

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

30  
2015*офтальмология №1*

## Клинические исследования

Ранибизумаб: влияние на остроту зрения при возрастной макулодистрофии

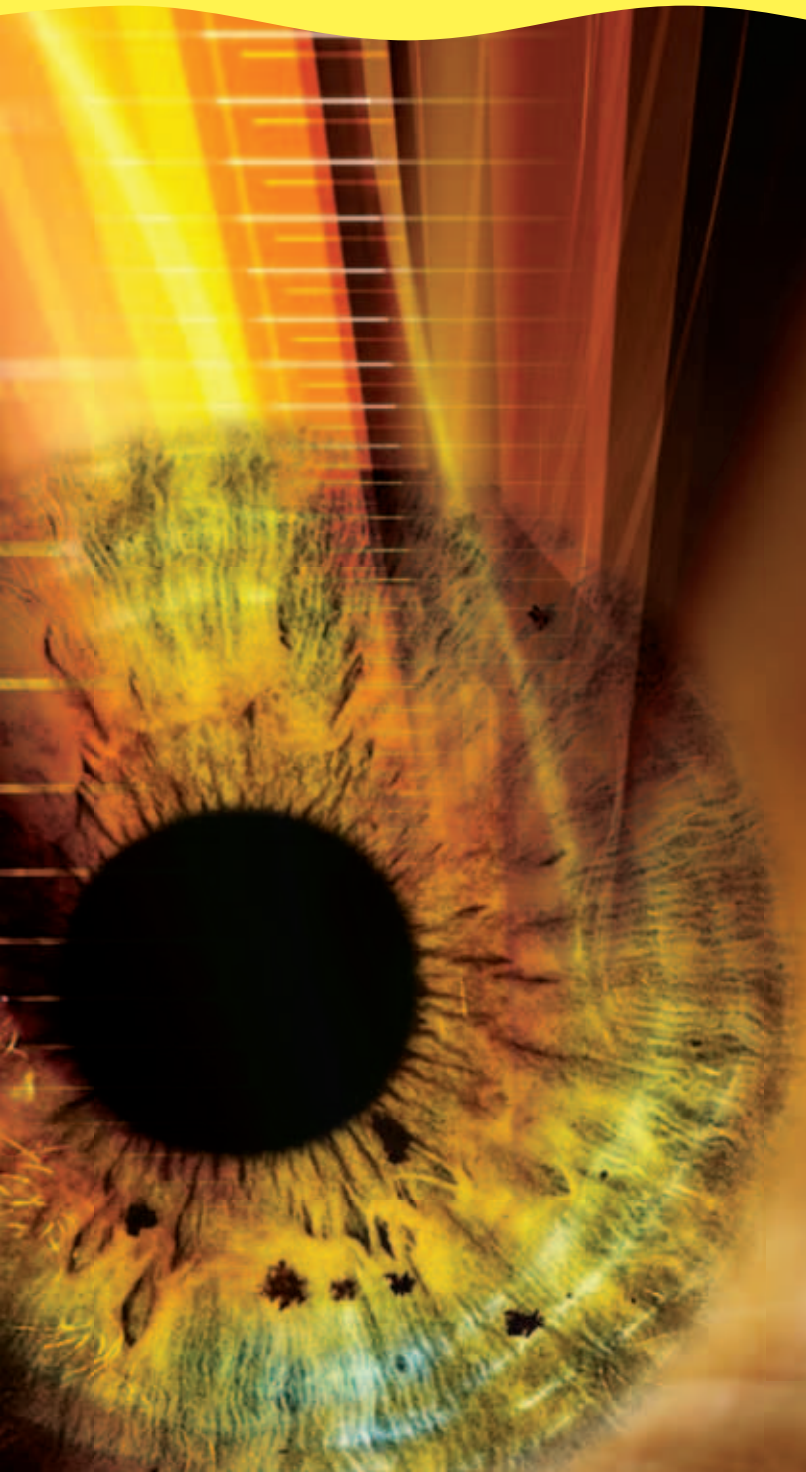
## Лекции для врачей

Неспецифическая иммунотерапия аденовирусного кератоконъюнктивита

Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных новообразований органа зрения

