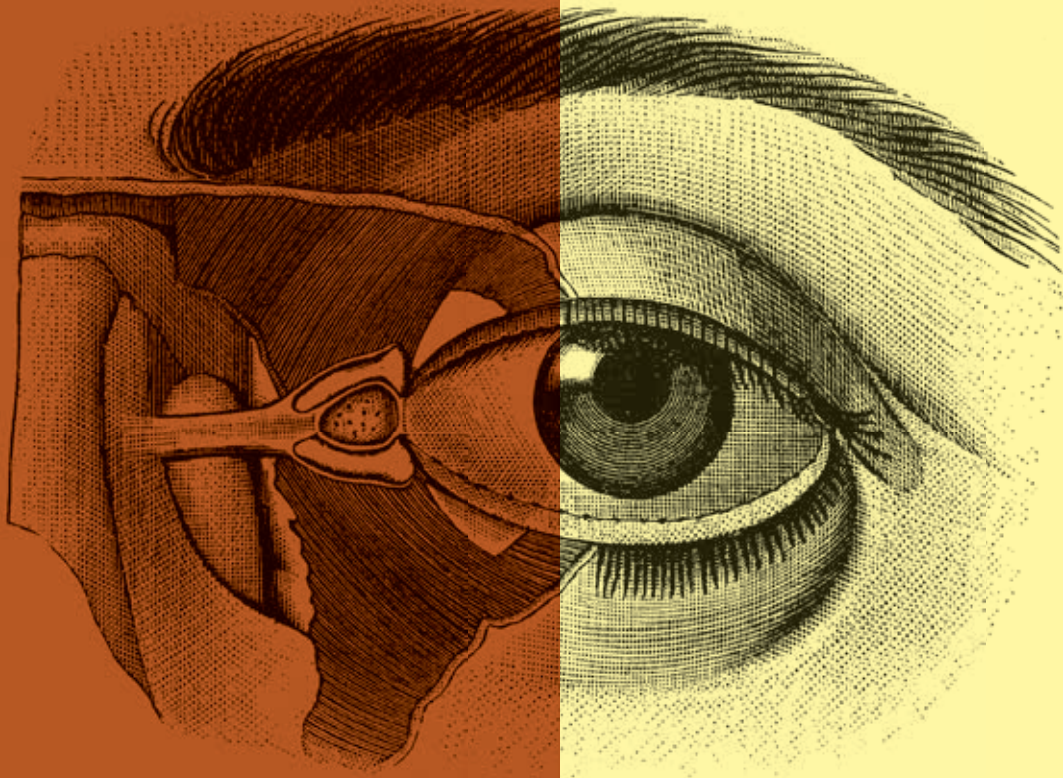


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **33** ТОМ 15
2019



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ №2

Эффективность
интравитреальной
химиотерапии
в комбинированном
лечении
ретинобластомы
с эндофитным
характером роста

8

Критерии выбора
слезозаместительной
терапии при синдроме
сухого глаза в условиях
поликлинического
приема

24

Тактика ведения
пациентов
при первичной
открытоугольной
глаукоме

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ДЕНЬ И НОЧЬ: СУХОСТЬ ПРОЧЬ!

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ и НОЧЬЮ

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

Катионорм



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

- Единственная⁴ в РФ катионная эмульсия для увлажнения глаз⁵
- Способствует восстановлению всех 3 слоев слезы¹
- Без консервантов⁵



МОЖНО ЗАКАПЫВАТЬ НА КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ⁵

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

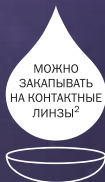
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

Окутиарз®



Медицинское изделие.
РУ № РЗН2015/2737 от 19.06.2015

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



МОЖНО ЗАКАПЫВАТЬ НА КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ²

УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

ФТАГЕЛЬ®



РУ П N012493/01 от 28.09.2011

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



Реклама. PP-CATION-RU-0023

*Ясное зрение для жизни (англ.)

**Офтагель® – победитель в номинации «Препарат выбора в составе комбинированного лечения синдрома «сухого глаза» по версии Russian Pharma Awards® 2018

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

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

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 33.
Офтальмология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Офтальмология»
Е. КОНЕВА
(e.koneva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 33.
Ophthalmology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Ophthalmology’
Ye. KONEVA
(e.koneva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 8000 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8000 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Компания «Алкон» объявила о начале производства в России инновационных интраокулярных линз для лечения катаракты в сотрудничестве с компанией «НанОптика» 6

Клинические исследования

С.В. СААКЯН, М.П. ХАРЛАМПИДИ,
О.А. ИВАНОВА, Р.А. ТАЦКОВ, Е.Б. МЯКОШИНА
Роль интравитреальной химиотерапии с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста 8

С.В. СААКЯН, О.А. ИВАНОВА,
О.В. ГОРОВЦОВА, Т.Л. УШАКОВА,
И.А. ТРОФИМОВ, А.А. ЯРОВОЙ, В.Г. ПОЛЯКОВ
Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой 14

С.В. СААКЯН, О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА, Ф.Х. БАТЫРБЕКОВА,
О.С. СИРМАЙС, Н.С. МАРТИРОСЯН, Н.А. ПЕТУНИНА,
А.Ю. ЦЫГАНКОВ, В.И. ЛОГИНОВ, А.М. БУРДЕННЫЙ
Генетические факторы развития резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией 18

И.А. ЛОСКУТОВ, А.В. КОРНЕЕВА
Диагностика и терапия синдрома сухого глаза в поликлинических условиях 24

Лекции для врачей

Р.В. ГОРЕНКОВ, А.А. РЯБЦЕВА, Б.В. АГАФОНОВ,
М.Н. ДАДАШЕВА, Н.А. КОВАЛЬЧУК
Синдром сухого глаза в общей врачебной практике 30

О.А. КИСЕЛЕВА, А.М. БЕССМЕРТНЫЙ,
О.М. ФИЛИПОВА, Л.В. ЯКУБОВА, О.М. КАЛИНИНА
Диагностика, лечение и тактика ведения пациентов при первичной открытоугольной глаукоме 38

Contents

People. Events. Dates

'Alcon' Company Announced the Start of Innovative Intraocular Lenses for Cataract Treatment Production in Russia in Cooperation with 'NanOptika' Company

Clinical Studies

S.V. SAAKYAN, M.P. KHARLAMPIDI,
O.A. IVANOVA, R.A. TATSKOV, Ye.B. MYAKOSHINA
The Role of Intravitreal Chemotherapy with Melfalan in the Combined Treatment of Retinoblastoma with Endophitic Character of Growth

S.V. SAAKYAN, O.A. IVANOVA,
O.V. GOROVTSOVA, T.L. USHAKOVA,
I.A. TROFIMOV, A.A. YAROVY, V.G. POLYAKOV
Long-Term Results of Children with Intraocular Retinoblastoma Treatment

S.V. SAAKYAN, O.G. PANTELEYEVA, F.Kh. BATYRBEKOVA,
O.S. SIRMAYS, N.S. MARTIROSYAN, N.A. PETUNINA,
A.Yu. TSYGANKOV, V.I. LOGINOV, A.M. BURDENNY
Genetic Factors of Glucocorticosteroid Resistance in Patients with Grave's Ophthalmopathy

I.A. LOSKUTOV, A.V. KORNEYEVA
Diagnosis and Therapy of Dry Eye Syndrome in Ambulatory Care

Clinical Lectures

R.V. GORENKOV, A.A. RYABTSEVA, B.V. AGAFONOV,
M.N. DADASHEVA, N.A. KOVALCHUK
Dry Eye Syndrome in General Medical Practice

O.A. KISELYOVA, A.M. BESSMERTNY,
O.M. FILIPPOVA, L.V. YAKUBOVA, O.M. KALININA
Diagnosis, Treatment and Management of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ «Клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодная научно-практическая конференция

Актуальные вопросы офтальмологии

22 ноября 2019, Москва



Научный руководитель:

И.Э. Иошин — д.м.н., профессор, заведующий офтальмологическим отделением ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, главный внештатный специалист офтальмолог Управления делами Президента Российской Федерации

В программе конференции:

- **Диагностика**
Современные методы диагностики в определении показаний и контроля лечения
- **Глаукома**
Рациональные схемы гипотензивной терапии, новые методы лазерного и хирургического лечения, причины неуспешной антиглаукомной хирургии
- **Роговица**
Особенности фемтолазерной хирургии роговицы, патология слезной пленки
- **Витреоретинальная патология**
Новые тенденции в антиангиогенной терапии и витреоретинальной хирургии
- **Офтальмохирургия**
Результаты лечения с использованием новых хирургических технологий
- **Детская офтальмология**
Диагностика, профилактика и лечение патологии глаз у детей

Место проведения

г. Москва, ФГБУ «Поликлиника № 1», пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



Компания «Алкон» объявила о начале производства в России инновационных интраокулярных линз для лечения катаракты в сотрудничестве с компанией «НанОптика»

Катаракта является одной из ведущих причин ухудшения зрения в старшей возрастной группе. Это заболевание, при котором полностью или частично нарушается прозрачность хрусталика. При длительном течении катаракты помутнение хрусталика может привести к слепоте. На современном этапе хирургическое лечение катаракты считается одним из самых высокотехнологичных направлений в медицине.

В Москве в пресс-центре ТАСС 12 сентября 2019 г. состоялась пресс-конференция, посвященная запуску производства первых в России локализованных интраокулярных линз компании «Алкон» для хирургического лечения катаракты. В рамках мероприятия ведущие ученые в области офтальмологии и представители компаний по производству инновационных медицинских изделий обсудили актуальные вопросы локализации производства и расширения доступности современной хирургической помощи в офтальмологии для российских пациентов.

Мировой лидер в области производства медицинских изделий для офтальмологии компания «Алкон» локализовала на мощностях завода компании «НанОптика» в Зеленограде производство интраокулярных линз под брендом AcrySof Single Piece, используемых для лечения катаракты.

Генеральный директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр „Межотраслевой научно-технический комплекс (МНТК)

„Микрохирургия глаза“ имени академика С.Н. Федорова“ Министерства здравоохранения Российской Федерации», д.м.н., профессор Александр Михайлович ЧУХРАЕВ подчеркнул актуальность освещения вопросов лечения катаракты, поскольку данное заболевание является одной из основных причин инвалидности пациентов старшего возраста. У истоков интраокулярной коррекции в нашей стране стоял основатель МНТК «Микрохирургия глаза» С.Н. Федоров, который впервые внедрил новые хирургические подходы к лечению катаракты. Сегодня на базе МНТК проводится около 100 тыс. операций по удалению катаракты в год. Эти цифры могут быть намного выше, но их рост сдерживается недостатком ресурсов. По мнению профессора А.М. Чухраева, локализация производства интраокулярных линз повысит доступность и снизит себестоимость лечения пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

Генеральный директор Федерального государственного бюджетного управления «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава

России, председатель экспертного совета по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике, д.м.н., профессор Виталий Владимирович ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ отметил, что система здравоохранения постоянно развивается, совершенствуются информационные технологии. При этом новые информационные технологии весьма дорогостоящи, и ни одна страна в мире не может обеспечить полную доступность высокотехнологичной медицинской помощи каждому пациенту. Тем не менее в последние годы в нашей стране увеличиваются объемы оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению, внедряются инновационные методы диагностики и лечения. Локализация высокотехнологичного производства в России призвана сделать современные методы лечения более доступными для населения страны. По словам генерального директора ООО «НанОптика» Дениса Павловича КЛЮЧНИКОВА, компания выпускает интраокулярные линзы с 2015 г., успешно сотрудничает с государственными и частными офтальмологическими клиниками. В мае 2018 г. на



Медицинские новости

Петербургомском международном экономическом форуме было подписано соглашение о партнерстве с мировым лидером в области офтальмологии компанией «Алкон». Для ООО «НанОптика» это серьезный шаг вперед, поскольку партнерство с компанией «Алкон» открывает широкие возможности для развития высокотехнологичного производства и обеспечивает возможность предоставления российского потребителю продукции высокого качества.

Президент по глобальным инновациям компании «Алкон» Майкл ОНУШЕК подчеркнул, что на протяжении 25 лет компания «Алкон» поставляет собственную продукцию на российский рынок, участвует в научно-исследовательских и образовательных проектах. Одна из основных задач компании – повышение качества и доступности

инновационных технологий лечения катаракты. Именно с этой целью было принято решение о локализации производства интраокулярных линз в России. Компания «Нан-Оптика» соответствует высоким стандартам качества производства и является надежным партнером компании «Алкон» в реализации долгосрочной программы по выпуску интраокулярных линз самого высокого качества для жителей России.

По словам генерального директора компании «Алкон» в России Татьяны Владимировны ГАТИНСКОЙ, локализация является частью долгосрочной программы расширения доступности высокотехнологичной офтальмохирургической помощи пациентам. Кроме того, стратегия компании подразумевает поддержку системы непрерывного медицинского образования

хирургов, специализирующихся на лечении катаракты. В партнерстве с ведущими институтами разрабатываются и внедряются образовательные практические программы, которые позволяют как специалистам базового уровня, так и уже опытным хирургам получать доступ к передовым технологиям.

Кроме того, компания «Алкон» запустила программу «Видеть больше», целью которой является повышение информированности пациентов для предотвращения потери зрения.

Компания «Алкон» продолжает поиск новых подходов к лечению офтальмологических заболеваний с применением инновационных технологий и успешно сотрудничает с ведущими специалистами в области офтальмологии. ☺

*Источник:
пресс-релиз компании «Алкон»*



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.

Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.



Роль интравитреальной химиотерапии с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста

С.В. Саакян, д.м.н., проф., М.П. Харлампиди, к.м.н.,
О.А. Иванова, к.м.н., Р.А. Тацков, Е.Б. Мякошина, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Харлампиди М.П., Иванова О.А. и др. Роль интравитреальной химиотерапии с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-8-12

Цель – оценить эффективность интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста.

Материал и методы. За период 2013–2018 гг. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено комбинированное лечение с включением ИВХТ с мелфаланом 19 детям (28 глаз). Средний возраст пациентов составил 27 ± 12 месяцев. Количество инъекций (от одной до пяти) ИВХТ зависело от реакции на лечение. Процедуру проводили на фоне системной химиотерапии, в двух случаях одновременно с брахитерапией, в одном – в сочетании с транспупиллярной термотерапией, в четырех – после брахитерапии.

Результаты. У всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде частичной или полной регрессии опухолевых отсеков в стекловидное тело, уменьшения объема диссеминации опухолевых очагов по сетчатке. На фоне системной полихимиотерапии наблюдался стойкий эффект.

При невозможности проведения системной химиотерапии положительный эффект носил временный характер, что потребовало назначения повторной ИВХТ или применения локальных методов лечения. По завершении процедуры у двух пациентов зафиксировано кратковременное снижение зрения, обусловленное отеком сетчатки и диска зрительного нерва и тромбозом центральной вены сетчатки, которые были купированы после инстилляции противовоспалительных препаратов и дегидратационной терапии. В двух случаях увеличилось преретинальное кровоизлияние.

У всех пациентов на глазном дне выявлены хориоретинальные дистрофические изменения.

Выводы. Несмотря на побочные явления, ИВХТ в схеме комбинированного лечения ретинобластомы групп С, D и E считается эффективным методом при запущенных формах ретинобластомы с эндофитным характером роста и массивной диссеминацией опухолевых клеток по сетчатке.

Ключевые слова: ретинобластома, интравитреальная химиотерапия, мелфалан



Введение

Ретинобластома (РБ) – нейроэктодермальная злокачественная опухоль сетчатки, относящаяся к одним из наиболее тяжелых заболеваний глаз у пациентов младшего возраста. По последним данным, частота РБ составляет 1 : 15 000 живых новорожденных [1].

Алгоритм комбинированного лечения РБ включает в себя лекарственные, лазерные, лучевые и хирургические методы. При РБ применяются хирургическое ликвидационное (энуклеация) и локальное (разрушающая лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия, криодеструкция, брахитерапия) органосохраняющее лечение. Одним из компонентов лечения РБ является системная (адьювантная и неоадьювантная) и локальная (суперселективная интраартериальная (СИАХТ), интравитреальная (ИВХТ), периокулярная) химиотерапия [2–16].

Впервые ИВХТ применили L. Ericson и В. Rosengren. В 1961 г. они ввели тиотеп в стекловидное тело при РБ с опухолевыми клонами [8]. Преимущество данного метода заключается в обеспечении максимальной концентрации химиопрепарата (мелфалана) внутри глаза без системного воздействия на организм [13]. В начале 2000-х гг. метод стал широко применяться при эндофитных формах РБ с преретинальными и диффузными отсевами в стекловидное тело [9–16].

Цель данной работы – оценить эффективность ИВХТ с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста.

Материал и методы

За период 2013–2019 гг. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России проведе-

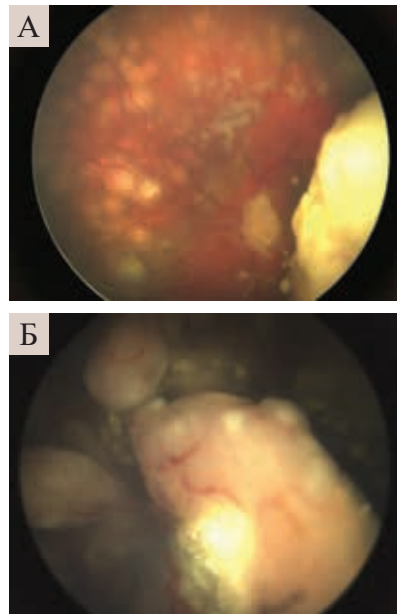


Рис. 1. Ретинобластома группы D (А) и группы E (Б) с эндофитным характером роста до лечения

но комбинированное лечение с включением ИВХТ с мелфаланом 19 детям (28 глаз). Средний возраст пациентов составил 27 ± 12 месяцев. У всех больных имела место эндофитная форма РБ с преретинальными и диффузными отсевами в стекловидное тело групп С, D и E (рис. 1). Для проведения ИВХТ использовали тонкие иглы (30 или 32 G). Мелфалан вводили через плоскую часть цилиарного тела (рис. 2) [17]. Доза препарата составила от 16 до 25 мкг на один курс. В зависимости от реакции на лечение проводили от одной до пяти инъекций мелфалана один раз в три-четыре недели (всего 33 процедуры). Процедуры ИВХТ выполняли на фоне системной химиотерапии, в двух случаях одновременно с брахитерапией, в одном – одновременно с транспупиллярной термотерапией, в четырех – после брахитерапии. Срок наблюдения составил $36 \pm 1,2$ месяца.

Результаты и обсуждение

Во всех случаях отмечалась положительная динамика в виде частичной или полной регрес-

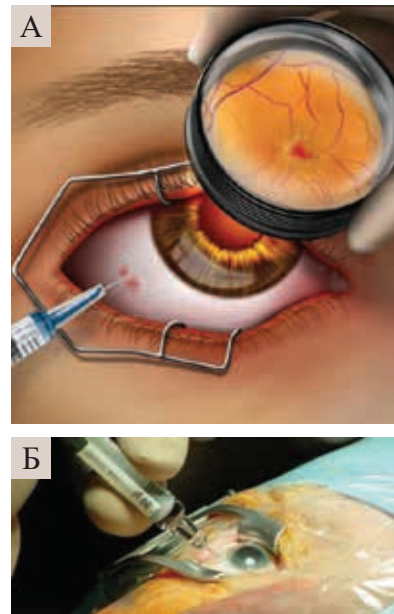


Рис. 2. Схема (А) и техника ИВХТ (Б) при ретинобластоме

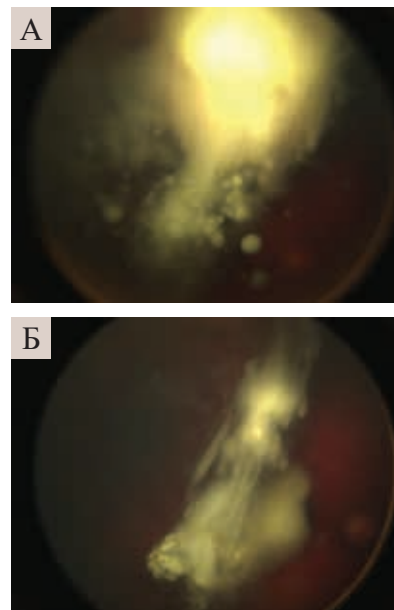


Рис. 3. Ретинобластома с эндофитным характером роста и опухолевыми клонами в стекловидном теле (А – до лечения, Б – после одного курса ИВХТ)

сии опухолевых отсевов в стекловидное тело, уменьшения объема диссеминации опухолевых очагов по сетчатке (рис. 3). На фоне системной полихимиотерапии регистрировался стой-

Офтальмология

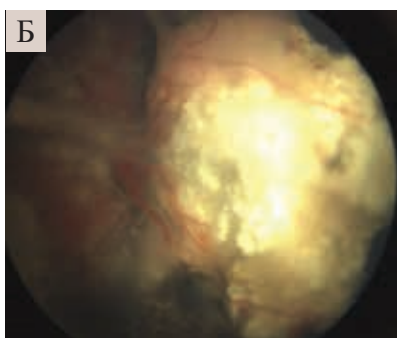
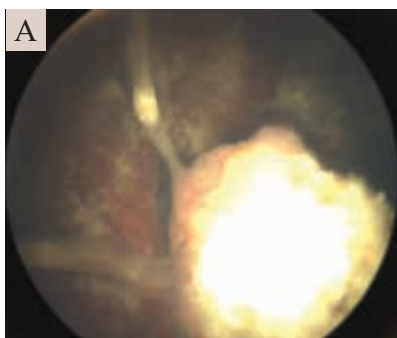


Рис. 4. Ретинобластома с эндофитным характером роста и множественными опухолями в сетчатке (А – до лечения, Б – после двух курсов ИВХТ)

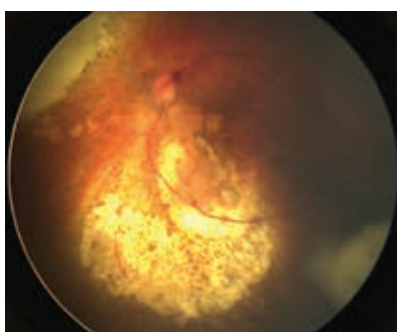


Рис. 5. Отек диска зрительного нерва и папиллярное кровоизлияние после комбинированного лечения ретинобластомы с включением ИВХТ

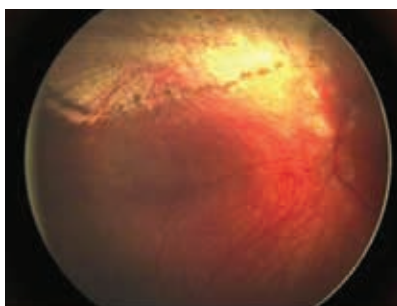


Рис. 6. Хориоретинальная атрофия после нескольких курсов ИВХТ

кий эффект. При невозможности проведения системной химиотерапии положительный эффект носил временный характер, что потребовало назначения повторной ИВХТ или использования локальных методов лечения (рис. 4).

После проведения процедуры в двух случаях зарегистрировано кратковременное снижение зрения, обусловленное отеком сетчатки и диска зрительного нерва (рис. 5) и тромбозом центральной вены сетчатки, которые были купированы после инстилляций противовоспалительных препаратов и дегидратационной терапии.

В двух случаях увеличилось преретинальное кровоизлияние. У всех пациентов на глазном дне выявлены хориоретинальные дистрофические изменения (рис. 6). Экстраокулярного роста опухоли по раневым каналам не зафиксировано.

