрактерная ЭОП	
	≤ 12 мес	≥ 13 мес
Число больных, n	16	14
Длительность анамнеза, мес	$10,1 \pm 1,24^*$	$26,7 \pm 2,78^*$
Активность ЭОП (по шкале CAS), балл	$4,2 \pm 0,41$	$5,0 \pm 0,93$
Оценка зрительных функций, балл	$53,1 \pm 9,23$	$48,6 \pm 5,74$
Оценка внешнего вида, балл	$44,8 \pm 8,44$	$35,6 \pm 4,87$

Примечание: * – $p \leq 0,05$.

ни выше, чем пациенты, получавшие ГК перорально и ретробульбарно ($r = -0,32$).

Свои зрительные функции больные рефрактерной ЭОП с длительностью анамнеза до года оценивают выше, чем при длительном анамнезе ($p > 0,05$). Показатель внешнего вида при коротком анамнезе (12 месяцев) больше аналогичного показателя при длительном анамнезе ($p > 0,05$, табл. 2). При этом отмечено, что чем длительнее анамнез, тем хуже качество жизни пациента ($r = -0,33$).

Выводы. GO-QOL является эффективным инструментом оценки динамики изменений зрительных функций и внешнего вида пациентов, страдающих ЭОП. ЭОП оказывает негативный эффект на качество жизни пациентов. ЭОП диагностируют у больных трудоспособного возраста, преимущественно у женщин.

Качество жизни пациентов ухудшается при усилении активности ЭОП и более длительном анамнезе. Больные рефрактерной и первично выявленной активной ЭОП субъективно оценивают свое состояние хуже, чем больные первично выявленной неактивной ЭОП. У пациентов с рефрактерной ЭОП, которым ранее неоднократно проводили безуспешное лечение ГК, очень низкая оценка зрительных функций и внешнего вида по шкале GO-QOL может быть связана с недоверием к лечению, апатией и отсутствием удовлетворенности жизнью, а у женщин – и с косметическими проблемами. Правильный выбор тактики лечения и ведения больных ЭОП позволит значительно улучшить их качество жизни.

Литература

1. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference // Control. Clin. Trials. – 1989. – Vol. 10. – P. 407-415.
2. Terwee C. et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 146. – P. 751-757.
3. Terwee C.B., Gerding M. Quality of life measurement in patients with Graves' ophthalmopathy / Bahn R.S. (Ed) Thyroid eye disease. – Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 163-183.
4. Wiersinga W.M., Prummel M.F., Terwee C.B., Wiersinga W.M. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life // J. Endocrinol. Invest. – 2004. – Vol. 27. – P. 259-264.

Чердниченко Л.П., Борисова Л.И.

Механизмы развития офтальмологической симптоматики у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника

Ставропольский государственный медицинский университет

В целом частота появления изменений сосудов на глазном дне при заболеваниях, сопровождающихся нарушением мозгового кровообращения, по данным различных авторов, варьирует от 50 до 95%. Как известно, глаз является индикатором общей сосудистой и неврологической патологии, то есть состояние глазного дна отражает нарушение основного показателя данной патологии – церебральной гемодинамики. При остеохондрозе шейного отдела позвоночника также развивается нарушение церебральной гемодинамики, что является причиной появления офтальмологической симптоматики. Помимо нарушения кровотока в вертебробазиллярной артериальной системе, развитие недостаточности церебральной гемодинамики при остеохондрозе шейного отдела позвоночника вызвано дисбалансом в работе симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Болевой синдром, а также дистрофические процессы в шейном отделе позвоночника вызывают раздражение вегетативных нервных образований этой зоны, в том числе верхнего шейного симпатического узла, расположенного впереди поперечных отростков II-III шейных позвонков. Смещение этих позвонков, нестабильных по причине дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвоночных дисках, появление остеофитов или грыж межпозвоночных дисков при развитии остеохондроза шейного отдела позвоночника наряду с болевым синдромом вызывают раздражение симпатических волокон этого узла, которые формируют периартериальные симпатические сплетения наружной и внутренней сонных артерий и их ветвей. А.М. Вейн, занимаясь исследованиями вегетативной нервной системы, отметил, что при раздражении верхних шейных симпатических узлов развивается мидриаз, умеренное снижение внутриглазного давления и рефлекторный спазм сосудов головы и шеи. Недостаточность кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий может частично компенсироваться из вертебро-базиллярной артериальной системы при отсутствии в ней патологии.

При шейном остеохондрозе, как и при других заболеваниях, приводящих к хронической ишемии головного мозга, развивается недостаточность церебральной гемодинамики, и потому ретинальные проявления при этих заболеваниях будут похожи, однако в клинике данного заболевания будут присутствовать особенности рефлекторного ангиоспастического синдрома. Проявления спазма, как правило, двусторонние, развиваются первично на фоне болевого синдрома. При ультразвуковой доплерографии сонных артерий чаще всего обнаруживают патологическую извитость, которая является признаком спазма этих сосудов, аналогично развивается извитость ретинальных сосудов на глазном дне.