## Обзор

Ингибиторы Rho-киназы – новый класс препаратов, снижающих офтальмотонус



Министерство здравоохранения Республики Крым  
Министерство курортов и туризма Республики Крым  
Ялтинский городской совет  
Управление здравоохранения г. Севастополя

# 24 II МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС

СЕНТЯБРЯ  
2015

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ»

Место проведения:

Г. ЯЛТА, ОТЕЛЬ «ЯЛТА ИНТУРИСТ», УЛ. ДРАЖИНСКОГО, 50

## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Актуальные вопросы эндокринологии
- Актуальные вопросы урологии
- Современные аспекты акушерства и гинекологии
- Современные аспекты неонатологии и педиатрии
- Актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии
- Современная офтальмология
- Клиническая лабораторная диагностика – современные возможности
- Современные аспекты гепатологии и гастроэнтерологии
- Актуальные вопросы терапии и кардиологии
- Актуальные вопросы инфектологии
- Актуальные вопросы оториноларингологии, пульмонологии, аллергологии
- Актуальные вопросы дерматовенерологии
- Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии

**Участие в конгрессе бесплатное**

По вопросам участия обращайтесь, пожалуйста, к техническому организатору:  
Осадская Мария, 8 (495) 234-07-34 (доб. 181), m.osadskaya@medforum-agency.ru

[www.krimzdrav.ru](http://www.krimzdrav.ru)



Эффективная  
фармакотерапия. 30/2015  
Офтальмология. № 1

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

**«Офтальмология»**

С.А. АЛПАТОВ

И.Э. ИОШИН

Д.В. ЛИПАТОВ

И.А. ЛОСКУТОВ

Г.Т. ХАЧАТРИАН

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Офтальмология»

А. КАРПЕНКО (a.karpenko@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Редакторы А. ЗИМЕНКОВА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 57946

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](http://www.umedp.ru)**

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Клинические исследования

И.А. ЛОСКУТОВ

Возрастная макулярная дегенерация: антиVEGF-терапия  
и качество жизни пациентов

4

## Лекции для врачей

Е.А. КАСПАРОВА, Евг.А. КАСПАРОВА, А.А. КАСПАРОВ

Современная клиника и лечение аденовирусного кератоконъюнктивита

12

С.В. СААКЯН

Клиническая онкология органа зрения

20

## Обзор

С.Ю. ПЕТРОВ, Д.М. САФОНОВА

Новые гипотензивные препараты в терапии глаукомы

28

И.А. ЛОСКУТОВ, Т.А. ТИМОФЕЕВА

Опыт применения глазной мази, содержащей ципрофлоксацин,  
после микрохирургического вмешательства

34

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.E. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

S.A. ALPATOV

I.E. IOSHIN

G.T. KHACHATRYAN

D.V. LIPATOV

I.A. LOSKUTOV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

A. KARPENKO

a.karpenko@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Studies

- I.A. LOSKUTOV  
Age-Related Macular Degeneration: Anti-VEGF-Therapy  
and Quality of Patients' Life 4

## Clinical Lectures

- Ye.A. KASPAROVA, Yevg.A. KASPAROVA, A.A. KASPAROV  
Modern Clinical Picture and Treatment of Adenovirus Keratoconjunctivitis 12
- S.V. SAAKYAN  
Clinical Oncology of Visual Organ 20