Противоопухолевая химиотерапия предполагает применение лекарственных средств, способных тормозить пролиферацию опухолевых клеток или необратимо их повреждать. Первое сообщение об использовании химиотерапии при РБ появилось в 1953 г. [18], но в практику лечения пациентов с РБ она была внедрена чуть менее 50 лет назад [1–16, 18].

В последние годы часто используется системная полихимиотерапия на основе препарата платины – карбоплатина в комбинации с цитостатиком винкристином и полусинтетическим производным подофилотоксина – этопозидом. Комбинированное воздействие этих препаратов направлено на разрушение ДНК опухолевой клетки, нарушение процесса ее репликации, снижение биологической и ферментативной активности ядер опухолевых клеток, торможение пролиферации клеток и подавление нуклеотидного транспорта, уменьшение параметров первичной

опухоли, увеличение резектабельности, повышение абластики, предотвращение развития метастазов [1–4, 13].

Широкое применение системной химиотерапии обусловлено ее эффективностью в разрушении опухоли и предотвращении метастатической болезни. Тем не менее на фоне такой терапии неизбежно возникают побочные эффекты. Как следствие – ухудшается соматический статус пациентов, нарушается режим проведения терапии, снижается ее эффективность [19]. Кроме того, со временем возрастает частота запущенных форм и развиваются рефрактерные формы РБ.

В целях усовершенствования видов химиотерапии, облегчения переносимости системной химиотерапии, уменьшения количества и тяжести ее осложнений были разработаны методы доставки химиопрепаратов непосредственно к опухолевому очагу. В связи с этим особую значимость приобрели методы локальной химиотерапии (СИАХТ, ИВХТ) [5, 9–16].

В начале 2000-х гг. был возрожден и усовершенствован метод селективного интраартериального введения препарата, предложенный в 1987 г. японскими врачами [20]. Однако он не нашел широкого распространения в мире [21]. Развитие высоких технологий в XXI в. позволило усовершенствовать методику и снизить риск возможных осложнений. Первые публикации с анализом результатов применения суперселективной химиотерапии у детей с запущенными формами РБ появились в 2006 г. [22].

Опубликованные результаты лечения методом СИАХТ подтверждают его эффективность при бинокулярных формах РБ со смешанным характером роста [22].

Данные исследований, проведенных в отделе офтальмоонкологии и радиологии Национального медицинского исследовательско-



го центра глазных болезней им. Гельмгольца, также подтвердили эффективность ИАХТ с мелфаланом при резистентных опухолях с экзофитным характером роста, локализирующихся в постэкваториальной зоне [5]. Эффект цитостатика алкилирующего типа действия из группы производных бис-бета-хлорэтиламина – мелфалана обусловлено образованием иона этиленимония, алкилирующего связи многих внутриклеточных молекул, в том числе нуклеиновых кислот (посредством связывания с гуанином в 7-й позиции), с блокированием их полимеризации и редупликации, формированием дефектных форм ДНК и блокадой митоза быстро делящихся опухолевых клеток. Препарат активен в отношении находящихся в покое и активно делящихся опухолевых клеток. Его действие фазонеспецифично, но наиболее чувствительны клетки, находящиеся в конце фазы G2 и переходе G2-1, при применении в более высоких дозах – в переходе S-G2 и фазе синтеза ДНК [23].

М. Ueda и соавт. изучали влияние мелфалана на эритроциты кролика и человека *in vitro*

для определения его токсичной концентрации при РБ путем проведения электроретинографии (ЭРГ). Мелфалан не оказывал существенного влияния на альфа- и бета-волну или колебательный потенциал, что позволило говорить о применении препарата *in vivo* [24].

Попытки интравитреального введения цитостатиков предпринимались давно, однако показания к этому методу были сформулированы в 2010–2012 гг. В Российской Федерации ИВХТ применяют в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, мониторингу и лечению детей с ретинобластомой, утвержденными Ассоциацией врачей-офтальмологов [25]. Появление новых цитостатиков сделало возможным разрушение опухолевых клонов в стекловидном теле при эндофитной РБ путем интравитреального введения химиопрепаратов [9–16, 26], что резко расширило показания для органосохраняющего лечения.

Заключение

Интравитреальная химиотерапия с мелфаланом в составе

Интравитреальная химиотерапия с мелфаланом в составе комбинированного лечения считается методом выбора при далеко зашедших формах ретинобластомы групп С и D с эндофитным характером роста и массивной диссеминацией опухолевых клеток по сетчатке и в стекловидное тело

комбинированной терапии считается методом выбора при далеко зашедших формах РБ групп С и D с эндофитным характером роста и массивной диссеминацией опухолевых клеток по сетчатке и в стекловидное тело. Несмотря на побочные эффекты, подобная терапия обеспечивает частичную или полную резорбцию либо кальцификацию узлов РБ в сетчатке и опухолевых клонов в стекловидном теле. Метод исключает развитие системных осложнений и позволяет сохранить зрение. ☺

Литература

1. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death // Br. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 93. № 9. P. 1129–1131.
2. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1. № 1. С. 33–38.
3. Бровкина А.Ф., Пантелева О.Г. Результаты лечения ретинобластомы // Вестник офтальмологии. 1995. Т. 111. № 3. С. 12–14.
4. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение // Вестник офтальмологии. 2012. Т. 128. № 2. С. 55–60.
5. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б. и др. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // Российская педиатрическая офтальмология. 2013. № 1. С. 31–34.
6. Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахи-терапии в комплексном лечении ретинобластомы // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 2. С. 132–136.
7. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. и др. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении малых кальцифицированных ретинобластом // Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10. № 3. С. 71–78.
8. Ericson L., Rosengren B. Present therapeutic resources in retinoblastoma // Acta Ophthalmol. 1961. Vol. 39. P. 569–576.
9. Abramson D.H., Ji X., Francis J.H. et al. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds // Br. J. Ophthalmol. 2019. Vol. 103. № 4. P. 488–493.
10. Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A. et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications // Br. J. Ophthalmol. 2012. Vol. 96. № 8. P. 1078–1083.
11. Smith S.J., Smith B.D. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review // Br. J. Ophthalmol. 2013. Vol. 97. № 10. P. 1231–1236.
12. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98. № 3. P. 292–297.



13. Shields C.L., Fulco E.M., Arias J.D. et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular and intravitreal chemotherapy // Eye (Lond.). 2013. Vol. 27. № 2. P. 253–264.
14. Stathopoulos C., Say E.A.T., Shields C.L. Intra-arterial and intravitreal chemotherapy for retinoblastoma // Curr. Ophthalmol. Rep. 2017. Vol. 5. № 1. P. 73–84.
15. Shields C.L., Douglass A.M., Beggache M. et al. Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: outcomes after 192 consecutive injections. The 2015 Howard Naquin Lecture // Retina. 2016. Vol. 36. № 6. P. 1184–1190.
16. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E. et al. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 9. P. 1810–1817.
17. Rao R., Honavar S.G. Recent developments in retinoblastoma // Del. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 27. № 1. P. 50–61.
18. Kupfer C. Retinoblastoma treated with intravenous nitrogen mustard // Am. J. Ophthalmol. 1953. Vol. 36. № 12. P. 1721–1723.
19. Benz M.S., Scott I.U., Murray T.G. et al. Complications of systemic chemotherapy as treatment of retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. 2000. Vol. 118. № 4. P. 577–578.
20. Inomata M., Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay // Jpn. J. Cancer Res. 1987. Vol. 78. № 8. P. 858–868.
21. Shields C.L., Mashayekhi A., Demirci H. et al. Practical approach to management of retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. 2004. Vol. 122. № 5. P. 729–735.
22. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E. et al. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy // Arch. Ophthalmol. 2010. Vol. 128. № 3. P. 370–372.
23. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9594. P. 1209–1218.
24. Ueda M., Tanabe J., Suzuki T. et al. Conservative therapy for retinoblastoma-effect of melphalan on in vitro electroretinogram // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1994. Vol. 98. № 4. P. 352–356.
25. Саакян С.В., Катаргина Л.А., Вальский В.В. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. № 4. С. 43–48.
26. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г. и др. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клинико-морфометрические исследования // Российская педиатрическая офтальмология. 2018. Т. 13. № 4. С. 167–175.

The Role of Intravitreal Chemotherapy with Melfalan in the Combined Treatment of Retinoblastoma with Endophytic Character of Growth

S.V. Saakyan, MD, PhD, Prof., M.P. Kharlampidi, PhD, O.A. Ivanova, PhD, R.A. Tatkov, Ye.B. Myakoshina, PhD

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Contact person: Yelena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru

The Purpose – to evaluate the efficiency of intravitreal chemotherapy (IVHT) in the combined treatment of retinoblastoma with endophytic growth.

Material and methods. For the period 2013–2018 on the basis of the department of ophthalmic oncology and radiology of the Helmholtz Moscow Research Institute conducted a combined treatment with the inclusion of IVHT with melphalan to 12 children (12 eyes). The average age was 27 months \pm 12 months. IVHT was performed for children from 1 to 3 injections, depending on the response to the treatment. The procedure was performed on the background of systemic chemotherapy, in 2 cases with brachytherapy, in 1 case in combination with transpupillary thermotherapy, in 4 cases after brachytherapy.

Results. In all cases, positive dynamics was observed in the form of partial or complete regression of tumor screenings in the vitreous, a decrease in the dissemination rate of tumor foci on the retina was revealed. With systemic polychemotherapy, the effect remained stable, when it was impossible to carry out systemic chemotherapy, the positive effect was temporary, which necessitated repeated IVHT or local treatment methods. After the procedure, in 2 cases, a short-term decrease in vision was observed, associated with retinal edema and optic disc, and central vein thrombosis, which takes place after the instillation of anti-inflammatory drugs and dehydration therapy. In 2 cases, the existing preretinal hemorrhage increased. In all cases in the fundus revealed chorioretinal dystrophic changes.

Conclusions. Despite the identified side effects, IVHT is a valuable method of treating advanced forms of retinoblastoma with an endophytic growth pattern and massive dissemination of tumor cells in the retina, as part of the combined treatment of retinoblastoma groups D and E.

Key words: retinoblastoma, intravitreal chemotherapy, melphalan



ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
ИМ. АКАД. С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

www.mntk.ru



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ОБЩЕСТВО ОФТАЛЬМОЛОГОВ
РОССИИ»

www.oor.ru

3 — 5 ОКТЯБРЯ 2019 • МОСКВА



20^{-й}

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КАТАРАКТАЛЬНОЙ, РОГОВИЧНОЙ И РЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ»

При поддержке:



Министерство
здравоохранения
Российской Федерации



Национальная
медицинская палата



The European Society
of Cataract and Refractive
Surgeons



The American Society
of Cataract and
Refractive Surgery



The Asia-Pacific
Association
of Cataract and
Refractive Surgeons

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Внекапсульная фиксация интраокулярных линз
- Проблемы артификачного глаза
- Мультифокальные и торические интраокулярные линзы
- Фемто-ассистированная хирургия в осложненных клинических ситуациях
- Катаракта у детей: сложные случаи хирургического лечения
- Современные технологии кераторефракционной хирургии
- Нерепракционные проблемы рефракционной хирургии
- Индуцированные проблемы кераторефракционной хирургии
- SMILE-клуб
- Проблемная комиссия по рефракционной хирургии
- Видеосессия: сложные случаи в катарактальной и рефракционной хирургии
- Инновационные технологии диагностики и лечения патологии роговицы
- «Живая» хирургия

cataract-congress.ru

Савельева Алиса
Работа с участниками
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб.: 222
E-mail: cataract-congress@oor.ru



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр глазных болезней
им. Гельмгольца

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

³ Межотраслевой
научно-технический
комплекс
«Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова

Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой

С.В. Саакян, д.м.н., проф.¹, О.А. Иванова, к.м.н.¹, О.В. Горовцова²,
Т.Л. Ушакова, д.м.н.², И.А. Трофимов², А.А. Яровой, д.м.н.³,
В.Г. Поляков, д.м.н., проф., академик РАН²

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Саакян, svsaakyan@yandex.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Иванова О.А., Горовцова О.В. и др. Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 14–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-14-17

Цель – проанализировать отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с интраокулярной ретинобластомой групп С и D.

Материал и методы. Всего в исследование включено 70 пациентов (77 глаз) с интраокулярной ретинобластомой (группы С – 22 глаза и D – 55 глаз), получавших лечение в 2012–2017 гг. по трехстороннему протоколу органосохраняющего лечения ретинобластомы RB2012. У 28 пациентов имела место бинокулярная ретинобластома, у 42 – монокулярная. Средний возраст пациентов с монокулярной ретинобластомой составил $17,1 \pm 1,2$ месяца, с билатеральной – $9,5 \pm 0,9$ месяца. Средний срок наблюдения – $46,0 \pm 13,7$ (28–77) месяца.

Результаты. В 37,6% случаев ($n=29$) отсутствовала необходимость в локальной терапии после проведения суперселективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в связи с полной регрессией опухоли клинически и по данным ультразвукового исследования. Фокальные методы применяли при стабилизации заболевания ($n=23$), прогрессировании ($n=8$, из них новые очаги опухоли на сетчатке в группе С ($n=1$) и D ($n=7$)) и рецидиве ($n=14$, из них новые очаги на сетчатке в группе С ($n=5$) и D ($n=6$) и новые очаги на сетчатке и отсевы в стекловидное тело в группе D ($n=3$)). В ряде случаев в качестве «долечивания» использовали агрессивные методы органосохраняющего лечения: вторую линию системной химиотерапии ($n=5$), дистанционную лучевую терапию ($n=2$), стереотаксическую хирургию с применением аппарата «Гамма-нож» ($n=4$), а также ликвидационное лечение – энуклеацию ($n=14$). Общая пятилетняя выживаемость составила 97,7%, общая пятилетняя органная выживаемость – 81,8% в группе С и 80,0% в группе D.

Выводы. Показана высокая эффективность комбинированного органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы. Общая пятилетняя выживаемость достигла 97,7%, при этом удалось сохранить 80,9% глаз, из них в подавляющем большинстве случаев – без проведения дистанционной лучевой терапии. Как следствие – снижение вероятности развития вторых злокачественных опухолей и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: ретинобластома, системная химиотерапия, локальная химиотерапия, суперселективная интраартериальная химиотерапия, выживаемость



Введение

Ретинобластома (РБ) – наиболее частая первичная злокачественная внутриглазная опухоль в педиатрической популяции [1]. Ежегодно в мире выявляется около 7000–8000 новых случаев РБ [2]. В 2/3 всех случаев отмечается несемейный (спорадический) характер РБ, ассоциированный с нормальной продолжительностью жизни после лечения [3]. В 1/3 случаев определяются семейный характер заболевания, связанный с герминальной мутацией в гене RB1 [3].

В настоящее время в развитых странах выживаемость пациентов с РБ достигает 99% [4]. Благодаря появлению новых технологий диагностики и лечения РБ смертность от этого заболевания в развитых странах снизилась до 5%, в то время как в странах Африки она остается высокой – до 70% [2]. В запущенных случаях для сохранения жизни ребенка прибегают к энуклеации пораженного глаза. Органосохраняющие методы при небольших и средних опухолях включают локальное лечение (крио- и фотокоагуляцию и брахитерапию) [5, 6]. В последние годы стал доступен метод суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ), позволяющий расширить показания для органосохраняющего лечения РБ, а также интравитреальная химиотерапия (ИВХТ) [5, 7–9].

Цель данной работы – проанализировать отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с интраокулярной ретинобластомой групп С и D.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 70 пациентов (77 глаз) с интраокулярной РБ групп С и D, получавших лечение в 2012–2017 гг. по трехстороннему протоколу органосохраняющего лечения ретинобластомы RB2012 (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) глазных болезней им. Гельмгольца», НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ «МНТК

„Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова). У 28 пациентов имела место бинокулярная РБ, у 42 – монокулярная. Средний возраст пациентов с монокулярной РБ составил $17,1 \pm 1,2$ месяца, с билатеральной – $9,5 \pm 0,9$ месяца. Средний срок наблюдения – $46,0 \pm 13,7$ (28–77) месяца. Все пациенты были разделены на группы в соответствии со стадией заболевания по классификации ABC – группу С (22 глаза с отдельными локализованными опухолями с минимальным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела), группу D (55 глаз с диффузно распространенной опухолью со значительным обсеменением субретинального пространства). Лечение проводили в соответствии с режимом 2 трехстороннего протокола по схеме: винкристин – $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в первый день, этопозид – 150 мг/м^2 внутривенно в первый и второй дни, карбоплатин – 560 мг/м^2 внутривенно в первый день. Детям в возрасте до 36 месяцев дозу рассчитывали на 1 кг массы тела: винкристин – $0,05 \text{ мг/кг}$, карбоплатин – $18,6 \text{ мг/кг}$, этопозид – 5 мг/кг . Селективная интраартериальная химиотерапия мелфаланом проводилась не ранее чем после одного курса системной химиотерапии в дозе $5\text{--}7,5 \text{ мг/м}^2$ каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли, соответствующей группам С или D. При одновременном лечении обоих глаз доза мелфалана составила 5 мг/м^2 , при односторонней РБ – $7,5 \text{ мг/м}^2$. Интравитреально вводили 16 мкг мелфалана ($0,05 \text{ мл}$).

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера. Выживаемость пациентов после лечения рассчитывали статистическим методом множительных оценок Каплана – Мейера. Для оценки различия между двумя выборками использовали двухвыборочный критерий Вилкоксона (Манна – Уитни) и регрессионную модель Кокса. Для анализа полученной инфор-

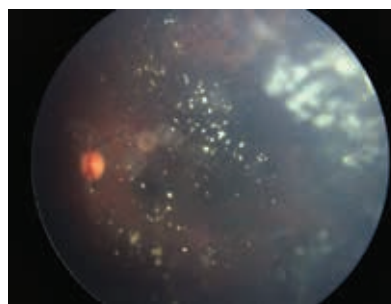


Рис. 1. Ретинобластома группы D до лечения

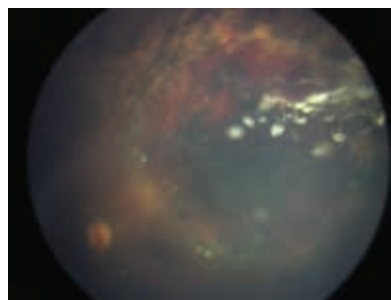


Рис. 2. Ретинобластома группы D после курса ИВХТ

мации все наблюдения были разделены на два типа:

- цензурированные (незавершенные): исход на момент окончания исследования (пациенты живы) не наступил либо пациенты выбыли из него (в том числе смерть от других причин);
- нецензурированные (завершенные): зафиксирована смерть пациента от прогрессирования ретинобластомы.

Расчеты проводили с помощью пакета программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

Результаты и их обсуждение

Отдаленные результаты наблюдения доступны для всех включенных в исследование пациентов. В 37,6% случаев ($n=29$) отсутствовала необходимость в локальной терапии после проведения СИАХТ и ИВХТ в связи с полной регрессией опухоли клинически и по данным ультразвукового исследования. На рисунках 1 и 2 представлены примеры РБ группы D до ИВХТ и на фоне курса терапии. Основными методами «долечивания» пациентов при недостаточной эффективности

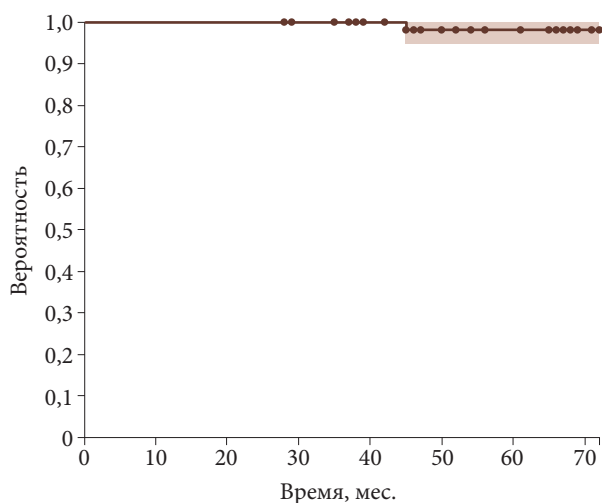


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с интраокулярной ретинобластомой групп С и D

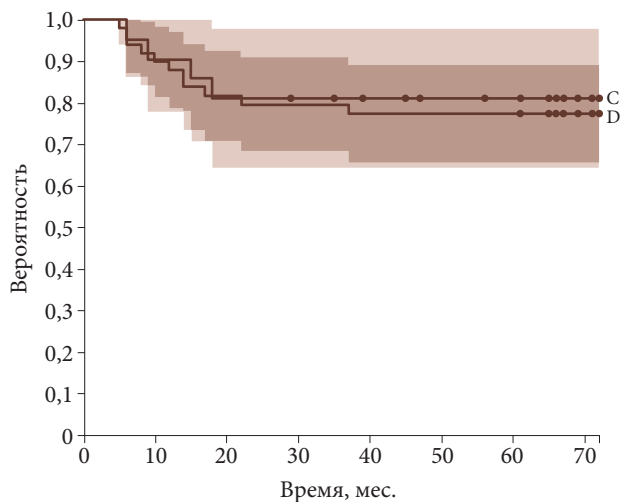


Рис. 4. Общая органная выживаемость, $p = 0,98$

селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии, прогрессировании заболевания или его рецидиве (появлении новых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле) служили фокальная терапия и локальная химиотерапия. Фокальная терапия включала транспупиллярную термотерапию, криодеструкцию, брахитерапию офтальмоаппликаторами и комбинацию указанных подходов. Данные методы применяли при стабилизации заболевания ($n = 23$), прогрессировании ($n = 8$, из них новые очаги опухоли на сетчатке в группе С ($n = 1$) и D ($n = 7$)) и рецидиве ($n = 14$, из них

новые очаги на сетчатке в группе С ($n = 5$) и D ($n = 6$) и новые очаги на сетчатке и отсевы в стекловидное тело в группе D ($n = 3$)). В ряде случаев в качестве «долечивания» применяли агрессивные методы органосохраняющего лечения: вторую линию системной химиотерапии ($n = 5$), дистанционную лучевую терапию ($n = 2$), стереотаксическую хирургию с применением аппарата «Гамма-нож» ($n = 4$), а также ликвидационное лечение – энуклеацию ($n = 14$).

На рисунке 3 представлена общая выживаемость пациентов через пять лет наблюдений. Спустя один и три года наблюдений все 70 пациентов были живы (выживаемость – 100%). Через 45 месяцев наблюдений один пациент умер вследствие развития второй злокачественной опухоли (острый миелолейкоз). Таким образом, общая пятилетняя выживаемость составила 97,7%.