Для оценки взаимодействия отделов вегетативной нервной системы применялись функциональные пробы (холодовая проба, глазосердечный рефлекс Даньини – Ашнера, соллярный рефлекс, ортостатическая проба, определение дермографизма), в результате которых у пациентов выявлялось повышение возбудимости симпатической части вегетативной нервной системы, что является важным фактором развития ишемии головного мозга и глаз.

По мере прогрессирования остеохондроза шейного отдела позвоночника развитие рефлекторного ангиоспазма проходит определённые патофизиологические этапы. Выделяют три этапа развития

ангиоспазма: нарушение кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла, нарушение органотканевого кровотока и кровотока в магистральных сосудах. В результате этих процессов развивается ишемия головного мозга и глаз. Со стороны глаз это проявляется жалобами на потемнение в глазах, мерцание, появление «мушек», искр, цветных пятен перед глазами и других фотопсий, скотом, выпадений полей зрения, периодов полной потери зрения, а также изменениями на глазном дне.

Вышеуказанные особенности вегетативной дисфункции подтверждают взаимосвязь между развитием остеохондроза шейного отдела позвоночника и появлением изменений со стороны зрительного анализатора, а рефлекторный ангиоспазм сосудов головы и шеи в результате симпатикотонии является одной из причин офтальмологических нарушений при шейном остеохондрозе.

УКАЗАТЕЛЬ

L

Lanzl I.M. 510

S

Schmidt-Trucksäss A. 510

Siegmund T. 510

A

Аббасова И.Ш. 581

Аболтин П.В. 506

Агаева Р.Б. 688

Агафонова В.В. 379

Алексеева И.Б. 673

Алехина Л.П. 454

Аль-Рашид З.Ж. 521, 699

Амирян А.Г. 543

Андрюшин А.Е. 534

Анисимов С.И. 384

Арестова Н.Н. 612, 618

Арутюнян Л.Л. 384

Б

Балацкая Н.В. 469

Баренина О.И. 628

Баскакова А.В. 600

Безнос О.В. 575

Бейшенева Г.А. 575

Белова А.О. 454

Бикбов М.М. 474

Бикбова Г.М. 474

Блинкова Н.Б. 481

Бойко Э.В. 671

Борзунов О.И. 389

Борисова Л.И. 712

Боровая Т.Г. 563

Бржеский В.В. 502

Брижак П.Е. 379

Бугрова А.Е. 506

Будзинская М.В. 469

Бурденный А.М. 543

Бурладинова А.А. 492

Бурнашева Д.Р. 425

В

Василенкова Л.В. 413

Васильев А.В. 513

Вахова Е.С. 584, 634, 653,
656

Виноградова Ю.В. 572

Власова О.С. 706

Г

Гаврилова Т.В. 478, 481

Галямова Ю.В. 706

Гамзаев М.Г. 656

Гвоздюк Н.А. 612

Гиндуллина Ю.Р. 588

Гндоян И.А. 391

Гончаренко Н.И. 699

Гостева К.Е. 396
 Григорьев А.В. 537
 Григорян Э.Н. 485, 525
 Гришаква М.Б. 649
 Гроппа Л.Г. 441
 Гундорова Р.А. 673
 Гюнтнер Е.И. 706

Д

Давыдова Г.А. 634
 Давыдова Н.Г. 575
 Демкин В.В. 549
 Демьяшкин Е.Я. 513
 Денисова Е.В. 612, 618, 656
 Депутатова А.Н. 699
 Диденко Л.В. 563
 Дискаленко О.В. 502
 Дроздова Е.А. 588, 592
 Думбрэвяну Л.Г. 441

Е

Егорова Г.Б. 596
 Егорова И.В. 675
 Ефимова М.Н. 502
 Ефимова С.Ю. 692

Ж

Жаруа А.А. 680
 Жилиякова Е.Т. 600
 Журавлева А.Н. 495

З

Захарова Г.Ю. 534
 Зольникова И.В. 489, 675
 Зуева М.В. 450, 680
 Зыкова А.В. 685

И

Ибрагимова Д.И. 606, 653
 Иванов А.Н. 399
 Иванова И.П. 516
 Игнатъева Н.Ю. 384
 Иомдина Е.Н. 384, 402

К

Казарян А.А. 492
 Каламкаров Г.Р. 506
 Калинина О.М. 419
 Капитонов Ю.А. 513
 Касимов Э.М. 610, 688
 Катаргина Л.А. 407, 612, 618
 Киселева Е.В. 513
 Киселева О.А. 402, 413, 416,
 419, 495
 Ковалева Л.А. 549, 625, 641, 656
 Колесников А.В. 628
 Колесникова М.А. 425
 Колчин А.А. 563
 Кондратьева Ю.П. 534
 Конилова О.А. 502
 Константинова Т.С. 506
 Короев А.О. 429
 Короев О.А. 429
 Коротких С.А. 389
 Корсакова Н.В. 692