## Review

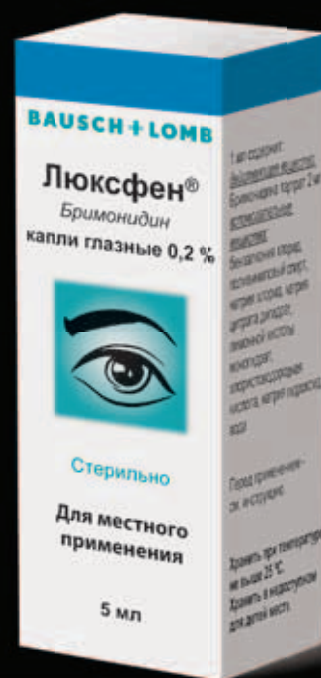
- S.Yu. PETROV, D.M. SAFONOVA  
Novel Anti-Hypertensive Drugs in Therapy of Glaucoma 28
- I.A. LOSKUTOV, T.A. TIMOFEYEVA  
Experience of Using Ophthalmic Ciprofloxacin after Microsurgical Intervention 34

# Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

## ТЬМА ОТСТУПАЕТ

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



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

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

Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Тел.: +7 (495) 510 28 79 [www.valeant.com](http://www.valeant.com)

**BAUSCH + LOMB**



# Возрастная макулярная дегенерация: антиVEGF-терапия и качество жизни пациентов

И.А. Лоскутов

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, loskoutigor@mail.ru

*Как показали результаты исследований, применение ранибизумаба позволяет улучшить остроту зрения. Причем подобное улучшение наблюдается уже через неделю после первой инъекции. Помимо этого, согласно опроснику оценки состояния зрения VFQ-25, улучшается качество жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, антиVEGF-терапия, ранибизумаб

Изменения в сетчатке, определяемые как возрастная макулярная дегенерация, или макулодистрофия (ВМД), связанная с возрастными изменениями, все чаще становятся причиной необратимой слепоты в развитых странах мира [1–6]. Так, в США неоваскулярной формой ВМД либо географической атрофией страдает не менее 7,5 млн человек [7]. Однако, по некоторым оценкам, примерно у 80% пациентов с ВМД признаки формирования субретинальной неоваскулярной мембраны не обнаруживаются [2]. Собственно неоваскулярная форма ВМД является причиной значительной потери зрения (до

0,1 и ниже) почти в 90% случаев [8]. По данным американских исследователей, у 10% лиц в возрасте 65–75 лет потеря центрального зрения необратима, а у 75,3% имеются те или иные проявления ВМД [9]. С возрастом заболеваемость, частота и темпы прогрессирования ВМД и большинства связанных с этим состоянием признаков (например, наличие крупных друз) возрастают [1]. Определяющую роль в патогенезе ВМД играют ангиогенные факторы, такие как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Это полипептид, выделяемый пигментным эпителием сетчатки глаза, оказывающий мощное митогенное

воздействие на клетки сосудистого эндотелия [10]. Этот фактор не только стимулирует распространение клеток сосудистого эндотелия, но и приводит к повышению проницаемости сосудов.

Ранибизумаб – это рекомбинантный фрагмент моноклонального антитела изотипа IgG, аналогичного человеческому фрагменту (Fab), который выборочно связывает человеческий VEGF. Ранибизумаб (интравитреальные инъекции 0,5 мг) одобрен для лечения неоваскулярной ВМД в России и ряде зарубежных стран. Показано, что ранибизумаб способствует быстрому улучшению зрения, которое наблюдается уже через неделю после первой инъекции, и улучшению качества жизни пациентов согласно опроснику оценки зрительной функции Национального института офтальмологии из 25 пунктов (Visual Functioning Questionnaire – VFQ-25).

На сегодняшний день более 10 000 пациентов в контролируемых клинических исследованиях получали лечение ранибизумабом. Доказано, что препарат безопасен



и хорошо переносится пациентами. Его эффективность и безопасность продемонстрированы в ходе трех регистрационных многоцентровых клинических исследований фазы III (PIER, MARINA и ANCHOR). В этих исследованиях у пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), обусловленной ВМД, получавших инъекции ранибизумаба интравитреально, зафиксировано стойкое длительное улучшение средней остроты зрения.

В исследовании MARINA у 94,5% пациентов группы ранибизумаба 0,3 мг и 94,6% пациентов группы ранибизумаба 0,5 мг острота зрения снизилась менее чем на 15 букв от исходной по сравнению с 62,2% пациентов, получавших плацебо [11].