Общую органную выживаемость (долю сохраненных глаз в максимальном периоде наблюдения) оценивали отдельно по группам С и D (рис. 4). Так, в группе С ($n = 22$) одногодичная выживаемость составила $90,9 \pm 6,1\%$, трехлетняя – $81,8 \pm 8,2\%$ (осталась неизменной в течение пяти лет наблюдения). 18 глаз (82%) из 22 удалось сохранить, при этом дистанционная лучевая терапия была проведена только в одном случае. В группе D ($n = 55$) одногодичная выживаемость составила $94,5 \pm 3,1\%$, трехлетняя – $83,6 \pm 5,0\%$, пятилетняя – $80,0 \pm 6,0\%$, что соответствовало 44 сохраненным глазам из 55 (во всех случаях без проведения дистанционной лучевой терапии). При анализе показателя в общей когорте пациентов одногодичная выживаемость составила $93,5 \pm 2,8\%$, трехлетняя – $83,1 \pm 4,3\%$, пятилетняя – $80,9 \pm 4,7\%$. Таким образом, удалось сохранить 62 глаза из 77. Локальная химиотерапия остается одним из наиболее перспективных методов лечения РБ, в том числе далеко зашедших ее стадий. С.Л. Shields и соавт. анализируют

результаты применения СИАХТ у 60 пациентов (70 глаз). Эффективность достигнута в 100% в группах В и С, в 94% – в группе D, в 36% – в группе E [10]. Y.P. Gobin и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 78 пациентами (95 глаз) с РБ групп D и E. Ремиссия в течение двух лет составила 70% для всех глаз, 81,7% – для пациентов, получивших СИАХТ в качестве основного лечения, и 58,4% – для неэффективно перенесших предшествующую внутривенную химиотерапию и/или наружную лучевую терапию [11].

В работе С.В. Саакян и соавт. представлены результаты лечения 28 детей (35 глаз) с РБ групп С ($n = 6$), D ($n = 10$) и E ($n = 22$). Авторы установили первичную форму РБ – восемь глаз, формы РБ, резистентные к проведенной системной химиотерапии и локальному лечению, – 30 глаз. Во всех случаях проведена СИАХТ. Из 30 сохраненных глаз – 25 с резистентными к проведенному ранее системному и локальному лечению и пять глаз с далеко зашедшей формой РБ. 28 пациентам из 30 удалось сохранить предметное зрение. Вместе с тем срок наблюдения ($8 \pm 2,5$ (1–17) месяца) требовал более длительного анализа полученных данных [12]. Представленные в настоящей работе результаты соответствуют литературным данным и свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения при РБ групп С и D.

Заключение

Показана высокая эффективность комплексного органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы. Общая пятилетняя выживаемость достигла 97,7%. Удалось сохранить 80,9% глаз, причем в подавляющем большинстве случаев – без проведения дистанционной лучевой терапии. Это позволило снизить вероятность развития вторых злокачественных опухолей и повысить качество жизни пациентов. ●



Литература

1. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1. № 1. С. 33–38.
2. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death // Br. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 93. P. 1129–1131.
3. Ghassemi F., Chams H., Sabour S. et al. Characteristics of germline and non-germline retinoblastomas // J. Ophthalmic. Vis. Res. 2014. Vol. 9. № 2. P. 188–194.
4. Broaddus E., Topham A., Singh A.D. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975–2004 // Br. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 93. № 1. P. 24–27.
5. Shields C.L., Lally S.E., Leahey A.M. et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // Curr. Opin. Ophthalmol. 2014. Vol. 25. № 5. P. 374–385.
6. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. и др. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении малых кальцифицированных ретинобластом // Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10. № 3. С. 71–77.
7. Shields C.L., Manjandavida F.P., Lally S.E. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 7. P. 1453–1460.
8. Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В. и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой // Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 1. С. 7–24.
9. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В. и др. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование // Онкопедиатрия. 2018. Т. 5. № 1. С. 51–69.
10. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S. et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results // JAMA Ophthalmol. 2014. Vol. 132. № 3. P. 319–325.
11. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P. et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience // Arch. Ophthalmol. 2011. Vol. 129. № 6. P. 732–737.
12. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б. и др. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // Российская педиатрическая офтальмология. 2013. № 1. С. 31–34.

Long-Term Results of Children with Intraocular Retinoblastoma Treatment

S.V. Saakyan, MD, PhD, Prof.¹, O.A. Ivanova, MD, PhD¹, O.V. Gorovtsova², T.L. Ushakova, MD, PhD², I.A. Trofimov², A.A. Yarovoy, MD, PhD³, V.G. Polyakov, MD, PhD, Prof., RAS Corr. Mem.²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

³ S.N. Fedorov NMRC «MNTK 'Eye Microsurgery'»

Contact person: Svetlana V. Saakyan, svsaakyan@yandex.ru

The Purpose. Analysis of the long-term results of the combined treatment of patients with intraocular retinoblastoma groups C and D.

Material and methods. A total of 70 patients (77 eyes) with intraocular retinoblastoma groups C and D who received treatment in 2012–2017 under the trilateral organ-preserving treatment for retinoblastoma RB2012 were included in the study. Patients with binocular retinoblastoma comprised 28, with monocular retinoblastoma – 42. The average age of patients with monocular retinoblastoma was 17.1 ± 1.2 months, with bilateral – 9.5 ± 0.9 months. Group C consisted of 22 eyes, D – 55 eyes. The mean follow-up was 46.0 ± 13.7 (28–77) months.

Results. In 37.6% of cases ($n = 29$), there was no need for local therapy after SIAC and IVC due to complete regression of the tumor clinically and by ultrasound. Focal methods were used to stabilize the disease ($n = 23$), with progression ($n = 8$, of which new tumor foci on the retina in group C ($n = 1$) and D ($n = 7$)), and with relapse ($n = 14$, of these, new foci on the retina in group C ($n = 5$) and D ($n = 6$) and new foci on the retina and seedings in the vitreous body in group D ($n = 3$)). In some cases, aggressive methods of organ-preserving treatment: the second line of systemic chemotherapy ($n = 5$), external beam radiation ($n = 2$), stereotactic surgery using the Gamma Knife ($n = 4$), and liquidation treatment – enucleation ($n = 14$). The overall five-year survival rate was 97.7%. The total five-year organ survival was 81.8% in group C and 80.0% in group D.

Conclusions. The high efficacy of the combined organ-preservation treatment of intraocular retinoblastoma has been shown. The overall five-year survival rate was 97.7%, while it was possible to save 80.9% of the eyes, of which in the overwhelming majority of cases – without external beam radiation, which reduced the likelihood of the development of second malignant tumors and improved the quality of life of patients.

Key words: retinoblastoma, systemic chemotherapy, local chemotherapy, superselective intraarterial chemotherapy, survival

офтальмология



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр глазных
болезней
им. Гельмгольца

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Научно-
исследовательский
институт общей
патологии
и патофизиологии

Генетические факторы развития резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией

С.В. Саакян, д.м.н., проф.¹, О.Г. Пантелеева, д.м.н.¹, Ф.Х. Батырбекова¹,
О.С. Сирмайс, к.м.н.¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н.², Н.А. Петунина, д.м.н., проф.²,
А.Ю. Цыганков, к.м.н.¹, В.И. Логинов, к.м.н.³, А.М. Бурденный, к.б.н.³

Адрес для переписки: Фатима Хамзатовна Батырбекова, juldus07@mail.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Батырбекова Ф.Х. и др. Генетические факторы развития резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-18-23

Цель – установить у больных эндокринной офтальмопатией (ЭОП) взаимосвязь между полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 и ответом на терапию глюкокортикоидами (ГК).

Материал и методы. Из 112 пациентов отобраны 40 (35,7%) больных (15 (37,5%) мужчин и 25 (62,5%) женщин), получавших ГК. Пациенты были разделены на две группы. Первую составили 34 (85%) пациента с положительным эффектом от ГК-терапии, вторую – шесть (15%) пациентов, у которых эффект от такой терапии отсутствовал. Для анализа однонуклеотидных замен в исследованных генах использовали метод анализа кривых плавления ДНК.

Результаты. При сравнении данных получены статистически значимые различия между группами в отношении частоты полиморфизма рецептора ГК NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу (GA) ($p < 0,05$). Данный полиморфизм преобладал в группе больных с отсутствием эффекта от ГК-терапии.

Заключение. Выявлены значимые различия частоты встречаемости полиморфизма NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу между двумя группами больных ЭОП с различным эффектом от ГК-терапии. Наличие полиморфизма гена NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу свидетельствует о предрасположенности пациентов к снижению эффективности терапии ГК, что может рассматриваться как критерий прогнозирования ответа на терапию у больных ЭОП.

Учитывая, что встречаемость некоторых полиморфизмов соответствовала статистической значимости на уровне тенденции ($0,05 < p \leq 0,1$), для получения статистически значимых результатов необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, глюкокортикоидная терапия, слезозаместительная терапия, генетика, полиморфизм, рецепторы глюкокортикоидов

Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) тесно связана с аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ). В 80% случаев ЭОП развивается при диффузном токсическом зобе, в 10% – при аутоиммунном тиреоидите у эутиреоидных/гипотиреоидных пациентов и в 10% – на фоне нормальных уровней тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ) в отсутствие аутоиммунной патологии в анамнезе (так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса) [1]. Женщины болеют в 2–5 раз чаще, чем мужчины. Пик развития заболевания приходится на возраст 40–44 и 60–64 года у женщин и 45–49 и 65–69 лет – у мужчин. Частота развития клинически выраженной ЭОП при диффузном токсическом зобе составляет 30–50% [2]. Частота субклинического течения ЭОП достигает 70%, что подтверждается изменениями экстраокулярных мышц у пациентов с патологией ЩЖ [3]. Патогенез ЭОП до сих пор остается неясным. Известно об аутоиммунном воспалении мягких тканей орбиты с преимущественным поражением орбитальных фибробластов [1]. Аутоиммунная реакция против антигенов глазных мышц, вероятно, является вторичной



реакцией на разрушение тканей и высвобождение секвестрированных белков [4].

В развитии любого аутоиммунного заболевания задействовано множество факторов: генетическая предрасположенность, молекулярная мимикрия, негативное влияние факторов окружающей среды, инфекционные и вирусные заболевания, нарушение нейрогуморального и эндокринного статуса, воздействие стресса. Последние могут сами по себе, без связи с факторами внешней среды растормаживать гены, ответственные за чувствительность к аутоиммунным заболеваниям, способствовать их развитию. Доказана связь между стрессом и обострением аутоиммунного заболевания вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы под воздействием стресса [5].

В силу противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов глюкокортикоиды (ГК) признаны золотым стандартом в лечении ЭОП. Однако не у всех пациентов наблюдается положительный ответ на терапию данными препаратами. На фоне снижения дозы или прекращения приема ГК возможен рецидив заболевания [6].

Выделяют две формы рефрактерности к ГК – первичную и вторичную. При первично-рефрактерной (истинной) форме у больных на фоне лечения ГК отсутствует терапевтический эффект или отмечается ухудшение состояния глаз. При вторично-рефрактерной (ятрогенной) форме пациенты отмечают незначительный непродолжительный положительный эффект от терапии ГК на фоне их многократного бессистемного назначения в неадекватных дозах, в том числе на фоне декомпенсации функции ЩЖ [7, 8].

Ряд авторов полагают, что истинная рефрактерность – генетическая. То есть одной из основных причин снижения чувствительности к ГК, отсутствия

эффекта от их применения является генетическая вариабельность, в том числе полиморфизм на уровне глюкокортикоидного рецептора (ГКР) NR3C1 [9, 10]. Целью настоящего исследования стало выявление у больных ЭОП взаимосвязи между полиморфизмом гена ГКР NR3C1 и ответом на терапию ГК.

Материал и методы

Клинические данные. Всего в исследовании участвовало 112 пациентов, обратившихся во взрослое консультативно-поликлиническое отделение Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней им. Гельмгольца с предварительным диагнозом ЭОП. Возраст пациентов в общей когорте составил от 24 до 67 лет (средний возраст – $49,3 \pm 11,11$ года), возраст дебюта ЭОП – от 23 до 63 лет (средний – $46,2 \pm 10,84$ года). У всех пациентов до начала лечения эндокринолог фиксировал лабораторный эутиреоз, офтальмолог проводил сбор анамнеза, стандартное офтальмологическое обследование, оценивал состояние орбитального статуса. Инструментальные обследования включали компьютерную периметрию, компьютерную томографию орбит.

Активность ЭОП определяли на основании федеральных клинических рекомендаций по семи основным (спонтанная ретробульбарная боль, боль при взгляде вверх или вниз, покраснение век, инъекции конъюнктивы, отек века, хемоз, покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца) и трем дополнительным (за последние два месяца дополнительно зафиксированы увеличение экзофтальма более чем на 2 мм, уменьшение подвижности глаза более чем на 5° в любом направлении и снижение остроты зрения более чем на 0,1) параметрам с выделением активной и неактивной стадии [2].

Для оценки тяжести использовали классификацию EUGOGO (The European Group on Graves' Orbitopathy – Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса) (уровень C-IV). Выделяли тяжелую, угрожающую потерей зрения, средней тяжести и легкую ЭОП [2].

Комплексную медикаментозную терапию, в том числе терапию ГК, назначали при активной стадии, тяжелой или средней тяжести ЭОП. Локальное введение ГК в сочетании с симптоматической терапией проводили при неактивной ЭОП и латентной стадии нейропатии [2].

Генетическое исследование выполнено 112 пациентам (82 женщины, 30 мужчин) с диагностированной ЭОП. Из них 40 (35,7%) пациентов (15 (37,5%) мужчин и 25 (62,5%) женщин) получали комплексную медикаментозную терапию, включая ГК. 40 пациентов с ЭОП разделили на две группы.

В первую вошли 34 (85%) пациента с положительным эффектом от ГК-терапии. У 13 из них отмечалась неактивная стадия ЭОП (0–3 балла по шкале CAS), у 21 – активная (4 балла и выше). Возраст больных с активной стадией ЭОП колебался от 32 до 67 лет (средний – $51,0 \pm 9,10$ года). Во всех случаях доказано наличие оптической нейропатии. Возраст пациентов с неактивной стадией ЭОП варьировался от 26 до 61 года (средний – $45,2 \pm 11,04$ года). Уровень антител к рецептору ТТГ составил 0–180 ЕД/л (средний показатель – $18,08 \pm 38,1$ ЕД/л), легкая степень тяжести ЭОП зарегистрирована у четырех пациентов, средняя – у 20, тяжелая – у десяти.

Вторая группа состояла из шести (15%) пациентов, у которых отсутствовал эффект от лечения. Возраст пациентов этой группы составил от 23 до 67 лет (средний – $44,1 \pm 13,73$ года). У одной половины пациентов ($n = 3$) определялась неактивная



Эффективность глюкокортикоидов у пациентов с эндокринной офтальмопатией обусловлена их мощным противовоспалительным, противоотечным и иммуносупрессивным эффектами, в том числе воздействием на Т- и В-лимфоциты

ЭОП, у другой (n = 3) – активная. Во всех случаях отмечалась оптическая нейропатия. Уровень антител к рецептору ТТГ варьировался от 4 до 30 ЕД/л (средний – $14,2 \pm 13,7$ ЕД/л). У всех шести пациентов установлена ЭОП средней степени тяжести. Анализ однонуклеотидных замен. Для оценки однонуклеотидных замен в исследованных генах использовали метод анализа кривых плавления ДНК (High Resolution Melting Point Analysis, HRM). Первым этапом протокола HRM является амплификация интересующего участка с использованием стандартной техники полимеразной цепной реакции в присутствии специализированного красителя (SYBRGreen), связывающегося с двухцепочечной ДНК. Рассчитывали показатель встречаемости дикого, гомозиготного и гетерозиготного типов полиморфизма генов. Для обработки данных, проверки достоверности различий средних значений использовали точный критерий Фишера для малых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ с доверительным интервалом 95%.

Результаты и обсуждение

За четыре десятилетия, на протяжении которых в Национальном медицинском исследовательском центре глазных болезней им. Гельмгольца проводят лечение больных ЭОП, схемы и методы лечения претерпели существенные изменения. Это обусловлено не только появлением новых препаратов,

анализом собственных результатов лечения, но также расширением знаний о патогенезе заболевания и особенностях поражения орбиты.

Лечение ЭОП комплексное, иногда многоэтапное. Вопреки усилиям примерно в трети случаев его результаты оказываются неудовлетворительными. Объем лечения при ЭОП определяется индивидуально – исходя из результатов полного клинико-инструментального обследования, выполняемого офтальмологом. Результаты такого исследования позволяют понять характер поражения мягких тканей орбиты и причины нарушения зрительных функций. Именно поэтому для решения вопроса о сроках и методах лечения клиницисту необходимо определить не только форму и симптомы поражения орбиты, но также стадию активности и тяжести патологического процесса.

С учетом возможных тяжелых исходов любое лечение ЭОП должно быть многокомпонентным. При ЭОП применяются медикаментозная, лучевая, симптоматическая, местная терапия, хирургическое лечение (ургентное или восстановительное) в различных комбинациях [2]. Вместе с тем лечение ЭОП следует начинать с терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию функции ЩЖ и достижение лабораторного эутиреоза [2]. Однако имеются данные, что только 14% пациентам с рефрактерными формами ЭОП терапию ГК начинали на фоне лабораторного эутиреоза. В 80% случаев ГК назначали не

только на фоне декомпенсации функций ЩЖ, но и в отсутствие динамического контроля за тиреоидным статусом, не уделяли должного внимания оценке уровня антител к рецепторам ТТГ. В 6% случаев исходный гормональный уровень остался неизвестным, то есть перед началом терапии гормоны ЩЖ не исследовали [8].

Актуальной проблемой остается рецидив ЭОП, причем не только в случае отмены ГК, но и при снижении их дозы, а также развитие рефрактерных форм ЭОП, обусловленное назначением неадекватных доз ГК или использованием нерациональных схем их введения. Несогласованность действий врачей офтальмологов и эндокринологов, необоснованные схемы лечения не позволяют достигать удовлетворительного функционального и косметического результата. Одной из ведущих причин развития тяжелых форм ЭОП, вторично-устойчивых к ГК (10,7% больных), является продолжительное и неадекватное назначение ГК [8].

Широкое применение ГК обусловлено наличием их специфических рецепторов практически во всех клетках. Основную роль в реализации эффектов ГК играют внутриклеточные рецепторы – цитозольные белки, способные связываться с ДНК и относящиеся к семейству лигандчувствительных регуляторов транскрипции. К этому же семейству относятся рецепторы минералокортикоидов, тиреоидных гормонов, ретиноидов и витамина D [11]. Стероидные гормоны проникают в клетки-мишени, связываются в цитозоле с внутриклеточными рецепторами и образуют гормон-рецепторные комплексы. Эти комплексы, достигнув ядра, связываются с гормончувствительными элементами определенных генов и активируют либо подавляют их транскрипцию, что приводит к функциональным и морфологическим изменениям в клетках-мишенях [12].



ГК наиболее эффективны в активной стадии заболевания, при оптической нейропатии, являются препаратами выбора более чем у 50% больных ЭОП. В комбинации с лучевой терапией, иммуносупрессорами и декомпрессионными операциями ГК повышают эффективность лечения до 70–90% [2, 13, 14].

Терапия первого выбора при активной ЭОП и оптической нейропатии предполагает внутривенное введение высоких доз ГК (пульс-терапия) продолжительный период времени (в течение трех месяцев). В отсутствие абсолютных противопоказаний стартовая доза ГК взрослым пациентам соответствует 7,5 мг на 1 кг веса, но не более 1000 мг метилпреднизолона при первом внутривенном введении. При относительных противопоказаниях, а также в случае назначения детям стартовая доза определяется индивидуально. Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г. Системная пульс-терапия метилпреднизолоном в составе комплексного лечения, которое назначают одновременно с терапией ГК, оказывает быстрый положительный эффект в 70–80% случаев [2].

Эффективность ГК у пациентов с ЭОП обусловлена их мощным противовоспалительным, противоотечным и иммуносупрессивным действием, в том числе воздействием на Т- и В-лимфоциты. Внутривенное введение ГК (пульс-терапия) эффективнее, чем пероральная терапия ГК, и имеет меньшую частоту и выраженность побочных эффектов [2, 15].

Локальное введение дексаметазона и бетаметазона менее эффективно (не более 40%) при активной ЭОП. Пациенты отмечают непосредственный положительный результат при введении ГК, но их положительный эффект непродолжителен [2]. В исследовании периорбитальные инъекции ГК проводили при неактивной ЭОП средней

тяжести, то есть при наличии латентной стадии оптической нейропатии. Внутривенное введение ГК по схеме пульс-терапии получили 36 (90%) пациентов, локальное – четыре (10%). У шести (15%) пациентов на фоне лечения не отмечалось положительной динамики или состояние глаз ухудшилось.

При активной стадии ЭОП (по шкале CAS 3 – 7/7 или 4 – 10/10 баллов) схему комбинированного лечения дополняют ГК – системное введение метилпреднизолона в суммарной дозе 6–6,5 г. Из 112 больных до начала исследования 40 получали ГК-терапию (местно и/или системно) по разным схемам.

Согласно протоколу лечения ЭОП, закрепленному в федеральных клинических рекомендациях, при активной ЭОП, а также наличии оптической нейропатии больным назначают комплексную медикаментозную терапию, включающую мегадозы ГК [2]. В исследовании 32 пациента получали системную ГК-терапию, восемь – локальный курс ГК.

При любой степени активности и тяжести ЭОП проводится симптоматическая терапия синдрома сухого глаза. Этот синдром очень часто сопровождает ЭОП. Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы рекомендовали местное применение препаратов, увлажняющих роговицу в течение дня, в зависимости от степени синдрома сухого глаза [16, 17], мазей или гелей в течение дня и только глазных мазей на ночь. При кератопатии дополнительно назначали антисептики, препараты с репаративными свойствами и мазевые формы, при более значительных повреждениях – антибактериальные капли, репаративные и глазные мази.

На протяжении всего курса лечения больные находились под наблюдением офтальмолога и эндокринолога. Через год оценивали результаты лечения. При проведении локаль-

ного курса ГК (суммарно 16 мг дексаметазона и 28 мг бетаметазона) отмечалось улучшение зрительных функций у всех больных, как и при использовании системных ГК (суммарно 6 г метилпреднизолона) в составе комплексного лечения.

Из-за отсутствия положительного эффекта от ГК-терапии у шести больных пытались оценить взаимосвязь между полиморфизмом гена ГКР (NR3C1) и ответом на ГК-терапию. Первичная генерализованная рефрактерность к ГК описана как редкий семейный или спорадический синдром, вызванный мутацией гена внутриклеточного рецептора. Системные и аутоиммунные заболевания, такие как синдром семейной или спорадической рефрактерности к ГК, ревматоидный артрит, остеоартрит, системная красная волчанка, болезнь Крона, язвенный колит, бронхиальная астма, септический шок или синдром респираторного дистресса, также часто ассоциируются с рефрактерностью к ГК [8, 18]. Развитие резистентности к ГК – сложный механизм. Во многих случаях причиной резистентности к ГК являются мутации или полиморфизмы в гене ГКР, которые могут препятствовать формированию комплексов «ГКР – ГК», снижать транскрипцию и вызывать трансрепрессию (угнетение) генов, кодирующих белки, синтезированные в рамках клеточного ответа на ГК. К подобным полиморфизмам относят 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39739G>A/rs6189, 39741G>A/rs6190 [19].

Выделяют три варианта полиморфизма генов:

- 1) дикий (наиболее распространен в природной популяции фенотипа, используется для обозначения продукта «нормального» аллеля, в противовес нестандартному продукту «мутантного» аллеля);
- 2) гомозиготный (содержащий два идентичных аллеля);

офтальмология



Частота полиморфизмов гена NR3C1 в группах

Локус	Дикий тип		Гетерозиготный тип		Гомозиготный тип	
	1-я группа*	2-я группа**	1-я группа*	2-я группа**	1-я группа*	2-я группа**
40761A>G/rs56149945	26	4	6	1	2	1
41503C>G/rs41423247	26	6	6	0	2	0
39739G>A/rs6189	22	2	8	4	4	0
39741G>A/rs6190	33	6	1	0	0	0

* Пациенты с положительным эффектом от терапии ГК (n=34).