Косакян С.М. 413
 Котляр К.Е. 510
 Крайник И.В. 696, 697
 Краснов М.С. 513
 Кремкова Е.В. 436
 Кричевская Г.И. 584
 Кроль Д.В. 521, 699
 Крылова А.И. 696
 Кугушева А.Э. 641
 Кудрявцева Ю.В. 516
 Кузнецов С.Л. 396
 Кузнецова И.В. 638
 Куликова И.Г. 549, 625, 641
 Кушнир В.В. 441
 Кушнир В.Н. 441

Л

Лебенкова О.А. 492
 Леванова О.Н. 462
 Лобанова Н.Л. 481
 Ловпаче Д.Н. 554
 Логинов В.И. 543
 Луговкина К.В. 673
 Лузикова Е.М. 692
 Лысенко В.С. 450
 Лысенко О.И. 521
 Любимов Г.А. 402
 Любимова Н.В. 612
 Ляхова К.Н. 572

М

Мазанова Е.В. 407
 Макаров П.В. 549, 641
 Макарова Т.Ф. 696, 697

Макуха С.А. 416
 Мальшев А.В. 521, 699
 Мансурина Н.Б. 450
 Марачева Н.М. 588
 Маркитантова Ю.В. 525
 Медведева М.В. 530
 Медведева С.Ю. 481
 Меджидова С.Р. 610, 645
 Митичкина Т.С. 596
 Михайлов В.В. 696, 697
 Михайлова М.А. 469
 Моисеева И.Н. 402, 446
 Морозова Н.С. 554
 Муранов К.О. 703
 Мусостова М.К. 513

Н

Некрасова Е.И. 572
 Неметуллаев Д.Т. 696
 Нероев В.В. 450, 534, 537, 575
 Никифорова А.В. 692
 Новодережкин В.В. 436

О

Орловская Л.С. 675, 680
 Островский М.А. 541, 572, 703

П

Павленко Т.А. 537
 Панова И.Е. 706
 Пантелеева О.Г. 547, 559, 680,
 708
 Петраевский А.В. 391

Пименова О.В. 454
 Позднякова В.В. 649, 653, 664
 Пономарев И.В. 436
 Пономарева О.Ю. 436
 Поступаев А.В. 457
 Поступаева Н.В. 457

Р

Рейтузов В.А. 671
 Ремизов А.С. 696, 697
 Рзаев В.М. 685
 Робустова О.В. 419
 Рогатина Е.В. 489
 Рогова А.Я. 596
 Рогова С.Ю. 675
 Рогулина О.Н. 489, 675
 Розенфельд С.А. 459
 Рыбакова Е.Ю. 513

С

Саакян С.В. 459, 543, 547, 559,
 680
 Светикова Л.А. 402
 Светлова Е.В. 549
 Селиверстова К.Е. 653, 664
 Семенов А.Л. 697
 Сенин И.И. 668
 Сирмайс О.В. 559
 Сирмайс О.С. 547, 708
 Скулачев М.В. 668
 Слепова О.С. 534, 547, 549, 554,
 559, 610, 625, 641, 656, 660
 Соколов В.А. 462
 Соколовская Т.В. 379

Сорожкина Е.С. 547, 559
 Сорокин Е.Л. 457
 Старикова А.В. 612
 Степанов А.В. 466
 Столяренко Г.Е. 563
 Суббота М.И. 489, 675
 Сурэцел Л.А. 441

Т

Танковский В.Э. 537, 660
 Тарасенков А.О. 407
 Тедеева Н.Р. 466
 Токарев Д.Е. 638
 Тришкин К.С. 568
 Тронов В.А. 572

У

Уракова Н.А. 537
 Усова В.В. 478

Ф

Филиппова О.М. 419
 Фокина Д.В. 671
 Франковска-Герлак М.З. 379
 Фролов М.А. 554
 Фролова К.А. 692

Х

Халилов Ш.А. 495
 Халимов А.Р. 474
 Хватова А.В. 407
 Хральцова М.А. 673

Ц

Цапенко И.В. 680
 Цыганков А.Ю. 543

Ч

Чередниченко Л.П. 712
 Черешнева М.В. 478, 481
 Чеснокова Н.Б. 537, 575
 Чупров А.Д. 516

Ш

Шевлягина Н.В. 563
 Шевченко Т.Ф. 506
 Шевчук Н.Е. 474
 Шестова Ю.П. 612, 618
 Шилов С.Ю. 481
 Шилов Ю.И. 478, 481
 Штейн А.А. 402, 446

Щ

Щулькин А.В. 628

Э

Эскина Э.Н. 685

Я

Ядыкина Е.В. 592
 Якубова Л.В. 413, 416
 Ямсков И.А. 513
 Ямскова В.П. 513
 Яни Е.В. 606, 638, 653, 664, 668
 Янченко С.В. 521, 699