В ходе исследования ANCHOR у 94,3% пациентов группы ранибизумаба 0,3 мг и 96,4% пациентов группы ранибизумаба 0,5 мг острота зрения снизилась менее чем на 15 букв от исходной по сравнению с 64,3% пациентов, получавших фотодинамическую терапию препаратом вертепорфин [12].

Качество жизни пациентов, страдающих неоваскулярной ВМД, зависит от многих факторов и осложняется тем, что заболевание часто поражает второй глаз. Потеря зрения и снижение остроты зрения, в частности, использовались в качестве основных критериев для измерения ключевого результата в нескольких клинических исследованиях ВМД [13]. Однако только острота зрения недостаточно для оценки качества жизни. Другие симптомы ХНВ, являющиеся вторичными для ВМД, – снижение чувствительности к контрастности, фотопсия, снижение цветного зрения, размер и характеристики центральной скотомы, а также повышенная чувствительность к блику также ухудшают качество жизни [14]. Более того, данные, полученные в ходе популяционного исследования с участием 2520 пожилых людей, показали, что снижение контрастности и потеря остроты зрения – независимые факторы

снижения эффективности выполнения повседневных задач [14].

В другом исследовании оценивали зависимость между широким спектром зрительных функций и критериями измерения физической активности у 782 пожилых людей. Измерение пространственного зрения, целостности поля и бинокулярности были в значительной мере связаны с функциональными результатами самостоятельного оцениваемой подвижности, устойчивости походки и подъема с кресла [15].

Опросник VFQ-25 был разработан для измерения субъективной оценки пациентом зрительной функции [16]. Эффективность оценки VFQ-25 подтверждена у пациентов, страдавших ВМД, возрастной катарактой, диабетической ретинопатией, первичной открытоугольной глаукомой, цитомегаловирусным ретинитом и снижением зрения по любой причине [17]. Специалистам удалось достичь консенсуса относительно стоимости качества жизни как основного результата терапевтических вмешательств. Доказано, что VFQ-25 обладает чувствительностью к изменениям остроты зрения, а также обеспечивает точное измерение изменений качества жизни во времени [18].

Качество жизни – трудноопределимое понятие, хотя физическое, психологическое и социальное функционирование рассматриваются в качестве ключевых элементов [11].

Поскольку ВМД и потеря зрения способны существенно влиять на качество жизни и связанные со зрением задачи, сохраняющие зрение методы лечения могли бы помочь поддерживать качество жизни. Следовательно, необходимо включить качество жизни в оценку эффективности лечения у пациентов, страдающих ВМД, в протоколы проспективных клинических исследований [10].

Применение ранибизумаба – первый метод лечения неоваскулярной ВМД, обеспечивающий заметное и клинически значимое улучшение зрительной функции,

о которой сообщают пациенты, по сравнению с инъекцией плацебо. Доказательство функциональных улучшений, о которых говорят пациенты, будет играть все более важную роль в понимании воздействия методов лечения на это хроническое заболевание в свете изменений в системе здравоохранения [19, 20].

Целью данного исследования было получение информации о демографических характеристиках пациентов с влажной формой ВМД, качестве жизни таких пациентов, а также о безопасности и эффективности ранибизумаба.

### Материал и методы

Открытое многоцентровое наблюдательное постмаркетинговое исследование популяции пациентов, получавших лечение ранибизумабом интравитреально в дозе 0,5 мг в рутинной практике, посвященное оценке эффективности, безопасности и качества жизни (с использованием опросника VFQ-25), проведено в нескольких российских центрах. В нем участвовало в общей сложности почти 5000 пациентов.

Ранибизумаб назначали в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата в течение шести месяцев.