** Пациенты с отсутствием эффекта от терапии ГК (n=6).

3) гетерозиготный (содержащий два различных аллеля).

Например, для полиморфизма NR3C1 40761A>G/rs56149945 дикий тип обозначается AA, гетерозиготный тип – AG, гомозиготный – GG.

В исследовании оценивали частоту полиморфизма гена NR3C1 в зависимости от эффективности ГК-терапии. Результаты представлены в таблице.

При сравнении полученных результатов установлены статистически значимые различия частоты полиморфизма NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу ($p < 0,05$). Данный полиморфизм преобладал в группе пациентов с отсутствием эффекта от ГК-терапии. Вероятно, полиморфизм NR3C1 39739G>A/rs6189 приводит к резистентности к ГК у больных ЭОП. Это может происходить за счет механизмов, изменяющих функцию ГКР в клетках. Причиной слабого ответа на ГК-терапию могут быть снижение экспрессии ГКР, ухудшение их способности связывать ДНК,

повышенная экспрессия транскрипционных факторов и проч. В первой группе пациентов (с положительным ответом на ГК-терапию) редко встречался гомозиготный тип, доминировал дикий тип в отношении полиморфизма гена ГКР NR3C1. Во второй группе наблюдалась аналогичная тенденция в отношении полиморфизма 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39741G>A/rs6190. В обеих группах гетерозиготный тип полиморфизма занимал второе место по распространенности. Кроме того, в обеих группах дикий тип полиморфизма 39741G>A/rs6190 регистрировался в подавляющем большинстве случаев (97% пациентов первой группы, 100% больных второй группы). Это скорее всего свидетельствует о его низкой информативности в качестве критерия резистентности к ГК.

Выводы

Подтверждено наличие истинной (геномной) резистентности к ГК у больных ЭОП. На

основании немногочисленных наблюдений можно предположить наличие взаимосвязи между полиморфизмом генов и резистентностью к ГК-терапии. Тем не менее в настоящем исследовании выявлены значимые различия частоты встречаемости полиморфизма NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу между двумя группами больных ЭОП с разным эффектом от ГК-терапии. Наличие полиморфизма гена NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу свидетельствует о предрасположенности к снижению эффекта от использования ГК. Исходя из этого можно прогнозировать ответ на терапию у пациентов с ЭОП. Однако встречаемость некоторых полиморфизмов соответствовала статистической значимости на уровне тенденции ($0,05 < p \leq 0,1$). Для получения статистически значимых результатов необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов. ●

Литература

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд // Проблемы эндокринологии. 2012. Т. 58. № 6. С. 24–32.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61. № 1. С. 61–74.
3. Wei Y., Kang X.L., Del Monte M.A. Enlargement of the superior rectus and superior oblique muscles causes

intorsion in Graves'eye disease // Br. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 100. № 9. P. 1280–1284.

4. Prabhakar B.S., Bahn R.S., Smith T.J. Current perspective on the pathogenesis of Graves'disease and ophthalmopathy // Endocr. Rev. 2003. Vol. 24. № 6. P. 802–835.
5. Wiersinga W.M. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 8. P. 2386–2394.
6. Pérez-Moreiras J.V., Alvarez-López A., Gómez E.C. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves'orbitopathy // Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. 2014. Vol. 30. № 2. P. 162–167.



7. Yang Y., Hwang S., Kim M. et al. Refractory Graves' disease successfully cured by adjunctive cholestyramine and subsequent total thyroidectomy // *Endocrinol. Metab.* (Seoul). 2015. Vol. 30. № 4. P. 620–625.
8. Сирмайс О.С. Клинико-диагностические критерии и причины развития рефрактерных форм эндокринной офтальмопатии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.
9. Vannucchi G., Covelli D., Campi I. et al. The therapeutic outcome to intravenous steroid therapy for active Graves'orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 170. № 1. P. 55–61.
10. Romero-Kusabara I.L., Filho J.V., Scalissi N.M. et al. Distinct inflammatory gene expression in extraocular muscle and fat from patients with Graves'orbitopathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 176. № 4. P. 481–488.
11. Schaaf M.J., Cidlowski J.A. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002. Vol. 83. № 1–5. P. 37–48.
12. DeRijk R.H., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* Vol. 81. № 2. P. 103–122.
13. Abalkhail S., Doi S.A., Al-Shoumer K.A. The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy: a quantitative evaluation // *Med. Sci. Monit.* 2003. Vol. 9. № 11. P. CR477–483.
14. Hart R.H., Perros P. Glucocorticoids in the medical management of Graves' ophthalmopathy // *Minerva Endocrinol.* 2003. Vol. 28. № 3. P. 223–231.
15. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach – questions and answers / B. Karger. Medical and scientific publishers. 2007.
16. Саакян С.В., Пантелеева О.Г. Офтальмологическое средство Систейн в лечении эндокринной офтальмопатии // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2008. № 5. С. 10–14.
17. Саакян С.В., Пантелеева О.Г. Кератопротектор Систейн в комплексной медикаментозной терапии эндокринной офтальмопатии // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2009. № 4. С. 28–31.
18. Charmandari E., Kino T., Chrousos G.P. Familial/ sporadic glucocorticoid resistance. *Orphanet encyclopedia*, 2004 // www.orpha.net/data/patho/GB/uk-glucocorticoidresistance.pdf.
19. Van Oosten M., Dolhain R., Koper J.W. et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2010 // doi.org/10.1186/ar3118.

Genetic Factors of Glucocorticoid Resistance in Patients with Grave`s Ophthalmopathy

S.V. Saakyan, MD, PhD, Prof.¹, O.G. Panteleyeva, MD, PhD¹, F.Kh. Batyrbekova¹, O.S. Sirmays, PhD¹, N.S. Martirosyan, PhD², N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.², A.Yu. Tsygankov, PhD¹, V.I. Loginov, PhD³, A.M. Burdenny, PhD³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

² I.M. Sechenov First State Medical University

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology

Contact person: Fatima Kh. Batyrbekova, juldu07@mail.ru

The Purpose. Determination of the relationship between the presence of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in patients with Grave`s ophthalmopathy and the response to glucocorticoid therapy (GCT).

Material and methods. Of the 112 patients, 40 (35.7%) patients were selected, of whom 15 (37.5%) were men and 25 (62.5%) women who received GCT. Two groups were identified: the first – 34 (85%) patients with a positive effect from the conducted GST, the second – 6 (15%) patients, who had no effect. For the analysis of single nucleotide substitutions in the studied genes, the method of DNA melting curves analysis was used.

Results. When comparing the data obtained in the two studied groups, statistically significant differences in the frequency of polymorphism of the GC receptor NR3C1 39739G>A/rs6189 in heterozygous type (GA) ($p < 0.05$), while for this polymorphism, the prevalence in the group with positive effect of GCT is shown.

Conclusion. In the present work, significant differences in the frequency of polymorphism of NR3C1 39739G>A/rs6189 in heterozygous type between the two groups of patients with Grave`s ophthalmopathy with different effects from glucocorticoid therapy were identified. The presence of polymorphism of the gene NR3C1 39739G>A/rs6189 by the heterozygous type indicates the patient's susceptibility to a decrease in the effect of glucocorticoid therapy, which can be considered as a criterion for predicting the response to therapy in patients with Grave`s ophthalmopathy. Considering that the occurrence of some polymorphisms corresponded to statistical significance at the trend level ($0.05 < p \leq 0.1$), it is necessary to continue studies on a larger sample of patients in order to obtain statistically significant results.

Key words: Grave`s ophthalmopathy, glucocorticoid therapy, tear substitutive therapy, genetics, polymorphisms, glucocorticoid receptors

Офтальмология



¹ Научно-практический
центр ОАО «РЖД»

² ООО «Три-Э-МСК»

Диагностика и терапия синдрома сухого глаза в поликлинических условиях

И.А. Лоскутов, д.м.н.¹, А.В. Корнеева, к.м.н.²

Адрес для переписки: Алина Владимировна Корнеева, a-bel@mail.ru

Для цитирования: Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Диагностика и терапия синдрома сухого глаза в поликлинических условиях // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-24-28

Цель оригинального исследования применения препаратов слезозаместительной терапии Катсионорм, Окутиарз®, Офтагель® у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) – определить критерии выбора слезозаместительной терапии при различном этиопатогенезе и клиническом течении ССГ в условиях поликлинического приема.

Материал и методы. 60 пациентов были разделены на три группы в зависимости от выраженности ССГ и оценки степени тяжести по шкале OSDI. Диагноз установлен на основании результатов комплексного обследования, включавшего биомикроскопию глазной поверхности с использованием витальных красителей (полоски фильтровальной бумаги, импрегнированные флюоресцеином натрия и лиссаминовым зеленым), определения стабильности прероговичной слезной пленки по Норну, индекса слезного мениска, а также слезопродукции по Ширмеру с оценкой степени тяжести ССГ по шкале OSDI на момент начала терапии и спустя два месяца ее применения. В качестве препаратов выбора использовались слезозаместители низкой (Катсионорм), средней и высокой вязкости (Окутиарз®), а также гель (Офтагель®) компании Santen.

Результаты. Выбор препарата искусственной слезы в каждом конкретном случае индивидуален и зависит от патогенеза и тяжести клинического течения ССГ, наличия сопутствующей патологии роговицы и конъюнктивы. В отсутствие диагностики критерием выбора препарата для устранения сухости глаз может служить выраженность симптомов ССГ. У пациентов с выраженными жалобами на сухость глаз даже в утренние часы препаратом выбора является Катсионорм. Если эпизоды сухости возникают ближе к вечеру, особенно после напряженной зрительной нагрузки, предпочтение следует отдавать офтальмологическому раствору Окутиарз®. При жалобах на невыраженную сухость и низкой приверженности лечению (пациент не может/не хочет закапывать капли чаще одного раза в день) целесообразно применение глазного геля Офтагель®. Каждый из этих препаратов по-своему воздействует на глазную поверхность.

Заключение. Портфель препаратов искусственной слезы японской компании Santen призван удовлетворить потребности пациентов с жалобами на сухость глаз любой этиологии и любой степени выраженности.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, слезозаместительная терапия, препараты искусственной слезы, Окутиарз®, Катсионорм, Офтагель®



В последние годы проблема синдрома сухого глаза (ССГ) приобретает все большую актуальность. На приеме у офтальмолога ССГ выявляется практически у каждого второго пациента. При этом общая распространенность ССГ в России у пациентов в возрасте до 40 лет составляет 12%, старше 50 лет – более 67% [1]. Это связано с рядом факторов, таких как состояние окружающей среды, возрастающая доступность контактной коррекции зрения, высокая распространенность оперативных вмешательств на глазном яблоке, в том числе рефракционных. При длительном, многолетнем ношении контактных линз признаки ССГ выявляются в 100% случаев [2]. Несмотря на то что у большинства больных данное заболевание проявляется обилием субъективных расстройств в сочетании с относительно неявными объективными признаками, в ряде случаев ксеротический процесс сопровождается выраженными изменениями глазной поверхности. Традиционно ССГ связывали с уменьшением количества слезной жидкости. Однако в настоящее время особое значение придается снижению способности поддерживать баланс компонентов слезной жидкости [3]. Расширение знаний о патогенезе ССГ способствовало разработке ряда слезозаместительных препаратов. Сегодня в арсенале офтальмолога имеется широкий ассортимент препаратов искусственной слезы, позволяющих свести к минимуму субъективный дискомфорт и улучшить качество жизни пациентов. В России зарегистрировано свыше 40 препаратов слезозаместительной терапии различной вязкости, что закономерно осложняет выбор препарата в каждом конкретном случае. В амбулаторной практике время приема пациента ограничено. В рамках первого визита не всегда удается провести полное обследование слезопродукции с использованием стандартных процедур – выполнения пробы

Таблица 1. Препараты искусственной слезы компании Santen

Название препарата	Полимерная основа	Консервант	Дополнительные возможности
<i>Гелевый препарат</i>			
Офтагель®	Карбомер 974Р	Бензалкония хлорид	Стимуляция регенерации эпителия
<i>Препарат средней и высокой вязкости</i>			
Окутиарз®	Натрия гиалуронат 0,15%	Отсутствует	Стимуляция регенерации эпителия
<i>Препарат низкой вязкости</i>			
Катионорм	Катионная масляная наноэмульсия Novasorb®	Отсутствует	Протезирование липидного слоя слезной пленки, замещение водно-муцинового геля

Ширмера, пробы Норна, оценки высоты лагримального мениска, определения индекса поражения глазной поверхности. В связи с этим нами была предпринята попытка назначения слезозаместительной терапии пациентам с ССГ на основании жалоб и оценки степени тяжести ССГ по шкале OSDI на момент начала терапии и через два месяца после ее применения. Целью исследования стало определение критериев выбора препаратов искусственной слезы для слезозаместительной терапии больным с разной степенью выраженности ССГ в условиях поликлинического приема.

Материал и методы

60 пациентов были разделены на три группы в зависимости от выраженности ССГ (табл. 1) и оценки степени тяжести по шкале OSDI. Диагноз установлен на основании результатов комплексного обследования, включавшего биомикроскопию глазной поверхности с использованием витальных красителей (полоски фильтровальной бумаги, импрегнированные флюоресцеином натрия и лиссаминовым зеленым), определение стабильности прероговичной слезной пленки по Норну, индекса слезного мениска, а также слезопродукции по Ширмеру с оценкой степени тяжести ССГ по шкале OSDI на момент начала терапии и спустя два месяца ее применения. В качестве препаратов выбора использовались слезозаместители низкой (Катионорм), средней

и высокой вязкости (Окутиарз®), а также гель (Офтагель®) компании Santen.

Обсуждение

Критерием выбора препарата стала степень выраженности ССГ (табл. 2). При жалобах на сухость глаз постоянно, даже в утренние часы, в том числе у носителей контактных линз, применяли Катионорм, обеспечивающий длительное увлажнение и защиту глазной поверхности. Его также назначали пациентам с признаками дисфункции мейбомиевых желез, факторами риска в анамнезе (табл. 2). Катионорм представляет собой уникальную катионную эмульсию минеральных масел по типу «масло в воде», созданную по запатентованной технологии Novasorb®, равномерно распределяется и длительно удерживается на глазной поверхности, содержит положительно заряженные катионные частицы с масляным ядром, позволяющие электростатически удерживать раствор на отрицательно заряженной глазной поверхности продолжительный период времени. Катионорм восстанавливает все три слоя слезной пленки: стабилизирует внешний липидный слой, восстанавливает среднюю водную составляющую, удерживает слезу на поверхности глаза (уменьшает испарение слезы) и увлажняет ее, воздействуя на внутренний муциновый слой. Препарат оказывает осмокорректирующее и осмопротекторное действие, тем самым за-



Таблица 2. Выбор терапии в зависимости от выраженности ССГ

Выраженность симптомов ССГ	Изменение слоев слезной пленки	Дополнительные факторы	Препарат выбора
Сухость глаз постоянно в течение всего дня, даже в утренние часы	Изменение не только водного, но и липидного слоя	Признаки дисфункции мейбомиевых желез Факторы риска в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> ■ возраст старше 50 лет ■ хронические заболевания глаз (глаукома, заболевания слезных желез, блефарит, аллергический конъюнктивит) ■ длительное ношение контактных линз (более шести месяцев, более пяти дней в неделю и/или более десяти часов в день) ■ гормонозаместительная терапия ■ лучевая терапия ■ системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, синдром Шегрена) 	Катионорм
Сухость глаз эпизодически, как правило ближе к вечеру, после напряженной зрительной работы	Изменение водного слоя	Повышенная зрительная нагрузка (компьютерный синдром) Недлительное ношение контактных линз (менее шести месяцев) В послеоперационном периоде после амбулаторных оперативных вмешательств	Окутиарз®
Сухость глаз эпизодически, обычно ближе к вечеру, после напряженной зрительной работы	Изменение водного слоя	Ограничения по кратности закапывания	Офтагель®

щица клетки поверхности глаза. За счет биоадгезии к поверхности глаза Катионорм уменьшает трение век о поверхность глаза во время моргания. Препарат характеризуется низкой вязкостью (кинематическая вязкость – 1,1 м²/с), схожим с естественной слезой поверхностным натяжением, рН (до 7,5) и гипотоничностью (150–220 мОсм/л). Низкая осмолярность наноэмульсии позволяет компенсировать гиперосмолярное состояние слезы, которое возникает при ССГ за счет изменения качественного и количественного состава слезной пленки. Катионорм легко распределяется по поверхности глаза, не вызывая затуманивания зрения, образует стабильное увлажняющее покрытие на поверхности глаза [4–8]. В силу сходства физическо-химических характеристик с естественной слезой хорошо переносится, не вызывает дискомфорта при

закапывании. К преимуществам Катионорма относится закапывание непосредственно на контактные линзы. Удобный флакон с коротким носиком, отсутствие консерванта и, как следствие, хорошая переносимость пациентами делают препарат удобным в применении. Поскольку ряд пациентов в силу развития симптомов ССГ вынуждены отказываться от ношения контактных линз, наиболее обоснованным считается профилактическое назначение слезозаместительной терапии для предупреждения негативного воздействия контактных линз на ткани глаза [2]. Назначение слезозаместителей с наибольшей вероятностью позволит сохранить нормальный баланс слезообмена, и даже при длительном стаже ношения контактных линз возможны коррекция изменений глазной поверхности и купирование симптомов ССГ. В отличие от других

препаратов сравнения Катионорм (месячный курс) достоверно эффективнее восстанавливает эпителий конъюнктивы (при окрашивании лиссаминовым зеленым). Для пациентов с сохранным липидным слоем на первый план выходит потребность в увлажнении и быстром купировании симптомов ССГ, в том числе после длительной зрительной нагрузки. Восполнение водного компонента слезной жидкости является одним из основных направлений медикаментозной терапии пациентов с ССГ. В качестве базовых средств назначают слезозаместители с гиалуроновой кислотой (ГК). ГК – естественный компонент слезы и тканей глаза, присутствует в роговице человека и влияет на физиологические процессы ее гидратации [9]. Кроме того, субъективные показатели комфорта важны в послеоперационном периоде. После амбулаторных оперативных вмешательств пациентам назначали Окутиарз®. В эту группу вошли также пациенты с жалобами на эпизодическую сухость глаз к вечеру, после напряженной зрительной работы (офисный синдром), в том числе при недлительном использовании контактных линз (менее шести месяцев), для облегчения надевания контактных линз. Окутиарз® – бесконсервантные увлажняющие капли с ГК 0,15% (естественный компонент слезы) сверхвысокой молекулярной массы 3,5–3,7 МДа. Препарат обеспечивает интенсивное и комфортное увлажнение (без склеивания) по сравнению с другими препаратами ГК за счет ее сверхвысокой молекулярной массы, хорошо переносится благодаря отсутствию консерванта, способствует регенерации глазной поверхности, имеет рН 6,8–7,6 (в диапазоне рН слезы в норме). Шестимесячный срок хранения каплей после вскрытия флакона, удобный флакон с коротким носиком, закапывание непосредственно на контактные линзы делают препарат удобным в применении. Отсутствие консервантов в его



составе позволяет избежать дополнительного токсического воздействия на глазную поверхность в послеоперационном периоде.

Вторичный ССГ после кераторефракционных вмешательств включает в себя комплекс проблем, связанных с изменением состава слезной пленки, повреждением глазной поверхности и развитием нейротрофической эпителиопатии. Несмотря на то что эти изменения носят транзиторный характер, у некоторых пациентов эксимерлазерная хирургия может привести к стойким функциональным нарушениям глазной поверхности. Поэтому интенсивное и своевременное назначение офтальмологического раствора Окутиарз® по три-четыре капли в день в течение шести месяцев с первого дня после операции значительно снижает риск развития слезной дисфункции и нейротрофической эпителиопатии в долгосрочном периоде. Пациентам с жалобами на эпизодическую сухость глаз, предпочитавшим однократное закапывание (один раз в сутки), и/или низкой приверженностью лечению назначали Офтагель®. Глазной гель хорошо переносится, характеризуется максимальной среди глазных форм концентрацией карбомера 0,25%, содержанием поливинилового спирта, минимизирующего воздействие консерванта на глазную поверхность, предназначен для пролонгированного увлажнения [10]. Офтагель® обеспечивает длительное, в том числе ночное, увлажнение, удобен в применении (один раз в сутки), увеличивает вязкость слезы, утолщает муциновый и водный слои слезной пленки, образует защитную увлажняющую пленку на поверхности роговицы. Гелевая композиция препарата Офтагель® обеспечивает более длительный эффект по сравнению с капельными формами искусственной слезы.

Таким образом, на первом этапе исследования выбор препарата искусственной слезы осуществлялся исходя из клинической картины и патогенетического типа ССГ. Как известно, эффек-

тивность и продолжительность увлажнения глазной поверхности во многом определяются вязкостью слезозаместителя, которая зависит от вида полимерного соединения, его концентрации в составе препарата, длины полимерной цепи молекулы его основы и т.д. Яркий пример – ГК. Ее вязкость определяется по меньшей мере двумя факторами – концентрацией препарата в водном растворе и молекулярной массой, коррелирующей с длиной цепи молекулы ГК. При этом использование высокомолекулярной и, следовательно, длинноцепочечной ГК приводит к увеличению вязкости растворов по сравнению с аналогичной концентрацией ГК с более низкой молекулярной массой. Сказанное означает, что растворы даже с одинаковой концентрацией ГК могут существенно отличаться друг от друга по вязкости, что также косвенно отражает продолжительность увлажнения ими глазной поверхности. Использование вязкого состава слезозаместителя увеличивает время его пребывания в прероговичной слезной пленке, вследствие чего задерживаются отток по слезоотводящим путям и испарение. Так, ГК, входящая в состав препарата Окутиарз®, со сверхвысокой молекулярной массой в оптимальной концентрации 0,15%, позволяет ему обеспечивать комфортное увлажнение достаточно продолжительное время. Как показывает практика, Окутиарз® можно применять при легкой и среднетяжелой форме ССГ (с эпизодическими жалобами на сухость глаз, возникающими ближе к концу дня), в том числе закапывать непосредственно на контактные линзы. Иным механизмом действия характеризуется Катионорм, который не содержит полимерных соединений и представляет собой катионную эмульсию минеральных масел по типу «масло в воде», стабилизированных сурфактантом и связанных с положительно заряженным «катионным агентом» цеталкония хлоридом. Благодаря

электростатической «биоадгезии» к глазной поверхности и отрицательно заряженным концам молекул муцина Катионорм восстанавливает водянисто-муциновый гель, а благодаря наличию эмульсии липидов – еще и липидный компонент слезной пленки. Таким образом, Катионорм восстанавливает все три слоя слезной пленки и способствует устранению сухости глаз у пациентов с измененным липидным слоем (с устойчивыми жалобами на сухость глаз в течение всего дня, особенно в утренние часы). Важно также, что глазные капли Катионорм не содержат консервантов, могут применяться длительное время, не вызывая привыкания. Препарат совместим со всеми типами контактных линз.

Другим параметром, влияющим на выбор препарата искусственной слезы, является степень выраженности клинических проявлений ксероза глазной поверхности.

Заключение

Вопрос выбора рациональных препаратов искусственной слезы в каждом конкретном случае остается открытым.