Состоялось семь визитов пациентов в клинику:

- ✓ визит 1 (месяц 0) (визит включения);
- ✓ визит 2 (месяц 1 ± 3 дня);
- ✓ визит 3 (месяц 2 ± 3 дня);
- ✓ визит 4 (месяц 3 ± 3 дня);
- ✓ визит 5 (месяц 6 ± 7 дней);
- ✓ визит 6 (месяц 9 ± 7 дней) (факультативно);
- ✓ визит 7 (месяц 12 ± 7 дней) (заключительный визит).

### Результаты

В исследование были включены 219 пациентов, средний возраст – 70 лет. Возраст самого молодого пациента составил 41 год, самого пожилого – 91 год. Мужчин в исследовании было 145. Женщины соответственно составляли треть от общего числа участников. Пациентов со светлой радужкой



Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Характеристика	Количество пациентов	
	абс.	%
Пол		
▪ мужской	145	66,2
▪ женский	74	33,8
Цвет радужки		
▪ светлый	122	55,7
▪ смешанный	42	19,2
▪ темный	55	25,1

Таблица 2. Сведения о сопутствующих заболеваниях пациентов

Состояние	Результат	Количество пациентов	
		абс.	%
Артериальная гипертония	Нет (-)	53	24,2
	Есть (+)	166	75,8
Катаракта	-	83	37,9
	+	136	62,1
Хирургическое лечение катаракты	-	100	73,5
	+	36	26,5
Сахарный диабет	-	195	89
	+	24	11
Глаукома	-	205	93,6
	+	14	6,4
Гиперлипидемия	-	141	64,4
	+	78	35,9
Инфаркт миокарда	-	203	92,7
	+	16	7,3
Инсульт	-	212	96,8
	+	7	3,2
Тромбоэмболии	-	215	98,2
	+	4	1,8

Таблица 3. Клинические проявления

Фактор	Результат	Количество пациентов	
		абс.	%
Тип хориоидальной неоваскуляризации	Классический	108	56
	Минимально классический	18	9,3
	Оккультный	67	34,7
Наличие интратетинальных кист	Нет	127	58,3
	Да	91	41,7
Тип влажной формы макулодистрофии	Юкстафовеолярный	42	19,8
	Субфовеолярный	177	80,8
Наличие субретинальной жидкости	Нет	77	36
	Да	137	64
Отслойка нейроэпителия	Нет	101	46,8
	Да	115	53,2
Отслойка пигментного эпителия	Нет	78	36,1
	Да	138	63,9
Ангиоматозные ретинальные пролиферации	Нет	172	82,3
	Да	37	17,7

было 122, смешанным цветом – 42, темной радужкой – 55 (табл. 1)

Среди сопутствующих заболеваний лидировала артериальная гипертония – 166 пациентов. С учетом возраста участников исследования это неудивительно. Катаракта как одно из состояний, снижающих зрительные функции, выявлена в 62,1% случаев. Однако хирургическое лечение было проведено лишь в 26,5% случаев. Таким образом, поправка на помутнение хрусталика как фактор, снижающий зрение, минимальна. Другое важное состояние, потенциально опасное развитием осложнений со стороны органа зрения, а именно сахарного диабета, выявлено у 24 (11%) пациентов.

В 6,4% случаев пациенты страдали первичной глаукомой. Гиперлипидемия наблюдалась у 78 (35%) пациентов. Инфаркт миокарда перенесли 16 пациентов, что составило 7,3% от всех обследованных. Инсульт в анамнезе встречался еще реже – 3,2%. У четырех пациентов были анамнестические сведения о перенесенных тромбоэмболических состояниях (табл. 2).

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 3. Классическая ХНВ имела место в 108 случаях. У трети обследованных неоваскуляризация носила оккультный характер, и лишь в 18 случаях изменения имели минимально классический тип. За исключением двух случаев, все наблюдения касались субфовеолярной или юкстафовеолярной неоваскуляризации. Кистозные интратетинальные изменения наблюдались у 127 пациентов.

В 137 случаях субретинально определялась жидкость. При этом отслойка нейроэпителия отмечалась примерно в половине случаев, отслойка пигментного эпителия – в 63,9% случаев. Частота встречаемости ангиоматозных ретинальных пролифераций оказалась на уровне 17,7%.