Портфель препаратов искусственной слезы японской компании Santen призван удовлетворить потребности пациентов с жалобами на сухость глаз любой этиологии и любой степени выраженности. Устранение симптомов сухости глаз обусловлено прежде всего адекватным выбором препарата для пациентов с конкретной стадией ССГ. Чем более длительный патологический процесс, тем выше вероятность изменений всех слоев слезной пленки (в том числе липидного) и выраженность симптомов. В отсутствие диагностики критерием выбора препарата для устранения сухости глаз может служить выраженность симптомов ССГ.

Результаты комплексного обследования пациента с ССГ с целью установления патогенеза ксеротического процесса, оценки тяжести его клинического течения и характера сопутствующей ксе-

офтальмология



розу патологии роговицы и/или конъюнктивы являются определяющими при выборе рациональной слезозамещающей терапии. Безусловно, дальнейшие исследования с анализом эффективности новых

препаратов позволят уточнить рассмотренный нами алгоритм, с одной стороны, и разработать патогенетически ориентированные составы препаратов искусственной слезы – с другой. ☺

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. Т. 18. № 2. С. 66–69.
3. Rah M.J. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications // Optometry. 2011. Vol. 82. № 1. P. 38–43.
4. Вохмяков А.В. Эволюция слезозаместителей: от солевых растворов к катионной наноэмульсии // Офтальмологические ведомости. 2014. Т. 7. № 1. С. 41–46.
5. Daull P., Lallemand F., Garrigue J.S. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery // J. Pharm. Pharmacol. 2014. Vol. 66. № 4. P. 531–541.
6. Lallemand F., Daull P., Benita S. et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb // J. Drug Deliv. 2012. ID 604204.
7. Lyseng-Williamson K.A. Cationorm (cationic emulsion eye drops) in dry eye disease: a guide to its use // Drugs Ther. Perspectiv. 2016. Vol. 32. № 8. P. 317–322.
8. Quentric Y., Daull P., Gros E. et al. Safety evaluation of cationic emulsions following refractive surgery procedures // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017. Vol. 58. № 8. P. 5297.
9. Muller-Lierheim W., Reiss R., Jacob K. Hyaluronic acid eye drops. What you should know about their rheological properties // Aktuelle Kontaktologie. 2015.
10. Егоров А.Е., Егорова Г.Б. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия Офтагель для коррекции синдрома сухого глаза // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001. Т. 2. № 3. С. 123–124.

Diagnosis and Therapy of Dry Eye Syndrome in Ambulatory Care

I.A. Loskutov, MD, PhD¹, A.V. Korneyeva, PhD²

¹ Science Clinical Center Russian Railways

² LLC 'Tri-Z-MSK'

Contact person: Alina V. Korneyeva, a-bel@mail.ru

The Purpose – to determine the algorithm for selecting artificial tears for tear-replacement therapy for patients with different etiopathogenesis and clinical course of the dry eye syndrome (DES) in ambulatory care.

Material and methods. 60 patients were examined, divided into three groups depending on the severity of DES and based on the assessment of the severity according to the OSDI scale. The diagnosis was accorded to the results of a comprehensive examination, including biomicroscopy of the ocular surface using vital dyes (filter paper strips impregnated with sodium fluorescein and lissamine green), determination of the stability of the corneal tear film according to Norn, the tear meniscus index, as well as Schirmer tear production, evaluated the severity of dry eye syndrome according to the OSDI scale at the time of initiation of therapy and after 2 months of its use. As the drugs of choice, we used tear substitutes of low (Cationorm), medium and high viscosity (Ocutears®), as well as gel (Oftagel®) from Santen.

Results. The choice of artificial tear preparation depends on the pathogenesis of DES, the severity of its clinical course and the presence of concomitant corneal and conjunctival pathology in a particular patient. For patients with severe complaints of dry eyes, manifested even in the morning, the drug of choice is Cationorm, in case if the patient is worried about complaints of dry episodes that occur later in the evening, especially after intense eye strain, ophthalmic solution Ocutears should be preferred, if any complaints of unexpressed dryness and low adherence to treatment (the patient cannot / does not want to drip drops more than 1 time per day), then you can focus on eye gel Oftagel. Each of these drugs has its own characteristics of exposure to the ocular surface. In the absence of diagnosis, the severity of symptoms of DES can be taken as the criteria for choosing an artificial tear preparation.

Conclusion. The artificial tear drug portfolio of the Japanese company Santen is designed to satisfy needs of patients with complaints of dry eyes of different etiology and degree of severity.

Key words: dry eye syndrome, tear-replacement therapy, artificial tears, Cationorm, Ocutears, Oftagel



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

X

М О С К В А

14–16 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2019**

М О С К В А

Manage Pain
International Interdisciplinary
Conference

X Междисциплинарный
международный конгресс
Manage pain



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Синдром сухого глаза в общей врачебной практике

Р.В. Горенков, д.м.н., проф.¹, А.А. Рябцева², Б.В. Агафонов², М.Н. Дадашева², Н.А. Ковальчук¹

Адрес для переписки: Роман Викторович Горенков, rogoorenkov@mail.ru

Для цитирования: Горенков Р.В., Рябцева А.А., Агафонов Б.В. и др. Синдром сухого глаза в общей врачебной практике // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-30-36

В статье рассматриваются проблемы синдрома сухого глаза с позиции врача общей практики. Обозначены мероприятия, которые могут быть выполнены врачом общей практики на этапе диагностики, профилактики и лечения синдрома сухого глаза. Перечислены также случаи, когда пациента необходимо направить к офтальмологу.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, слезная жидкость, слезозаменители

Актуальность проблемы

Синдром сухого глаза (ССГ) – одно из самых часто встречающихся хронических заболеваний глаз. По данным ряда авторов, распространенность данной патологии среди взрослого населения варьируется от 18 до 67% [1–5]. Значительные колебания распространенности заболевания связаны с рядом факторов: методикой подхода к диагностике ССГ, выбором для исследования различных возрастных групп, расовой принадлежностью и особенностями климата в регионах проживания изучаемых популяций. У лиц старше 50 лет частота встречаемости ССГ на приеме у офтальмолога может достигать 67% [2, 6]. ССГ

наблюдается у большинства пациентов, которые носят контактные линзы. Часто именно из-за развития ССГ пациенты вынуждены отказываться от ношения контактных линз [7].

В настоящее время ССГ регистрируется у детей и подростков. Случаи развития ССГ в этих возрастных категориях обусловлены в основном длительным использованием различных гаджетов, в частности смартфонов, айфонов, компьютеров [8].

Как правило, пациент обращается к офтальмологу уже на стадии осложненных форм заболевания. В то же время ССГ нередко выявляет и врач общей практики. Он может курировать данное заболевание на первом этапе в отсут-

ствии вторичных осложнений. Это, с одной стороны, повышает доступность медицинской помощи для данной категории пациентов, позволяет организовать наблюдение за ними с целью профилактики осложнений, с другой – уменьшает нагрузку на офтальмологов, дефицит которых в первичном звене здравоохранения ощущается крайне остро.

Определение

Согласно последнему принятому определению (DEWSII 2017 г.), ССГ представляет собой многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нарушение стабильности, гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения [9].

Повреждения глазной поверхности различны – от незначительных (синдром красного глаза) до язв роговицы и потери глазного яблока.



Этиология

Долгое время основной причиной развития ССГ считалось наличие системных заболеваний (аутоиммунные заболевания, болезни обмена веществ, гормональные расстройства и др.), приводящих к нарушению продукции водного компонента слезной пленки.

В настоящее время к факторам риска развития ССГ относят внешние (климатические и экологические условия, профессиональные вредности) и внутренние (различные функциональные, патологические состояния (заболевания) организма, а также собственные заболевания глаз, включая заболевания слезных желез, мейбомиевых желез).

Известными факторами риска развития ССГ считаются зрелый возраст, женский пол, низкий уровень андрогенов, курение, воздействие погодных условий (жара, холод, низкая влажность), работа с видеотерминалами и мониторами, рефракционные операции, ношение контактных линз, применение ряда препаратов (антидепрессантов, бета-блокаторов и др.), системные заболевания (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, сахарный диабет и т.д.) [10]. Факторы риска развития ССГ представлены в табл. 1.

Патогенез

Исходя из приведенного определения ССГ, в основе патогенеза данного заболевания лежит нарушение стабильности слезной пленки. В структуре слезной пленки выделяют три слоя: липидный, водный и муциновый (рис. 1).

Наружный липидный слой является производным секрета мейбомиевых желез век и препятствует испарению жидкости с поверхности роговицы и конъюнктивы.

Центральный водный слой секретируется слезными железами и составляет наибольшую часть слезной пленки.

Внутренний муциновый слой секретируется бокаловидными клетками конъюнктивы. Основная их функция заключается в обеспечении и поддержании гидрофиль-

Таблица 1. Факторы риска развития синдрома сухого глаза (установленные и предполагаемые)

Группа факторов риска	Фактор риска
Демографические	Пожилой возраст Женский пол Азиатское происхождение
Климатические	Низкая влажность Высокая ветреность Морозная погода Воздействие ультрафиолетового облучения Проживание в высокогорных районах
Микроклимат помещений	Зимний отопительный сезон Кондиционирование воздуха Теплоventиляция Полимерные покрытия помещений
Профессиональные	Работа, связанная: <ul style="list-style-type: none"> ■ с напряжением зрительного аппарата (вождение автомобиля, сборка часов, микросхем, длительное чтение и др.) ■ пребыванием за компьютером и монитором (видеодисплейные терминалы) более трех часов ■ пылью (шахтеры, проходчики, шлифовщики) ■ воздействием раздражающих химических веществ (химическое производство, нефтеперерабатывающие заводы) Работа в термических цехах Электросварочные работы Сельскохозяйственные работы Пожарная служба
Экологические	Загрязнение атмосферы в крупных городах выхлопными газами Загрязнение атмосферы продуктами горения
Поведенческие	Курение Употребление алкоголя Особенности питания (диета с низким содержанием омега-3 жирных кислот, витамина А)
Заболевания и состояния организма	Заболевание соединительной ткани Аутоиммунные заболевания (синдром Шегрена) Недостаток витамина А Гепатит С Андрогенная недостаточность (мужской климакс) Сахарный диабет Подагра Заболевания щитовидной железы ВИЧ-инфекция Саркоидоз Дисфункция яичников Менопауза Юношеские угри Неврологические заболевания, приводящие к редкому морганию Аномалии строения глаз и травмы глаз Ношение контактных линз Лазерные рефракционные вмешательства Беременность Обезвоживание
Использование лекарственных препаратов	Диуретики Бета-блокаторы Антиаллергические препараты Системная химиотерапия при онкологических заболеваниях Антидепрессанты Оральные контрацептивы Инъекции ботулотоксина

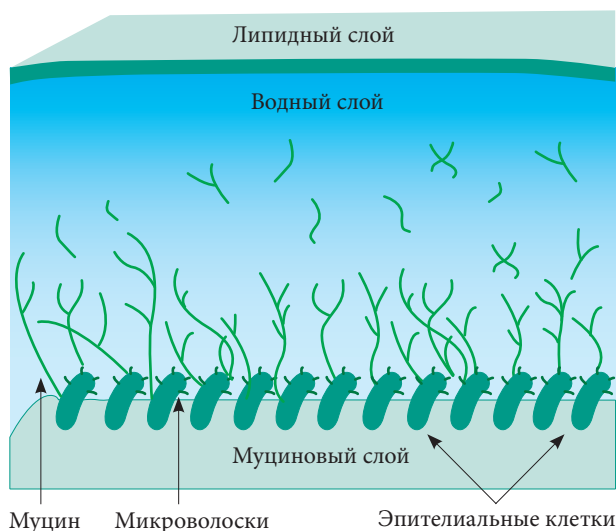


Рис. 1. Структура слезной пленки

ных свойств эпителия роговицы, позволяющих удерживать слезную пленку.

Слезная пленка выполняет следующие функции [11]:

- защитную (препятствует дегидратации, обеспечивает антимикробную защиту, в том числе участвует в иммунном ответе);
- механическую (облегчает скольжение век по поверхности глаза, удаляет инородные частицы, слущенные клетки эпителия);
- метаболическую (увлажняет и питает роговицу и конъюнктиву);
- оптическую (участвует в преломлении света, тем самым обеспечивая прозрачность роговицы и ясность зрения).

Нарушение стабильности слезной пленки может быть обусловлено нарушением продукции или качественного состава слезы, в том числе муцинов и липидов, и увеличением скорости испарения слезной жидкости.

Определенную роль в нарушении формирования слезной пленки играют мейбомиевы железы, которые активно участвуют в образовании ее липидного слоя. Заболевания различных органов и систем, напряжение зрительного аппарата способны снижать качество секрета мейбомиевых желез или приводить к обструкции их выводных протоков. Дисфункция считается ведущей причиной развития ССГ [12].

Нарушение стабильности слезной пленки влечет за собой каскад патологических изменений (рис. 2) [13]. Слезная пленка утрачивает свои защитные, метаболические и другие функции, становится гиперосмолярной. Как следствие – воспалительные реакции в тканях глаза, поражение периферических нервов, в том числе механо- и терморецепторов. Это в свою очередь обуславливает развитие клинических симптомов: сухость, боль в глазу, поражение поверхности глаза. На фоне воспалительных реакций изменяется состав слезной жидкости, и порочный круг замыкается [13].

Клинические проявления

Клинические симптомы ССГ подразделяют на объективные и субъективные.

К субъективным симптомам относят жжение, сухость глаз, ощущение песка или инородного тела за веками, слипание краев век по утрам, зуд в глазах, боль или дискомфорт в глазах, светобоязнь, слезотечение, к объективным – гиперемия конъюнктивы, слизистые выделения в виде нитей, нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, наличие параллельной краю века складки бульбарной конъюнктивы, блефарит, а также осложнения ССГ (эрозия роговицы, точечный кератит).

ССГ подтверждается данными дополнительных исследований (прокрашивание витальными красителями, биохимические исследования – наличие воспалительных маркеров конъюнктивы) [14].

По наличию осложнений и тяжести заболевания выделяют легкую, среднюю, тяжелую и особо тяжелую степень ССГ. Каждая стадия характеризуется определенными субъективными признаками ксеротических изменений поверхности глаза [6, 14].

В компетенции врача общей практики – наблюдение за пациентами с легкой степенью тяжести ССГ в отсутствие каких-либо осложнений, проведение своевременной диагностики, направление к офтальмологу пациентов с тяжелыми формами или осложнениями.

Помимо субъективных и объективных проявлений ССГ снижает качество жизни пациентов. Возникают проблемы при чтении, вождении автомобиля, просмотре телевизора, выполнении работы, требующей напряжения зрения. Нельзя не отметить, что длительное течение ССГ способствует возникновению психоэмоциональных нарушений, депрессии [15].

Диагностическое обследование

Обследование пациента начинается со сбора анамнеза, установления факторов риска развития ССГ, выявления состояний и заболеваний, способных привести к вторичному ССГ, признаков (субъективных и объективных) роговично-конъюнктивального ксероза.

При установлении диагноза используют ряд опросников. Наибольшей популярностью пользуется опросник «Индекс поражения поверхности глаза» (Ocular Surface Disease Index, OSDI).

В рекомендациях Международной рабочей группы по синдрому сухого глаза 2007 г. золотым стандартом функциональной диагностики ксероза эпителия глазной поверхности признавались оценка стабильности прероговичной слезной пленки по Норну, исследование суммарной слезопродукции по Ширмеру и осмометрия слезной пленки.

В 2017 г. эксперты пересмотрели рекомендации, изъяв из первичной диагностики тест Ширмера.

На сегодняшний день ключевыми методами диагностики ССГ признаны [16]:

- оценка стабильности прероговичной слезной пленки;
- исследование осмолярности слезной пленки (содержание солей в слезной жидкости);
- определение выраженности ксеротических изменений глазной поверхности.

На практике чаще применяются тесты окрашивания флуоресцеином. Каплю красителя закапывают в глаз и просят пациента поморгать, чтобы краситель равномерно распределился. Затем на щелевой лампе с помощью кобальтового светофильтра оценивается состояние



роговицы и конъюнктивы. Поврежденные участки эпителия (эрозии) роговицы окрашиваются в желто-зеленоватый цвет. Патологическим считается диффузное или точечное окрашивание при количестве таких точек более десяти. При ССГ эти эрозии сначала локализуются в области нижней трети роговицы, затем распространяются на всю ее площадь и конъюнктиву (рис. 3).

Для оценки стабильности слезной пленки проводят тест времени ее разрыва. Одна капля 0,5%-ного раствора флуоресцеина закапывается в конъюнктивальный свод каждого глаза. Пациент зажмуривается для отведения избытка красителя. Через две минуты после введения красителя пациент моргает, затем удерживает глаза открытыми. Время разрыва слезной пленки – это появление сухого пятна на роговице в отсутствие моргания. Время разрыва слезной пленки, превышающее интервал между морганием, но менее десяти секунд свидетельствует о нестабильности слезной пленки. Нестабильность слезной пленки способствует локальному высыханию и гиперосмолярности глазной поверхности, повреждению поверхностного эпителия, нарушению гликокаликса и муцина бокаловидных клеток.

Профилактика

Профилактика проводится с учетом выявленных факторов риска развития ССГ.

В отношении окружающей среды для уменьшения испаряемости слезы рекомендуются активное увлажнение помещений (особенно в условиях сухого климата), избегание воздействия отягощающих факторов (сигаретный дым, сухой теплый воздух, кондиционирование воздуха).

На производстве необходимо соблюдать гигиенические нормы, использовать средства защиты органов зрения.

Важная составляющая профилактики ССГ – использование слезозаменителей. Данные препараты подбираются индивидуально, в зависимости от состояния зрительного аппарата, сопутствующих заболеваний и отягощающих факторов.



Рис. 2. Патогенез развития синдрома сухого глаза: теория «порочного круга»

Отдельное место в профилактике занимает компьютерный зрительный синдром. Его профилактика и лечение заключаются в организации рабочего места оператора (пользователя), корректировке рабочих дистанций и размера шрифта, упорядочении рабочего процесса (чередование работы и отдыха), тщательной проведенной коррекции аметропий и астигматизма, рациональном использовании увлажняющих капель или препаратов искусственной слезы, желательного бесконсервантных, для уменьшения симптомов сухости [17].

Лечение

Объем лечебных мероприятий при ССГ зависит от этиологии, тяжести заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

В таблице 2 представлена ступенчатая схема лечебных мероприятий при ССГ в зависимости от тяжести заболевания.

Врач общей практики вправе назначить лекарственные препараты и самостоятельно вести пациента на первой ступени в отсутствие

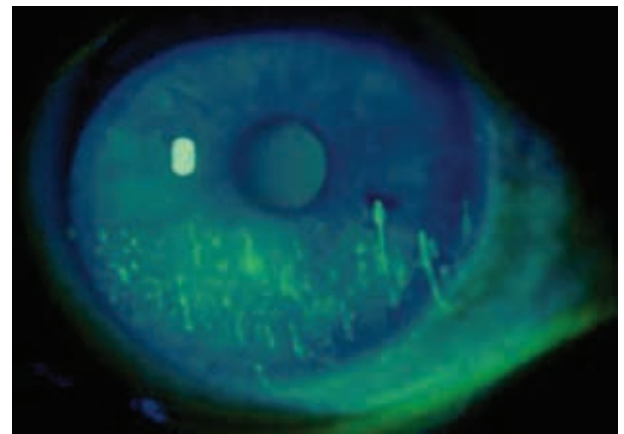


Рис. 3. Окрашивание флуоресцеином патологических дефектов роговицы при ССГ

осложнений, при легкой форме проявления заболевания и относительно благоприятном прогнозе (заболевание в большей степени связано с внешними причинами или возрастными изменениями). Первая ступень включает все профилактические мероприятия и назначение лекарственных препаратов – слезозаменителей. При легких клинических формах ССГ используются препараты низ-



Таблица 2. Ступенчатая схема лечебных мероприятий при синдроме сухого глаза в зависимости от тяжести заболевания

Степень	Мероприятия
1-я: осложнения отсутствуют. Легкие формы заболевания	Профилактические мероприятия по устранению причины заболевания: исключение системных препаратов, способствующих развитию ССГ, устранение неблагоприятных факторов окружающей среды (увлажнение воздуха), правильная организация рабочего места при работе с видеодисплейными терминалами, диета, обогащенная витамином А, адекватный водный режим и др. Слезозаменители: препараты искусственной слезы, гели/мази Лечение патологии век, массаж век
2-я: средняя форма тяжести заболевания	Местные противовоспалительные лекарственные препараты Антибиотики (при мейбوميите, розацеа) Окклюдеры (временные) слезных точек для прекращения оттока слезы Противоаллергические глазные капли (по показаниям) Стимуляторы секреции Очки с увлажняющей камерой
3-я: тяжелая форма заболевания	Контактные линзы Хирургическое лечение, направленное на ограничение оттока или испаряемости слезы (постоянная окклюзия слезных точек)
4-я: особо тяжелая форма заболевания	Системные противовоспалительные средства Хирургическое лечение, направленное на ограничение оттока или испаряемости слезы, увеличение притока жидкости в конъюнктивальную полость (пластика век, тарзорafia, трансплантация слизистых мембран, слюнной железы, амниотической мембраны) Хирургическое лечение, направленное на устранение осложнений ССГ (ксеротическая язва, перфорация роговицы, нитчатый конъюнктивит)

кой вязкости, при среднетяжелых и тяжелых – гелевые формы. При крайне тяжелом ксерозе показаны препараты низкой вязкости без консерванта [6].

Компоненты слезозаменителей и область их воздействия представлены в табл. 3.

Первыми предложенными препаратами для коррекции ССГ были солевые растворы. Их очевидный недостаток – узкая область воздействия (водный слой слезной пленки) и очень короткое время контакта с поверхностью глаза. Синтетические и естественные полимеры воздействуют, главным образом замещая водный слой слезной пленки.

Препараты гиалуроновой кислоты, относящиеся к третьему поколению слезозаменителей, появились на мировых фармацевтических рынках в 2000-х гг.

Гиалуроновая кислота характеризуется хорошими увлажняющими свойствами. За счет мукоадгезивных свойств гиалуроновой кислоты препараты на ее основе отличаются продолжительным периодом контакта с поверхностью глаза. Кроме того, гиалуроновая кислота обладает противовоспалительными и регенерирующими свойствами, ускоряет миграцию и адгезию

эпителиальных клеток в область повреждения.

Полагают, что выраженные увлажняющие свойства глазных капель зависят от вязкости препарата. Чем выше вязкость, тем больше длительность контакта препарата с поверхностью глаза, увлажнение и стабильность слезной пленки. В то же время имеют место более медленное распределение препарата по поверхности глаза и затрудненное моргание. Понятно, что, чем выше концентрация препарата, тем больше ее вязкость. Вместе с тем высокие концентрации гиалуроновой кислоты в виде гелей хуже переносятся пациентами, а также могут вызывать дискомфорт при моргании и раздражение.

При легких клинических формах ССГ используют препараты низкой вязкости в виде растворов. Оптимальная концентрация действующего вещества при этом варьируется от 0,1 до 0,3%.

По мнению ряда авторов, защитные свойства препарата (связывание, удержание влаги, регенерация) в большей степени характеризует не вязкость препарата (тем более его концентрация), а производство вязкости, концентрации и молекулярной массы.

В таблице 4 представлены известные торговые наименования препаратов на основе гиалуроновой кислоты, их концентрация, молекулярная масса и вязкость.

Как видно из табл. 4, препарат Окутиарз имеет наибольшую молекулярную массу, что обеспечивает ему высокую вязкость при невысокой концентрации, и самое высокое значение произведения вязкости, концентрации и молекулярной массы. Благодаря этим свойствам препарат увлажняет и защищает роговицу и конъюнктиву [18, 19].

Другим важным свойством препаратов гиалуроновой кислоты является наличие консервантов, обеспечивающих сохранность основного действующего вещества. В то же время консерванты способны вызвать ряд осложнений. При тяжелых осложненных формах ССГ использование глазных капель с консервантами нецелесообразно или противопоказано.

Окутиарз не содержит консервантов. Многодозовый флакон оснащен устройством, обеспечивающим стерильность содержимого и отсутствие соприкосновения с кислородом. В то же время специальное дозирующее устройство гарантирует использование



препарата длительное время – до двух лет в закрытой упаковке и до шести месяцев после вскрытия упаковки. Отметим, что глазные капли даже с консервантом не рекомендуется использовать в течение двух недель после вскрытия упаковки.

Режим дозирования Окутиарза – по одной капле от одного до четырех раз в день или по мере необходимости.

Окутиарз может быть показан лицам с недостаточностью водного слоя слезной пленки (например, с эпизодическими жалобами на сухость глаз, возникающими ближе к концу дня) или носителям контактных линз с небольшим стажем ношения, в случаях, когда липидный слой еще не изменен [20].

Некоторые из препаратов искусственной слезы содержат активные ингредиенты:

- ✓ природные мукополисахариды, декспантенол, поливиниловый спирт или витамины для стимуляции метаболических процессов в структурах глазной поверхности;
- ✓ глицерол, левокарнитин и эритритол – для осмопротекции эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы;
- ✓ трегалозу – для их устойчивости к дегидратации;
- ✓ поливинилпирролидон – для стимуляции выработки эндогенного интерферона и др.

Например, в состав препарата Стиллавит входят два мукополисахарида (натриевая соль гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфат натрия) в сочетании со стимулятором регенерации декспантенолом. Показанием к назначению препаратов, содержащих указанные вещества, служит наличие сопутствующих ССГ патологических изменений роговицы и конъюнктивы [16].

Следует отметить, что не все препараты гиалуроновой кислоты способны восстанавливать липидный слой. Препарат Катионорм, разработанный на основе инновационных технологий Novasorb, характеризуется

Таблица 3. Компоненты слезозаменителей и область воздействия

Группа	Компоненты	Область воздействия
Физиологический раствор	0,9%-ный раствор $H_2O + NaCl$	Водный слой
Искусственные полимеры	Поливиниловый спирт, повидон, карбомеры, гидроксипропил-гуар	Главным образом водный слой
Естественные полимеры	Производные метилцеллюлозы	Главным образом водный слой
Гиалуроновая кислота	Мукополисахариды	Водный и муциновый слой
Липидные анионные эмульсии	Фосфолипиды и триглицериды	Липидный и водный слой
Катионные эмульсии	Триглицериды среднецепочечные (минеральные масла)	Все три слоя слезной пленки

Таблица 4. Характеристика препаратов гиалуроновой кислоты в зависимости от их концентрации, молекулярной массы, вязкости

Препарат	Концентрация гиалуроновой кислоты, %	Молекулярная масса (Да) $\times 10^6$	Вязкость, мм ² /с	Произведение концентрации, молекулярной массы и вязкости $\times 10^6$
Хилабак	0,15	0,40	2,6	0,16
GenTeal™ HA	0,10	1,90	5,4	1,03
Нya-Ophtal System	0,24	0,75	11	1,98
Hylo-Vision Gel Multi	0,30	0,80	44	10,56
Хиломакс-комод	0,20	2,10	50	21,00
Окутиарз	0,15	3,50	~64	~33,60

улучшенными биоадгезивными свойствами. Принцип такой технологии основан на электростатическом взаимодействии (притяжении) между положительно заряженными масляными наночастицами эмульсии лекарственного препарата Катионорм и отрицательно заряженной поверхностью глаза (гидролизованных муцинов). Это единственный в своем роде слезозаменитель, который одновременно воздействует на три ключевых звена порочного круга ССГ (недостаточность липидного слоя, гиперосмолярность, повреждение эпителия), эффективно устраняя клинические симптомы заболевания.

Катионорм имеет доказанное преимущество перед полимерными слезозаменителями и препаратами гиалуроновой кислоты и/или обеспечивает более быстрый клинический эффект [20–22]. Основным показанием к его назначению является коррекция

дисфункции мейбомиевых желез при легких и умеренных формах ССГ [20].

Режим дозирования препарата Катионорм – по одной капле от одного до четырех раз в день или по мере необходимости. Многодозовый флакон с препаратом Катионорм оснащен устройством, обеспечивающим стерильность содержимого и отсутствие соприкосновения с кислородом.

Заключение

Основная задача врача общей практики – своевременная диагностика ССГ на ранних этапах, до развития осложнений, а также выявление причины заболевания. Врач общей практики курирует пациентов с легкими формами ССГ. Он вправе самостоятельно назначать слезозаменители и проводить профилактические мероприятия. При установлении диагноза ССГ (или его высокой вероятности) врач общей практики направляет пациента к офтальмологу. 📍



Литература

1. Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В. Роль возрастных, профессиональных, экологических факторов в развитии патологии слезного аппарата глаза, в частности, синдрома «сухого глаза» // Вятский медицинский вестник. 2016. № 1 (49). С. 46–52.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный кератит. СПб., 2003.
3. Захлевная Г.Н. Синдром сухого глаза в практике семейного врача // Российский семейный врач. 2014. Т. 22. № 1. С. 50–53.
4. Янченко С.В., Еременко А.И., Бондаренко О.В. и др. Популяционное исследование уровня заболеваемости синдромом «сухого глаза» среди жителей Краснодарского края // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15. № 3. С. 137–139.
5. Smith J.A., Albenz J., Begley et al. The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international Dry Eye Work Shop // Ocular Surface. 2007. Vol. 5. № 2. P. 93–107.
6. Егоров В.А. Особенности терапии синдрома сухого глаза // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. Т. 18. № 3. С. 146–149.
7. Papas E.B., Ciolino J.B., Jacobs D. et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the management and therapy subcommittee // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. Vol. 54. № 11. P. 183–203.
8. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» у людей молодого возраста: нерешенная проблема современности // Современная оптометрия. 2007. Т. 2. № 2. С. 38–43.
9. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. et al. TFOS DEWS II definition and classification report // Ocul. Surf. 2017. Vol. 15. № 3. P. 276–283.
10. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) // Ocul. Surf. 2007. Vol. 5. № 2. P. 75–92.
11. Джонсон Б., Полл Б., Скейлз Ч. Современный научный взгляд на физиологию слезной пленки // Вестник оптометрии. 2016. № 5. С. 34–38.
12. Nichols K.K., Foulks C.N., Bron A.G. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. Vol. 52. № 4. P. 1922–1929.
13. Baudouin Ch., Aragona P., Setten G. et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98. № 9. P. 1168–1176.
14. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
15. Begley C.G., Chalmers R.L., Abetz L. et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. Vol. 44. № 11. P. 4753–4761.
16. Все о глазной поверхности // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 28. С. 18–26 // umedp.ru/articles/
17. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Рыбакова Е.Г., Оганезова Ж.Г. Вторичный синдром «сухого глаза»: современный взгляд на проблему // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. Т. 17. № 2. С. 106–110.
18. Pfister E., Rose O. Tear substitution; aids to decision-making for the therapy of dry eye // DAZ. 2014. Vol. 3. ID50.
19. Bothner H., Wik O. Rheology of hyaluronate // Acta Otolaryngol. 1987. Vol. 104. № 442. P. 25–30.
20. Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. Т. 18. № 2. С. 66–69.
21. Lallemand F., Daull P., Benita S. et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb // J. Drug Deliv. 2012.
22. Amrane M., Buggage R., Ismail D. et al. Efficacy of Cationorm® preservative free cationic emulsion versus Refresh® in dry eye disease (DED) patients with/without meibomian gland dysfunction (MGD). 1st Conference on the tear film and ocular surface in Asia. 2012. Program and abstract book. Poster. P. 16.

Dry Eye Syndrome in General Medical Practice

R.V. Gorenkov, MD, PhD, Prof.¹, A.A. Ryabtseva², B.V. Agafonov², M.N. Dadasheva², N.A. Kovalchuk¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Roman V. Gorenkov, rogorenkov@mail.ru

The article deals with the problems of dry eye syndrome from the position of a general practitioner. Presents activities that can be performed independently by a general practitioner at the stage of diagnosis, prevention and treatment of dry eye syndrome, as well as in what cases it is necessary to refer a patient to an ophthalmologist.

Key words: dry eye syndrome, tear fluid, tear substitutes

3–4 октября 2019 года

IX Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

2019

Здание правительства Москвы

www.mosderma.ru

Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- Национальный альянс дерматологов и косметологов
- Кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ
- Некоммерческое партнерство «Междисциплинарный медицинский альянс» (МДМА)

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, Обручева, 30/1, стр.2
телефоны +7 (495) 419-08-68,
+7 (495) 722-64-20
info@kstinterforum.ru
www.kstinterforum.ru
Официальный сайт форума –
<http://www.mosderma.ru/>



Основные направления

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилям «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи
- Аллергология и иммунология
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- Клиническая и лабораторная микология
- Детская дерматология
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации
- Дерматоонкология
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии



Диагностика, лечение и тактика ведения пациентов при первичной открытоугольной глаукоме

О.А. Киселева, д.м.н., А.М. Бессмертный, д.м.н., О.М. Филиппова, к.м.н.,
Л.В. Якубова, к.м.н., О.М. Калинина, к.м.н.

Адрес для переписки: Александр Маркович Бессмертный, bessmeram@gmail.com

Для цитирования: Киселева О.А., Бессмертный А.М., Филиппова О.М. и др. Диагностика, лечение и тактика ведения пациентов при первичной открытоугольной глаукоме // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 38–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-38-52

В статье представлены классификация и диагностика первичной открытоугольной глаукомы, схема оптимальной гипотензивной терапии и индивидуальный алгоритм динамического наблюдения.

Ключевые слова: *первичная открытоугольная глаукома, гипотензивная терапия, динамическое наблюдение*

Согласно прогнозам, число больных глаукомой в мире к 2020 г. увеличится до 76 млн, к 2040 г. – до 111,8 млн человек [1]. В 2011 г. распространенность глаукомы в России варьировалась от 83 до 103 на 10 тыс. взрослого населения. Более чем у 100 тыс. человек ежегодно офтальмологи выявляют данное заболевание впервые [2]. По данным за 2016 г., в структуре инвалидности в России глаукома занимала лидирующие позиции (27%) [3].

Актуализация ранней диагностики глаукомы обусловлена высокой вероятностью сохранения зрительных функций при своевременном и адекватном лечении, надлежащей тактике ведения больного.

Диагностика

Глаукома – группа хронических заболеваний глаз, характеризующихся периодическим или постоянным увеличением внутриглазного давления (ВГД) выше толерантного для зрительного нерва уровня, развитием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и соответствующими необратимыми изменениями зрительного нерва и поля зрения.

Глаукома сопровождается триадой признаков:

- периодическим или постоянным увеличением ВГД выше толерантного уровня;
- атрофией зрительного нерва (с экскавацией);
- характерным изменением поля зрения.

Классификация

По происхождению выделяют:

- ✓ первичную глаукому, при которой патологические процессы возникают в углу передней камеры (УПК), дренажной системе глаза и диске зрительного нерва (ДЗН) и представляют собой последовательные патогенетические этапы развития глаукомы;
- ✓ вторичную глаукому – побочное и необязательное следствие ряда других болезней. Причиной могут быть как интра-, так и экстраокулярные нарушения.



Формы и разновидности первичной глаукомы

Форма	Разновидность	Место основной части сопротивления оттоку
Открытоугольная	Первичная С нормальным ВГД	Трабекулярная зона Интрасклеральная зона (включая коллапс шлеммова канала)
	Псевдоэксфолиативная Пигментная	
Закрытоугольная	Со зрачковым блоком Ползучая С плоской радужкой С витреохрусталиковым блоком (злокачественная)	Претрабекулярная зона
Смешанная		Комбинированное поражение

Классификационная схема уровня внутриглазного давления при глаукоме

Уровень ВГД	ВГД тонометрическое, Pt	ВГД истинное, P ₀
Нормальный (А)	≤ 25 мм рт. ст.	≤ 21 мм рт. ст.
Умеренно повышенный (В)	25 < Pt ≤ 32 мм рт. ст.	21 < P ₀ ≤ 28 мм рт. ст.
Высокий (С)	> 32 мм рт. ст.	> 28 мм рт. ст.

Течение глаукомы

Течение	Клиническая характеристика
Стабилизированная глаукома	Отсутствие отрицательной динамики в состоянии ДЗН и поля зрения при продолжительном наблюдении за больным (не менее шести месяцев)
Нестабилизированная глаукома	При повторных исследованиях регистрируют отрицательную динамику структурных (диск зрительного нерва, нервные волокна сетчатки) и функциональных (поле зрения) показателей. Несоответствие уровня ВГД «целевому давлению»

Классификационная схема стадий глаукомы по А.П. Нестерову – А.Я. Бунину (1973)

Стадия	Признаки	
	поле зрения	ДЗН
I – начальная	Границы поля зрения нормальные, но есть небольшие изменения (скотомы) в парацентральных отделах	Экскавация ДЗН расширена, но не доходит до его края
II – развитая	Выраженные изменения поля зрения в парацентральном отделе в сочетании с его сужением более чем на 10° в верхне- и/или нижненосовом сегменте	Экскавация ДЗН расширена, в некоторых отделах может доходить до его края, носит краевой характер
III – далеко зашедшая	Граница поля зрения концентрически сужена и в одном или более сегментах находится менее чем в 15° от точки фиксации	Краевая субтотальная экскавация ДЗН расширена, доходит до его края
IV – терминальная	Полная потеря остроты и поля зрения или сохранение светоощущения с неправильной проекцией. Иногда сохраняются небольшой островок поля зрения в височном секторе	Экскавация тотальная

Факторы риска, вызывающие повышение ВГД

Фактор	Особенности
Возраст	Возрастная группа старше 40 лет. Наиболее частое начало заболевания между 40 и 50 годами жизни. Число лиц с ВГД выше 21 мм рт. ст. достоверно увеличивается с возрастом
Наследственность	Генетическая предрасположенность
Пол	Женщины чаще страдают закрытоугольной глаукомой. У женщин ДЗН более чувствителен к повышению ВГД. У мужчин чаще выявляется пигментная глаукома
Расовая принадлежность	У лиц негроидной расы чаще встречается глаукома, и они имеют более высокое ВГД. Псевдоэксфолиативная глаукома чаще встречается у европейцев, пигментная – у светлокожих, закрытоугольная – у азиатов
Рефракция	При гиперметропии существует риск развития закрытоугольной глаукомы. При миопии чаще наблюдаются пигментная глаукома и оптическая нейропатия
Местные	Наличие псевдоэксфолиаций или выраженной пигментации УПК

Офтальмология

**Факторы риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии**

Факторы	Особенности
Внутриглазное давление	Повышение ВГД Лабильность ВГД У 80% людей с повышенным ВГД не развивается ГОН. У 30% больных глаукомой не повышается ВГД
Возраст	Прогрессирующая потеря нервных волокон Большая чувствительность нервных волокон к повышению ВГД
Раса и пол	У японцев больший процент глаукомы с нормальным давлением У женщин ГНД встречается чаще (наличие вазоспастического синдрома (?))
Рефракция	При миопии ДЗН более чувствителен к повышению ВГД При миопии особенности ДЗН и поля зрения «маскируют» глаукоматозные изменения
Сосудистые нарушения	Артериальная гипертония Артериальная гипотония Склонность к ортостатическим коллапсам Ночная гипотония Вазоспастический синдром
Местные	Тонкая роговица

Комплекс диагностических исследований

Стандартные исследования для врачей поликлинического звена	Расширенные исследования для стационаров, глаукомных кабинетов и центров (дополнительно к стандартным исследованиям)
Суточная тонометрия Биомикроскопия Гониоскопия Офтальмоскопия Периметрия	Тонография Пахиметрия Ультразвуковые исследования Гейдельбергская ретиномография, лазерная поляриметрия, оптическая когерентная томография Компьютерная периметрия Фундус-фотографирование Электрофизиологические методы исследования

Принципы исследования уровня ВГД и гидродинамики глаза

При анализе данных тонометрии учитывают абсолютные показатели ВГД, суточные колебания и разницу офтальмотонуса между глазами, фиксируют также время измерения ВГД:

- ✓ P_t – показатели тонометрии при измерении ВГД контактным тонометром Маклакова, чаще грузом массой 10 г;
- ✓ P_0 – истинное ВГД – показатели тонометрии при измерении ВГД большинством современных методов (тонометрия по Гольдману, пневмотонометрия и т.д.).

Схемы тонометрии

Существует несколько видов тонометрии:

- двухчасовая;
- суточная;
- циркадианная.

Обратите внимание: при любой схеме следует фиксировать метод и время измерения ВГД.

Зоны уровня ВГД в здоровой популяции

Низкая норма 15–18 мм рт. ст. встречается в 21,3% случаев, средняя – 19–22 мм рт. ст. – в 72,2%, высокая ≥ 23 мм рт. ст. – в 6,5% случаев.

Толерантный уровень ВГД – уровень офтальмотонуса, не оказывающий повреждающего действия на внутренние структуры глазного яблока.

«Давление цели» (целевое давление) определяется эмпирически с учетом всех факторов риска, имеющих у конкретного больного, и так же, как толерантный уровень офтальмотонуса, не должен оказывать повреждающего действия на глазное яблоко. «Давление цели» всегда ниже толерантного. Важно учитывать и показатели перфузионного давления глаза. Для адекватного глазного кровотока разница диастолического артериального давления и ВГД должна составлять не менее 50 мм рт. ст.



Факторы, влияющие на «давление цели»

Артериальное давление в плечевой артерии	Чем ниже артериальное давление, тем ниже «давление цели»
Стадия глаукомы	Чем глубже стадия заболевания, тем ниже «давление цели»
Переднезадний размер глазного яблока	Чем больше размер глаза, тем ниже «давление цели»
Центральная толщина роговицы	Чем меньше толщина роговицы, тем ниже «давление цели»

Оптимальные характеристики верхней границы ВГД на фоне местной гипотензивной терапии при глаукоме

Стадия глаукомы	Pt, мм рт. ст.	P ₀ , мм рт. ст.
Начальная	22–24	18–20
Развитая	19–21	15–17
Далеко зашедшая	16–18	10–14

Влияние центральной толщины роговицы на ВГД

Исследование толщины роговицы позволяет более точно интерпретировать данные тонометрии глаза. В здоровых глазах толщина роговицы варьируется в широких пределах, чаще 521–560 мкм, среднее значение – 555 мкм. Данные тонометрии в глазах с роговицей, имеющей толщину в центре более 580 мкм, нуждаются в коррекции в сторону понижения (реальное ВГД ниже полученного результата). ТонOMETрический уровень ВГД (Pt) 26–28 мм рт. ст. на таких глазах во многих случаях может расцениваться как нормальный.

Пациенты с центральной толщиной роговицы менее 520 мкм нуждаются в коррекции тонометрических показателей в сторону повышения (реальное ВГД выше полученного результата, это можно отнести и к пациентам с миопией выше 6 дптр).

Биомикроскопия в диагностике глаукомы

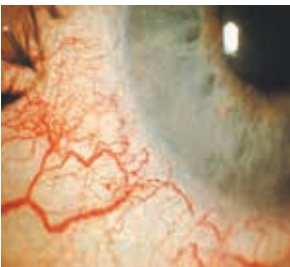


Рис. 1. При развитой и далеко зашедшей стадиях ПОУГ возможны воронкообразное расширение и извитость передних цилиарных артерий непосредственно перед местом прободения склеры (симптом Ремизова – Армеева, или симптом кобры)

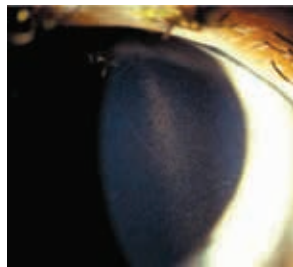


Рис. 2. Веретено Крукенберга (скопление на эндотелии роговицы, преимущественно в центральном ее отделе, пигмента из радужки в форме вертикально расположенного столбика) при синдроме пигментной дисперсии и пигментной глаукоме



Рис. 3. Трансиллюминация радужки при синдроме пигментной дисперсии и пигментной глаукоме

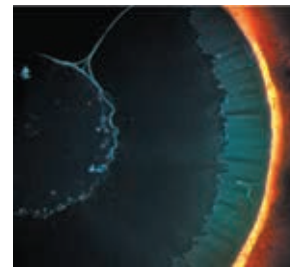


Рис. 4. Отложения псевдоэксфолиаций (белковых комплексов) при псевдоэксфолиативном синдроме и псевдоэксфолиативной глаукоме на эндотелии роговицы, а также на капсуле и в связочном аппарате хрусталика, в зоне зрачкового края радужки и угла передней камеры

Гониоскопия

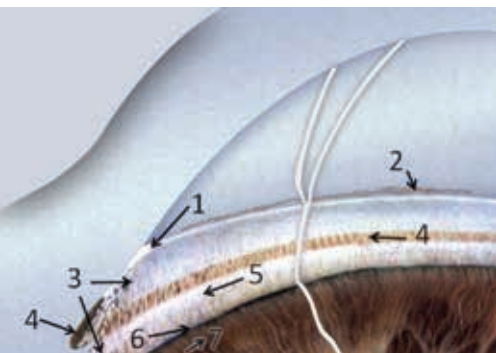


Рис. 5



Рис. 6



Опознавательные зоны УПК (рис. 5, 6)

1. Переднее пограничное кольцо Швальбе – место окончания десцеметовой оболочки соответствует области лимба; от расположенной рядом ткани роговицы отличается более белой окраской и меньшей степенью прозрачности.
2. Вырезка – узкая борозда, которая является границей между передним пограничным кольцом Швальбе и следующей зоной корнеосклеральных трабекул.
3. Корнеосклеральная трабекула – просвечивающая полоска меняющейся окраски, большей частью бледно-серая, желтоватая до белой.
4. Шлеммов канал (склеральный синус) – серая тень в середине трабекулы. При просачивании в шлеммов канал крови он отсвечивает красным, при пигментации становится коричневого цвета.
5. Склеральная шпора, или заднее пограничное кольцо Швальбе, имеет вид полосы ярко-белого цвета, служит местом прикрепления к склере цилиарного тела и ограничивает шлеммов канал сзади.
6. Полоска (лента) цилиарного тела серо-коричневого цвета, слегка блестит. С возрастом, а также при глаукоме она становится матово-серой, рыхлой и более узкой.
7. Периферия корня радужки. У корня радужки образуются две или три циркулярно расположенные складки. Корень радужки может располагаться непосредственно напротив шпоры, равно как и напротив шлеммова канала и переднего пограничного кольца Швальбе.

Классификация УПК по Ван Бойнингему



Рис. 7. Классификация УПК по Ван Бойнингему

Градация УПК	Ширина УПК, град.	Доступность зон угла осмотра
Широкий	45	Видны все зоны, корень радужки расположен на самых задних границах цилиарного тела (рис. 8)
Средний	20–45	Корень радужки на уровне средних или передних частей цилиарного тела (рис. 9)
Узкий	20	Цилиарное тело, а иногда и склеральная шпора не видны, корень радужки на уровне передних отделов склеральной шпоры, осмотр шлеммова канала затруднен (рис. 10)
Щелевидный	5–10	Корень радужки проецируется на уровне передней части трабекулы, шлеммов канал осмотру недоступен (рис. 10)
Закрытый	–	Корень радужки прилегает к пограничному кольцу Швальбе или роговице (рис. 11)

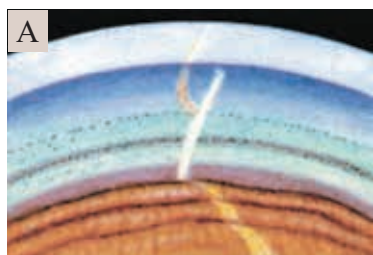


Рис. 8

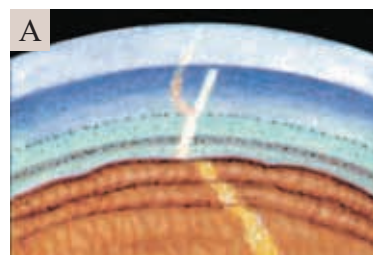
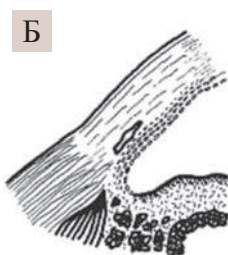


Рис. 9

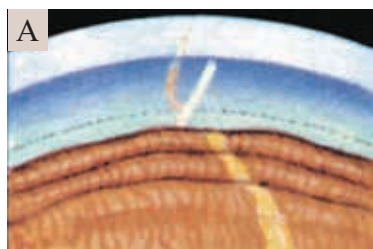


Рис. 10

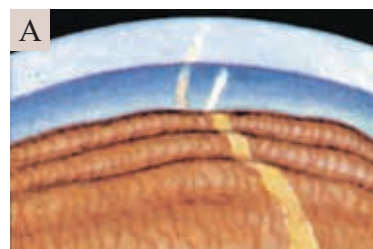
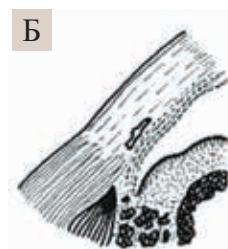


Рис. 11



Количественная оценка ДЗН:

- ✓ размер ДЗН;
- ✓ соотношение экскавации к диску (Э/Д);
- ✓ соотношение нейроретинального пояса (НРП) к диску. НРП – поверхность ДЗН за вычетом экскавации.

Качественная оценка ДЗН:

- ✓ форма, высота, цвет НРП, его отсутствие (краевая экскавация) или тенденция к истончению;
- ✓ деколорация атрофических участков ДЗН;
- ✓ геморрагии на поверхности ДЗН;
- ✓ сдвиг и обнажение сосудистого пучка;
- ✓ характеристики перипапиллярной атрофии;
- ✓ слой нервных волокон сетчатки.

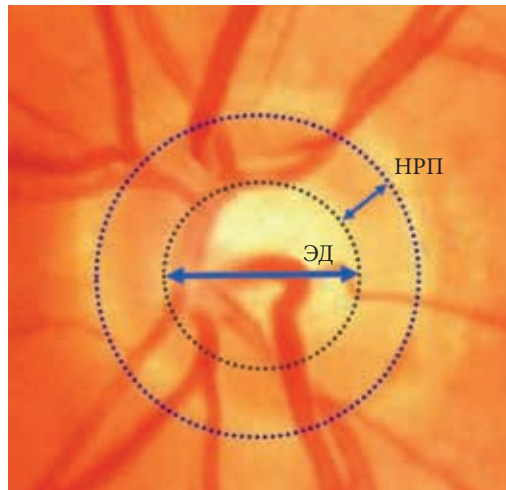


Рис. 12. Оценка состояния диска зрительного нерва

Диск зрительного нерва, соотношение ЭД и НРП

Среднестатистические размеры ДЗН находятся в пределах от 1,9 до 2,8 мм². К малым размерам ДЗН относят диски площадью менее 1,5 мм², к средним – от 1,51 до 2,5 мм², к большим > 2,51 мм². При миопии он может слегка (на $1,2 \pm 0,15\%$) увеличиваться на каждую диоптрию аметропии. Чем больше ДЗН, тем больше Э/Д и НРП. Большая экскавация в большом ДЗН может быть физиологической, в то время как маленькая экскавация при очень маленьком ДЗН может свидетельствовать о глаукомном повреждении зрительного нерва. В этом случае офтальмоскопическая диагностика особенно затруднена, как и при косом выходе ДЗН.

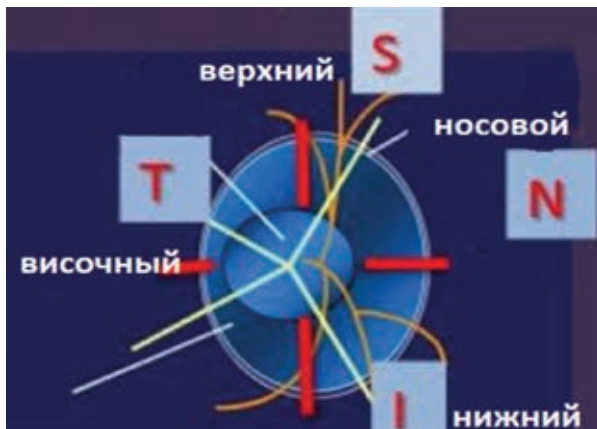


Рис. 13. Правило I.S.N.T.

Правило I.S.N.T.

Международное правило позволяет определить относительный размер пояса в различных областях, окружающих диск. Самая широкая зона ДЗН – нижняя, затем следуют по убывающей верхняя, назальная и темпоральная: нижняя (Inferior) > верхняя (Superior) > носовая (Nasal) > височная (Temporal) – правило I.S.N.T. Отклонение от этого правила («косой» выход и нарушение рефракции от -6,0 до +6,0 дптр) подразумевает дальнейшее обследование и не всегда означает наличие глаукомы.



Рис. 14. ДЗН пациента с глаукомой в динамике (А – исходно, Б – через год, В – через 1,5 года; расширение и углубление глаукомной экскавации, уменьшение площади НРП)



Гейдельбергская ретинальная лазерная томография

Гейдельбергская ретинальная лазерная томография (HRT) обеспечивает измерение размера, контура и формы ДЗН, экскавации (CUP), нейроретинального пояска (RIP, RIM), перипапиллярной сетчатки и слоя нервных волокон сетчатки (CHBC, RNFL). HRT позволяет выявлять асимметрию в показателях обоих глаз.

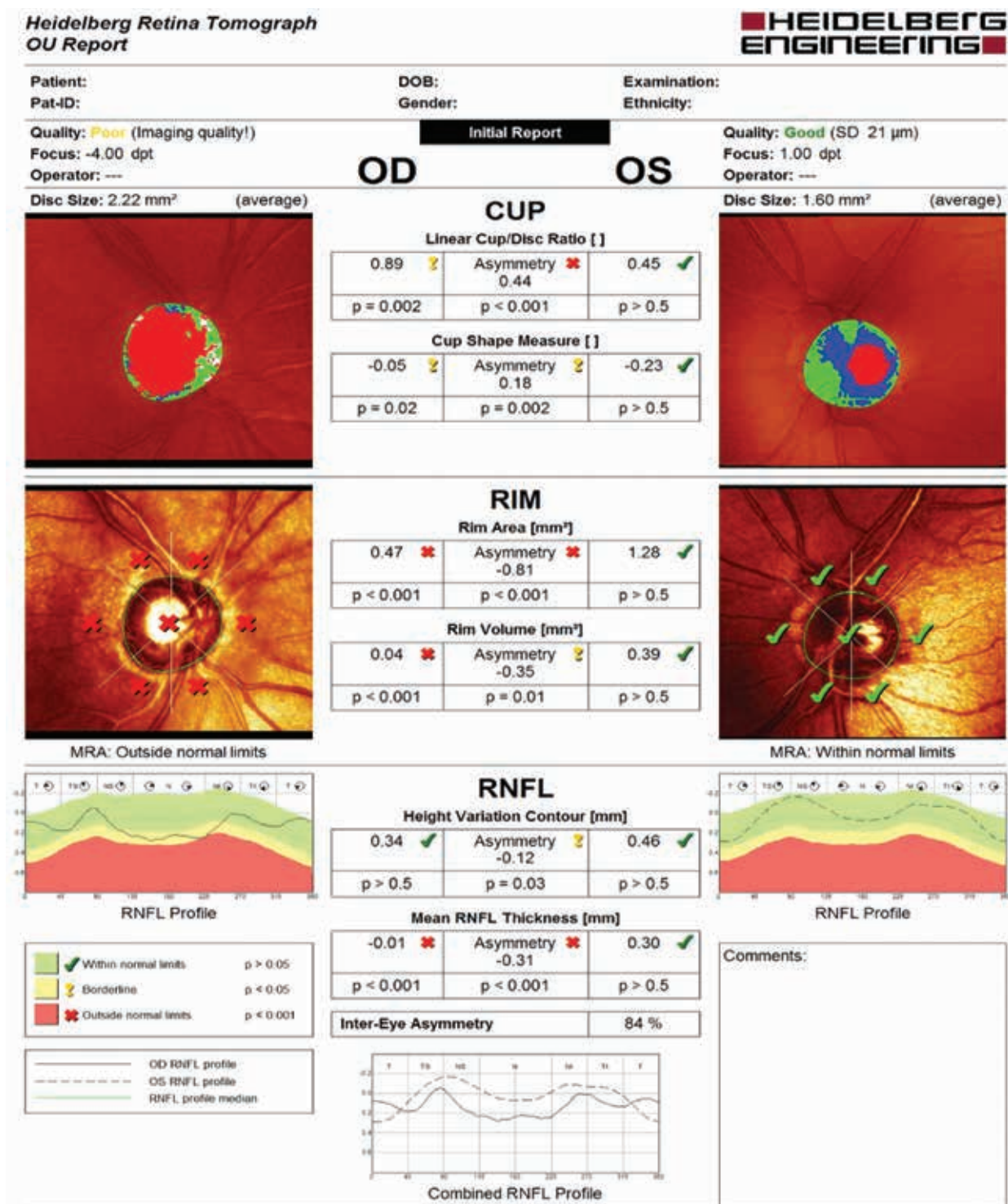


Рис. 15. HRT: OD – далеко зашедшая стадия глаукомы (увеличен размер экскавации, резкое снижение толщины СНВС), OS – начальная стадия глаукомы (уменьшение толщины СНВС)



Исследование поля зрения

Поле зрения – это область пространства, воспринимаемая глазом при неподвижном взоре. Периметрия – метод исследования поля зрения с использованием движущихся (кинетическая периметрия) или неподвижных (статическая периметрия) стимулов.

Типичные изменения центрального поля зрения при глаукоме

Скотомы соответствуют ходу пораженных пучков волокон зрительного нерва, поэтому они заканчиваются у горизонтального меридиана.

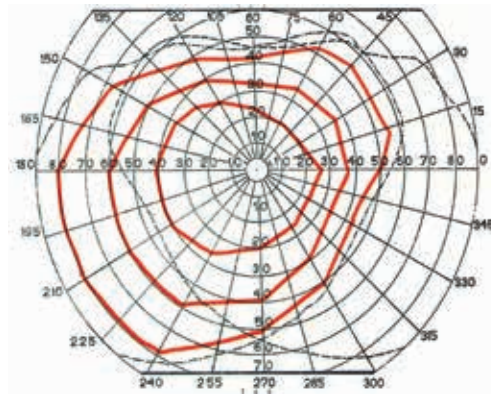


Рис. 17. Кинетическая периметрия

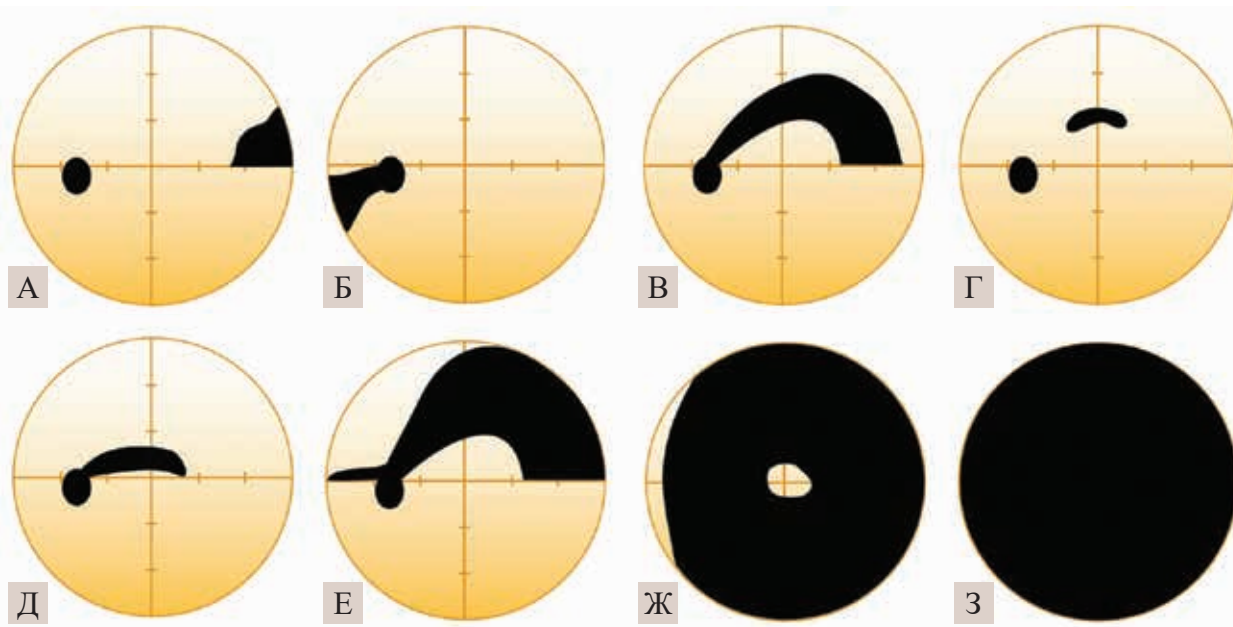


Рис. 18. Типичные дефекты поля зрения при глаукоме: А – назальная ступенька, Б – височный клин, В – верхний дугообразный дефект, Г – ранний верхний парацентральный дефект в 10° от точки фиксации, Д – верхний парацентральный дефект, угрожающий точке фиксации, Е – верхний дугообразный дефект с периферическим прорывом и начальный нижний дефект, Ж – трубчатое зрение с височным полумесяцем, З – слепота

Статическая автоматизированная периметрия

Световая чувствительность в различных участках поля зрения определяется с помощью неподвижных объектов переменной яркости. Выполняется с использованием компьютеризированных приборов, поэтому называется компьютерной или статической автоматической периметрией (САП).

При глаукоме в качестве стандартных используют скрининговые и пороговые программы для исследования центральной (30–25°) области поля зрения.

Оценка результатов

Числовые или графические схемы демонстрируют количественные показатели светочувствительности и их отклонения от возрастной нормы: чем меньше вероятность отклонения, тем интенсивнее штриховка соответствующего символа.

Основные оценочные статистические показатели (индексы)

Среднее отклонение (mean deviation, MD) отражает среднее снижение светочувствительности.

Паттерн стандартного отклонения (pattern standard deviation, PSD) характеризует выраженность локальных дефектов.

офтальмология

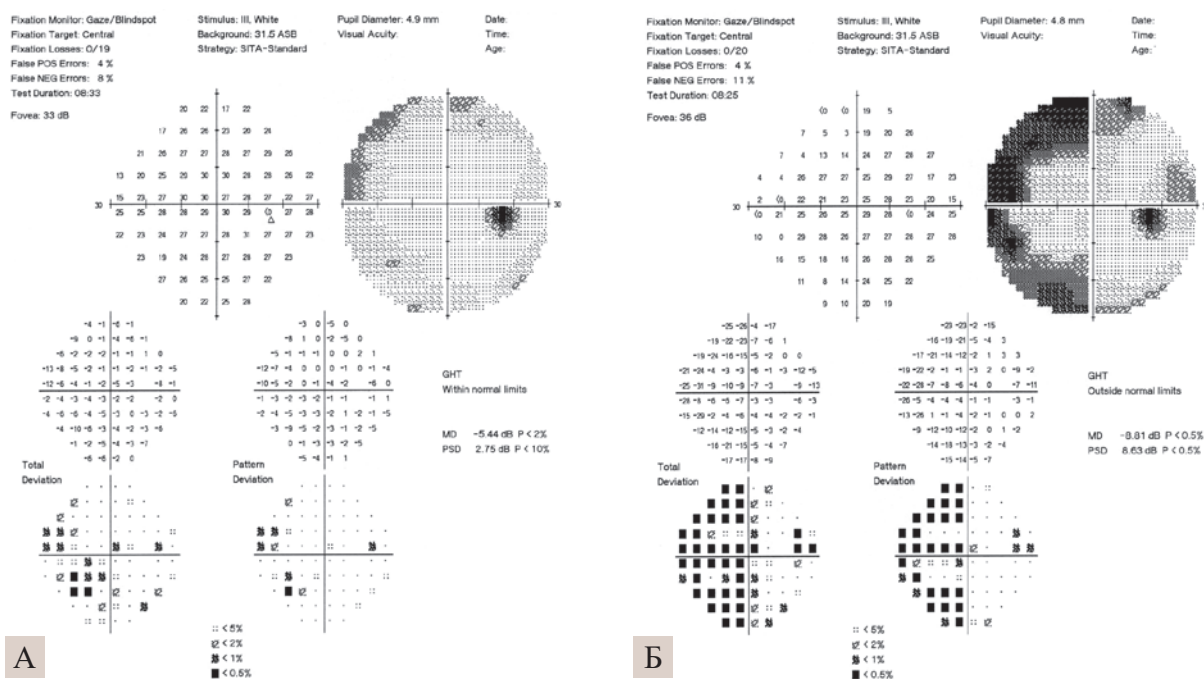


Рис. 19. Прогрессирование глаукомного процесса, по данным САП: А – исходно, Б – через 1,5 года

Лечение глаукомы

Общие принципы выбора местной гипотензивной терапии

До лечения определяют предполагаемое «давление цели» с учетом всех факторов риска у конкретного больного.

При подборе препарата необходимо оценить влияние назначенного гипотензивного режима на каждый глаз пациента в отдельности.

Лечение начинают с назначения в монорегиме лекарственного средства (ЛС) первого выбора (простагландины и бета-блокаторы). При его неэффективности или плохой переносимости данное ЛС заменяют ЛС из другой фармакологической группы или переходят к комбинированной терапии [4–6].

При оценке лекарственного воздействия необходимо учитывать:

- ✓ влияние на гидродинамику глаза;
- ✓ степень предполагаемого понижения уровня ВГД;
- ✓ наличие противопоказаний к применению;
- ✓ переносимость;
- ✓ необходимую частоту применения.

Два последних фактора могут значительно ухудшать качество жизни больных и в конечном итоге приводить к несоблюдению рекомендуемого режима лечения, что снижает эффективность проводимой терапии.

При развитой и далеко зашедшей стадии глаукомы или высокому уровню ВГД возможен старт с фиксированной комбинации [6].

При проведении комбинированной терапии не следует использовать более двух ЛС одновременно; предпочтительно применение ЛС в виде фиксированных комбинаций.

Следует использовать ЛС с разным механизмом действия, относящиеся к различным фармакологическим группам и усиливающие гипотензивное действие друг друга (например, простагландины и бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы и адреномиметики; нельзя комбинировать два разных бета-адреноблокатора или два разных простагландина).

При необходимости (в частности, ожидание хирургического лечения или невозможность его осуществления) допустимо применение адекватного сочетания фиксированной комбинации с монопрепаратом (то есть три лекарственных средства).

Основные положения гипотензивной терапии

Критерием адекватности достигнутого гипотензивного эффекта служит стабилизация ГОН:

- достижение «давления цели», уровень ВГД не выше уровня «давления цели»;
- отсутствие отрицательной динамики в полях зрения;
- отсутствие отрицательной динамики в состоянии ДЗН и СНВС.



Лечение осуществляется на протяжении всей жизни, поэтому предпочтительно использовать препараты, содержащие минимально токсичные консерванты или не содержащие их совсем.

При проведении медикаментозной терапии для исключения развития тахифилаксии целесообразно проводить плановую замену ЛС. С этой целью два-три раза в год на один-два месяца изменяют терапию, кроме терапии простагландинами и ингибиторами карбоангидразы. ЛС следует заменять ЛС из другой фармакологической группы.

Механизм гипотензивного действия лекарственных средств

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование	Форма выпуска, упаковка
<i>Улучшающие отток внутриглазной жидкости</i>		
Простагландины	травопрост 0,004%	глазные капли по 2,5 мл во флаконах-капельницах
	латанопрост 0,005%	глазные капли по 2,5 мл во флаконах-капельницах
	тафлупрост 0,0015%	монодозы по 0,3 мл в тьюбиках-капельницах, 30 шт., либо флакон 2,5 мл
	биматопрост 0,03%	глазные капли по 2,5 мл во флаконах-капельницах
М-холиномиметики	пилокарпина гидрохлорид 1, 2, 4 и 6%	глазные капли по 1,5 мл в тьюбиках-капельницах или во флаконах по 5, 10 и 15 мл
<i>Снижающие продукцию внутриглазной жидкости</i>		
Неселективные бета-адреноблокаторы	тимолола малеат 0,25%, 0,5%	глазные капли по 5–10 мл во флаконах-капельницах
Селективные бета-адреноблокаторы	бетаксолол 0,25%, 0,5%	глазные капли по 5 мл во флаконах-капельницах
Альфа- и бета-адреноблокаторы	Бутиламиногидроксипропоксифеноксиметил метилоксадиазол 1 и 2%	глазные капли по 1,5 мл в тьюбиках-капельницах, по 5 мл во флаконах-капельницах
Ингибиторы карбоангидразы	ацетазоламид 250 мг	таблетки 250 мг
	бринзоламид 1%	глазная суспензия по 5 мл во флаконах-капельницах
	дорзоламид 2%	глазные капли по 5–10 мл во флаконах-капельницах
<i>Улучшающие отток и снижающие продукцию внутриглазной жидкости</i>		
Альфа-2-селективный адреномиметик	бримонидин 0,15 и 0,2%	глазные капли по 5, 10 и 15 мл во флаконах-капельницах

Комбинированные фиксированные формы

Комбинируемые лекарственные средства	Режим дозирования	
Тимолола малеат 0,5%	пилокарпина гидрохлорид 2 и 4%	1 кап 2 раза в сутки
	пилокарпина гидрохлорид 4%	
	дорзоламид 2%	
	бринзоламид 1%	
	бримонидин 0,2%	
	латанопрост 0,005%	1 кап 1 раз в сутки
	травопрост 0,004%	
	биматопрост 0,03%	
Бутиламиногидроксипропоксифеноксиметил метилоксадиазол 1%	клофелин 0,25%	1 кап 2 раза в сутки
	пилокарпина гидрохлорид 1%	

Офтальмология

**Локальные и системные побочные эффекты местной гипотензивной терапии**

Фармакологическая группа	Местные	Системные	Противопоказания
<i>Улучшающие отток внутриглазной жидкости</i>			
Аналоги простагландина F2-альфа	Гиперемия, жжение, усиление роста ресниц, пигментация кожи век, изменение цвета радужки, крайне редко отек макулы	Редко одышка, ухудшение течения бронхиальной астмы	При наличии факторов угрозы макулярного отека, острые воспалительные заболевания – увеиты
M-холиномиметики	Миоз, миопизация, прогрессирование катаракты, головная боль	Бронхоспазм, усиление перистальтики, слюнотечение, потливость	Ириты, иридоциклиты, зрачковый блок, миопия высокой степени, бронхоспазм, сердечная недостаточность
<i>Снижающие продукцию внутриглазной жидкости</i>			
Неселективные бета-адреноблокаторы	Жжение, зуд, сухость глаза, кератопатия	Брадикардия, сердечная недостаточность, бронхоспазм, гипотония, депрессия	Бронхиальная астма, обструктивные процессы, частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин, атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени, с осторожностью – при сахарном диабете, тиреотоксикозе
Селективные бета-адреноблокаторы	Кратковременный дискомфорт	Минимальны	Относительные – бронхиальная астма, обструктивные процессы в бронхах, частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин, атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени, с осторожностью – при сахарном диабете, тиреотоксикозе
Альфа- и бета-адреноблокаторы	Сухость глаза, отек эпителия, кератиты	Брадикардия, атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени, бронхоспазм, гипотония, слабость, головокружение	Дистрофии роговицы, кератиты, бронхиальная астма, обструктивные процессы, частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин, атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени, с осторожностью – при сахарном диабете, тиреотоксикозе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки
Ингибиторы карбоангидразы	Кратковременное жжение и затуманивание зрения, горечь во рту, кератопатии	Редко – нарушения мочевого выделения, парестезии, снижение аппетита, рвота	Аллергия к сульфаниламидам, тяжелые нарушения мочевого выделения
<i>Улучшающие отток и снижающие продукцию внутриглазной жидкости</i>			
Альфа-2-селективный адреномиметик	Жжение, сухость глаза, аллергический конъюнктивит, сухость во рту, заложенность носа, гиперемия и отек конъюнктивы	Головная боль, слабость, головокружение, повышение или понижение артериального давления, бронхит, кашель, одышка, диспепсия	Антидепрессантная терапия, ортостатические коллапсы, сердечная, церебральная, почечная, печеночная недостаточность; синдром Рейно



Динамическое наблюдение при глаукоме

Алгоритм диагностического поиска и динамического контроля при офтальмогипертензии, подозрении на глаукому и ПОУГ

Офтальмогипертензия	Подозрение на глаукому	ПОУГ
<i>Анамнез</i>		
Наследственность, факторы риска	Наследственность, факторы риска	Наследственность, факторы риска
<i>Жалобы</i>		
Малоинформативны	Малоинформативны	Малоинформативны, при наличии могут использоваться для динамического контроля
<i>Визометрия</i>		
Визометрия с коррекцией	Визометрия с коррекцией	Визометрия с коррекцией
<i>Биомикроскопия</i>		
Описательная фиксация	Описательная фиксация	Описательная фиксация
<i>Офтальмоскопия</i>		
Описательно и/или с зарисовкой	Описательно и/или с зарисовкой, фиксация выявленных изменений в динамике	Описательно и/или с зарисовкой, фиксация выявленных изменений в динамике
<i>Периметрия</i>		
Кинетическая малоинформативна. Статическая + скрининг, пороговая периметрия. Специальные программы раннего выявления глаукомы	Кинетическая малоинформативна. Статическая + скрининг, пороговая периметрия. Специальные программы раннего выявления глаукомы	При начальной стадии – статическая (скрининг и пороговая периметрия, специальные программы раннего выявления глаукомы). Кинетическая малоинформативна, предпочтительна при развитой и далеко зашедшей стадиях
<i>Тонометрия</i>		
Проводится во время первичной диагностики неоднократно, при дальнейшем наблюдении – при каждом контрольном осмотре офтальмолога. Суточная тонометрия выполняется в условиях поликлиники и/или стационара в течение 3–5 дней	Данные трехкратной тонометрии. Суточная тонометрия в условиях поликлиники и/или стационара в течение 3–5 дней. Циркадианная тонометрия по схеме	Данные трехкратной тонометрии. Суточная тонометрия в условиях поликлиники и/или стационара в течение 3–5 дней. Циркадианная тонометрия по схеме. Контроль ВГД на фоне назначенных антиглаукомных препаратов
<i>Тонография</i>		
Тонография проводится в случае симптоматической или эссенциальной двусторонней гипертензии однократно для подтверждения гиперсекреции и отсутствия нарушения оттока внутриглазной жидкости на обоих глазах	При возможности	Систематически при нормализации и субкомпенсации ВГД для оценки гидродинамического баланса
<i>Пахиметрия (исследование центральной толщины роговицы)</i>		
Проводится однократно, необходима для объективной оценки показателей тонометрии	Проводится однократно, необходима для объективной оценки показателей тонометрии	Проводится однократно, необходима для объективной оценки показателей тонометрии
<i>Высокотехнологичные методы визуализации зрительного нерва (ОКТ, HRT и др.)</i>		
Высокотехнологичные методы визуализации зрительного нерва (целесообразны для динамического контроля только при наличии базового исследования)	Высокотехнологичные методы визуализации зрительного нерва (при необходимости)	Высокотехнологичные методы визуализации зрительного нерва (целесообразны для динамического контроля только при наличии базового исследования)
<i>Периодичность осмотра офтальмолога</i>		
Частота повторных обследований индивидуальна и зависит от причины гипертензии, степени повышения уровня ВГД и наличия или отсутствия факторов риска развития глаукомы. При симптоматических и эссенциальных гипертензиях с невысоким уровнем ВГД рекомендуется проводить обследование один раз в шесть месяцев, при длительном, свыше года, стабильном течении – один раз в год. Пациенты с установленными факторами риска требуют проведения обследований не реже одного раза в три месяца. Необходимость назначения лечения решается индивидуально с учетом факторов риска	Показания для направления в глаукомный кабинет могут быть разработаны в каждом регионе, исходя из диагностических возможностей. Пациенты с подозрением на глаукому с установленными факторами риска требуют проведения обследований не реже одного раза в три месяца до снятия подозрения или установления диагноза, наблюдаются не менее пяти лет	При впервые выявленной глаукоме (или подборе терапии) рекомендуется проведение осмотров в течение первых двух лет наблюдений через два-три месяца. Повторные исследования при стабилизированном течении глаукомы целесообразно проводить два раза в год



Динамическое наблюдение при глаукоме

Алгоритм диагностического поиска и динамического контроля при офтальмогипертензии, подозрении на глаукому и ПОУГ

Офтальмогипертензия	Подозрение на глаукому	ПОУГ
<i>Тактика ведения</i>		
Наблюдение	Наблюдение	Проведение плановых курсов нейропротекторного лечения всем больным не реже двух раз в год. При декомпенсации ВГД и отсутствии стабилизации глаукомного процесса рекомендовано усиление местной гипотензивной терапии, лазерное или хирургическое лечение

Диспансерное наблюдение больных глаукомой

При контрольном осмотре диагностический минимум включает проведение визометрии, тонометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии с фиксацией выявленных изменений, при необходимости – периметрии (предпочтительно статической) и гониоскопии.

Мониторинг при стабилизированном течении глаукомы необходимо осуществлять не менее одного раза в три месяца (с проведением комплекса обследований), периметрию и гониоскопию – два раза в год.

Для пациентов с нестабилизированным течением глаукомы устанавливаются индивидуальные сроки наблюдения. При необходимости выявляют показания для проведения углубленного обследования в условиях учреждения последующего этапа оказания медицинской помощи или перехода к лазерному или хирургическому лечению.

Показания к переходу на лазерный или хирургический этап лечения

Лазерное или хирургическое лечение проводится:

- ✓ при недостижении нормализации ВГД на фоне приема двух местных гипотензивных препаратов;
- ✓ нестабилизированном течении ГОН;
- ✓ непереносимости местной терапии;
- ✓ отсутствии условий для соблюдения рекомендуемого медикаментозного режима;
- ✓ сниженном интеллекте, мнестических нарушениях;
- ✓ физических ограничениях, препятствующих инстиляциям;
- ✓ невозможности регулярного медицинского контроля;
- ✓ недоступности рекомендуемых лекарственных препаратов. ●

Литература

1. *Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121. № 11. P. 2081–2090.
2. *Нероев В.В., Авдеев Р.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Отдельные результаты эпидемиологического исследования по глаукоме за 2011 год // *Офтальмологические ведомости*. 2014. Т. 7. № 2. С. 4–8.
3. *Нероев В.В.* Вопросы организации офтальмологической помощи населению Российской Федерации. М.: Апрель, 2018.
4. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 3-е изд. / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
5. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Шуко. М., 2008.
6. *Terminology and guidelines for glaucoma*. European Glaucoma Society. 4th ed., 2014.

Diagnosis, Treatment and Management of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

O.A. Kiselyova, MD, PhD, A.M. Bessmertny, MD, PhD, O.M. Filippova, PhD, L.V. Yakubova, PhD, O.M. Kalinina, PhD

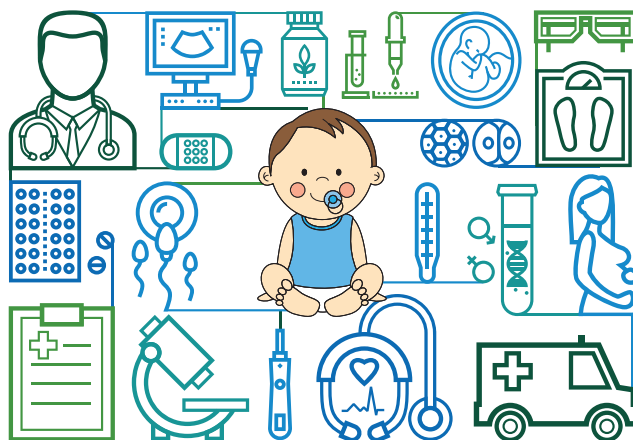
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Contact person: Aleksandr M. Bessmertny, bessmeram@gmail.com

The article presents the classification and diagnosis of primary open-angle glaucoma, the scheme of optimal antihypertensive therapy and dynamic observation individual algorithm.

Key words: *primary open-angle glaucoma, hypotensive therapy, dynamic observation*

Организатор



Технический
организатор



ОБЩЕСТВО
ПО РАЗВИТИЮ
МЕДИЦИНЫ И
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
ПАРТНЕРСТВО

6-7 ОКТЯБРЯ 2019 ГОДА

XIV ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

Актуальные научно-практические вопросы
современной перинатологии

Инновационные методы профилактики, диагностики,
лечения заболеваний

Перспективы развития области и совершенствование
технологий, обмен опытом

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ!

г. Москва, Ленинградский пр-т, 31а, стр.1
гостиница Ренессанс Москва Монарх Центр

Телефон для справок: 8 963 961 64 12

Реклама

Ступенчатый подход к медикаментозной терапии глаукомы¹⁻⁸



АЗАРГА
LCP-003647/10, бримонолид 10 мг/мл + тимолол 5 мг/мл, капли глазные.
Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению⁹. Показания к применению: Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, сульфонамидам или другим β-адреноблокаторам. Реактивные заболевания дыхательных путей, в т.ч. бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения. Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синусовая блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность или кардиогенный шок. Алергический ринит тяжелого течения. Гиперлокализованный миоз. Тяжелая почечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет. Особые указания: см. полную инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения⁹. Способ применения и дозы: Местно. Флакон перед использованием встряхивать. По 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки. После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных реакций рекомендуется легкое надавливание пальцами на область проекции слезных мешочков у внутреннего угла глаза в течение 1-2 минут после инстилляции препарата - это снижает системную абсорбцию препарата. Если доза была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы по расписанию. Доза не должна превышать 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки. В случае замены какого-либо антиглаузного препарата на препарат АЗАРГА следует начать применение препарата АЗАРГА на следующий день после отмены предыдущего препарата. Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения флакона-капельницы и его содержимого. Флакон необходимо закрыть после каждого использования. Побочное действие: Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были затуманивание зрения, раздражение глаз, боль в глазу, которые встречались примерно у 2-7 % пациентов. Описание всех нежелательных явлений, зарегистрированных на фоне применения препарата АЗАРГА см. в полной инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения⁹. Описание отдельных нежелательных реакций. Дискомфорт (горький или необычный вкус во рту после инстилляции) - часто сообщаемая системная нежелательная реакция, связанная с применением препарата АЗАРГА во время клинических испытаний. Вероятно, это связано с бримонолидом и вызвано прононированием капель глазных в носолоточный через слезный канал. Охлаждение слезных каналов или осторожное закрывание век после инстилляции может помочь уменьшить этот эффект (см. раздел «Способ применения и дозы-3»). Препарат АЗАРГА содержит бримонолид, который является ингибитором карбоангидразы и обладает системной абсорбцией. Эффекты, возникающие со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, крови и лимфатической системы, почек и мочевыводящих путей, обмена веществ и питания, в основном, связаны с системным действием ингибиторов карбоангидразы. Аналогичные нежелательные реакции, характерные пероральными формами ингибиторов карбоангидразы, могут наблюдаться и при местном их применении. При местном применении тимолол проникает в системный кровоток, что может вызвать нежелательные реакции, подобные тем, которые возникают при системном введении β-адреноблокаторов. Перечисленные нежелательные реакции включают реакции, встречающиеся при применении прочих β-адреноблокаторов в форме капель глазных. Частота системных нежелательных реакций при местном применении ниже, чем при системном введении. Информация о снижении системной абсорбции см. в разделе «Способ применения и дозы». Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения⁹.

ТРАВТАН®
LCP-015625/01, травопрост 0,04 мг/мл, капли глазные.
Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению¹⁰. Показания к применению: Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме; повышенном внутриглазном давлении. Противопоказания: Гиперчувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания. Меры предосторожности: Траватан® необходимо применять с осторожностью у пациентов с афакией; у пациентов с псевдофактом; у пациентов с периферической интраокулярной линзой; у пациентов с риском развития кистозного макулярного отека, ирита, увеита; у пациентов с острым воспалительным заболеванием органа зрения; у пациентов с неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной, врожденной, пигментной, псевдоэкзофтальмической глаукомой. Перед применением препарата Траватан® контактные линзы следует снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после применения препарата. Не рекомендуется одновременное использование двух местных аналогов простагландинов. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Траватан® оказывает негативное фармакологическое действие как на течение беременности, так и на плод или новорожденного. Простатиданы всасываются через кожу. Женщины в период беременности, а также женщины, планирующие беременность, должны применять соответствующие меры предосторожности, чтобы не допустить прямого попадания содержимого флакона с препаратом на кожу. Способ применения и дозы: Местно. По 1 капле в конъюнктивальный мешок 1 раз в сутки, вечером. Траватан® может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Побочное действие: Наиболее часто встречаемой нежелательной реакцией была конъюнктивальная инъекция (20 %). Частота (1-10%) встречались: гиперемия радужной оболочки, боль в глазу, дискомфорт в глазу, синдром «сухого» глаза, зуд в глазу, раздражение глаза. Полный перечень нежелательных реакций указан в инструкции по медицинскому применению¹⁰.

ДуТравэ
LCP-007704/09, травопрост 0,04 мг/мл + тимолол 5 мг/мл, капли глазные.
Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению¹¹. Показания к применению: Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов резистентных к монотерапии бета-адреноблокаторами или аналогами простагландина. Противопоказания: Гиперчувствительность к компонентам препарата. «Реактивное заболевание дыхательных путей, включая бронхиальную астму (или наличие в анамнезе указаний на астму), а также тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких». «Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, включая синусовую блокаду, атриовентрикулярную блокаду второй или третьей степени без кардиостимулятора, демаскированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, алергический ринит тяжелого течения, дисфункция ротоглотки, гипертрофическая кардиомиопатия, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Меры предосторожности: Следует с осторожностью применять препарат при следующих состояниях: неоваскулярная, закрытоугольная, узкоугольная, пигментная, псевдоэкзофтальмическая и врожденная глаукома, псевдофакт, острое воспалительное заболевание органа зрения, псевдофакт (в т.ч. при разрыве задней капсулы хрусталика или у пациентов с периферической интраокулярной линзой), риск развития кистозного макулярного отека, ирита, увеита; атопия или тяжелые анафилактические реакции на различные аллергены в анамнезе; диабет лабильного течения и склонность к гипогликемии; гипертоноз; заболевания сердечно-сосудистой системы (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала, сердечная недостаточность, тяжелые формы болезни Рейно); у пациентов, которые планируют проведение хирургических вмешательств и после фиксирующихся операций. Контактные линзы необходимо извлечь до применения препарата ДуТравэ и подождать не менее 15 минут до их повторного использования. Не рекомендуется одновременное использование двух местных бета-адреноблокаторов или двух местных аналогов простагландинов. Способ применения и дозы: По 1 капле в конъюнктивальный мешок 1 раз в сутки, вечером или утром в одно и то же время. ДуТравэ может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Беременность и период грудного вскармливания. Траватан® и тимолол оказывают негативное фармакологическое действие как на течение беременности, так и на плод или новорожденного. «Простатиданы всасываются через кожу. Женщины в период беременности, а также женщины, планирующие беременность, должны применять соответствующие меры предосторожности, чтобы не допустить прямого попадания препарата на кожу. Взаимодействие с другими лекарственными средствами, с осторожностью применять при одновременном назначении с ингибиторами CYP2D6, блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, противораковыми средствами, седативными гипнозиками и парасимпатомиметиками. Побочное действие. В ходе клинических исследований препарата ДуТравэ® наиболее частым нежелательным явлением была конъюнктивальная инъекция (12,0 %). Часто отмечались точечный кератит, боль в глазу, затуманивание зрения, нарушение зрения, синдром «сухого» глаза, зуд глаз, дискомфорт в глазу, раздражение глаз. Полный перечень нежелательных реакций, в том числе отмеченных при моно-терапии компонентами препарата, указан в инструкции по медицинскому применению¹¹.

АЗОПТ®
LCP1013601/01, бримонолид 10,0 мг/мл, капли глазные.
Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению¹². Показания к применению: Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме, глазной гипертензии. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата. «Поскольку Азопт® и его метаболиты выделяются, преимущественно, почками, его не рекомендуют назначать больным с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин)». Меры предосторожности: «Применение препарата не изучалось у больных с закрытоугольной глаукомой, у больных с тяжелыми заболеваниями печени. «Сенсибилизация организма сульфаниламидами может развиваться в том случае, если препарат назначается повторно с нарушением указаний по его применению. «Адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин не проводили. Возможно применение препарата для лечения беременных по назначению лечащего врача, если ожидаемый лечебный эффект превышает риск развития потенциальных побочных эффектов для плода. «Следует избегать контакта грудью при использовании препарата. Не рекомендуется использование в детском возрасте, так как на настоящий момент безопасности и эффективности применения препарата для детей не установлено». Способ применения и дозы: Местно. Флакон перед использованием встряхивать, закапывать по 1 капле в конъюнктивальный мешок два раза в день. Побочное действие: В 10-15 % случаев: затуманивание зрения, горький, кислый или необычный вкус во рту. В 1-5 % случаев: блефарит, дерматит, зуд в глазу, ощущение морозного тумана, головная боль, гиперемия конъюнктивы, выделения из глаз, дискомфорт в глазах, кератит, боль и зуд в глазах, ринит. Полный перечень нежелательных реакций указан в инструкции по медицинскому применению¹². Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Не рекомендуется одновременное использование с оральными ингибиторами карбоангидразы. Салицилаты в высоких дозах увеличивают риск конъюнктивальной инъекции (12,0 %). Побочное действие: Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями при применении препарата в 10 % случаев является дискомфорт в глазах, в 1-10 % случаев, наблюдается затуманивание зрения, повышенное слезоотделение, головная боль. Полный перечень нежелательных реакций указан в инструкции по медицинскому применению¹².

БЕТОПИК®
LCP1014741/01, бетаксолол 0,5%, капли глазные.
Примечание: Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения¹³. Показания к применению: Применяется для снижения внутриглазного давления в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами при открытоугольной глаукоме, при повышенном внутриглазном давлении. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата. Синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, кардиогенный шок, выраженная сердечная недостаточность. Детский возраст до 18 лет. Особые указания и дозы: Местно. По 1-2 капли в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в день. Побочное действие: Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями при применении препарата в 10 % случаев является дискомфорт в глазах, в 1-10 % случаев, наблюдается затуманивание зрения, повышенное слезоотделение, головная боль. Полный перечень нежелательных реакций указан в инструкции по медицинскому применению¹³.

БЕТОПИК® С
LCP1015591/01, бетаксолол 0,25%, капли глазные.
Примечание: Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения¹⁴. Показания к применению: Снижение внутриглазного давления в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами при открытоугольной глаукоме, повышенном внутриглазном давлении. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата. Синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, кардиогенный шок, сердечная недостаточность, в анамнезе, синдром слабости синусового узла у пациентов с искусственным водителем ритма, детский возраст до 18 лет. С осторожностью: Тиреостатики, миастины, сахарный диабет, синдром Рейно, феохромоцитомы, одновременный прием пероральных бета-адреноблокаторов. Способ применения и дозы: Местно. По 1-2 капли в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в день. Побочное действие: Наиболее часто сообщаемые нежелательными реакциями при применении препарата в 10 % случаев является дискомфорт в глазах, в 1-10 % случаев, наблюдается затуманивание зрения, повышенное слезоотделение, головная боль. Полный перечень нежелательных реакций указан в инструкции по медицинскому применению¹⁴.

Р - тонометрический уровень ВГД, АПГ - аналоги простагландинов F2α, ББ - β-адреноблокаторы, ИКА - ингибиторы карбоангидразы, АМ - адреномиметики, ФК - фиксированные комбинации.
Адаптировано: 1. Национальное руководство по глаукоме: для врачей: 1-й изд. / Е.А. Борова, Ю.С. Астахов, В.П. Ермачев - 3-е изд., исп. и доп. - М.: «СЭКОМ-Медиа», 2015 - 456 с.; ил. 2. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society, 4th ed., 2014 - 195p. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азарга (капли глазные), с учетом изменений 1. Регистрационное удостоверение LCP-003647/10 от 30.04.2010 (репероформировано 18.04.2017). 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Траватан® (капли глазные), с учетом изменений¹⁰. Регистрационное удостоверение LCP1015625/01 от 08.04.2009 (репероформировано 03.07.2013, 28.04.2017). 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДуТравэ (капли глазные), с учетом изменений¹¹. Регистрационное удостоверение LCP-007704/09 от 01.10.2009 (репероформировано 18.04.2017, 19.09.2013). 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азопт® (капли глазные), с учетом изменений¹². Регистрационное удостоверение LCP1013601/01 от 06.11.2007 (репероформировано 20.06.2018). 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетописк® (капли глазные), с учетом изменений¹³. Регистрационное удостоверение LCP1014741/01 от 24.12.2008 (репероформировано 18.04.2017). 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетописк® С (капли глазные), с учетом изменений¹⁴. Регистрационное удостоверение LCP1015591/01 от 25.03.2009 (репероформировано 23.05.2013, 28.04.2017).

1114500.Aza.Duo.Tra.Azo.BetAll.L02.1910
00 «Новартис Фарма», 125315, Москва, просп. Ленинградский, д. 72, корп. 3, Тел.: +7 495 660 7509, факс: +7 495 660 7150

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ
РЕКЛАМА