Отметим, что в 180 случаях средний размер повреждения сетчатки составил 2,19 диска зрительного нерва (ДЗН). При этом максимальный размер был просто ги-





Таблица 4. Оценка повреждения макулы

Фактор	Количество пациентов, абс.	Минимум	Средняя	Медиана	Максимум
Размер повреждения в диаметрах диска зрительного нерва	180	0,2	2,19	1,55	20
Острота зрения по таблицам Снеллена с шести метров	211	0,02	0,29	0,25	1
Толщина сетчатки в центре, мкм	192	90	377,21	336	1250

Таблица 5. Назначение ранибизумаба

Число инъекций	Количество пациентов, получивших указанное число инъекций до начала исследования, абс.	Количество пациентов, получивших указанное число инъекций в ходе исследования, абс.
0	128	35
1	52	46
2	20	54
3	8	65
4	4	10
5	3	4
6	2	2
7	0	2
8	0	1
9	1	0
10	0	0
11	1	0

Таблица 6. Острота зрения по таблице Снеллена

Визит	Количество пациентов	Средняя	Стандартное отклонение	Достоверность различий	p*
1	211	0,287	0,016	–	–
2	162	0,348	0,025	0,047	0,041
3	131	0,348	0,023	0,059	0,001
4	145	0,345	0,022	0,062	2,00E-04
5	92	0,32	0,026	0,038	0,06
6	55	0,374	0,037	0,064	0,025
7	11	0,368	0,073	0,07	0,295

\* Достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест.

гантским (20 диаметров ДЗН). Эти данные приведены в табл. 4. Средняя острота зрения пациентов не превышала трех строчек по таблице Снеллена, а минимальные зрительные функции оценивались как 0,02. Утолщение сетчатки в 192 случаях было весьма значительным – в среднем 377,21 нм. Нельзя не отметить максимальное значение утолщения сетчатки – 1250 нм.

Таким образом, анализ характеристик клинических проявлений макулярной дистрофии пациен-

тов свидетельствует в пользу достоверности и сопоставимости результатов, поскольку подобные клинические характеристики других исследований повышают ценность настоящего наблюдения в плане возможности сравнительных оценок.

Исследование было наблюдательным. До начала исследования 128 пациентов не применяли ранибизумаб. Другая половина пациентов получала инъекции препарата до включения в исследование, причем одну и две инъ-

екции получили 52 и 20 пациентов соответственно. В одном случае количество инъекций, проведенных до включения в исследование, составило 11 (табл. 5).

Оценку эффективности введения ранибизумаба проводили с помощью таблиц Снеллена. Оказалось, что тенденция к повышению остроты зрения весьма очевидна, что соответствует данным многоцентровых исследований эффективности препарата.

Данные табл. 6 подтверждают факт повышения остроты зрения

офтальмология



после введения ранибизумаба. Наблюдения за естественным течением влажной формы макулодистрофии не оставляют шансов даже на сохранение зрительных функций. Поэтому важно, что повышение остроты зрения характеризует всю группу наблюдения. Следует учитывать влияние на средние показатели остроты зрения в тех случаях, когда ранибизумаб не вводился. Таким образом, данные о повышении остроты зрения на фоне лечения ранибизумабом дополняются фактом сохранения зрительных функций в группе пациентов с влажной формой макулодистрофии в целом. Эти данные согласуются с результатами исследований частоты развития слепоты у пациентов с влажной формой макулодистрофии в Европе.

Поскольку заболевание относится к категории состояний с прогрессирующим снижением зрительных функций, особую роль приобретают последовательные лечебные мероприятия, выполнение кото-

рых позволяет большинству пациентов сохранить зрительные функции.

Функциональные изменения отражают морфологические. Размер повреждения прогрессивно снижается на стадии активного лечения. Важно, что в целом размеры пораженной зоны с течением времени меньше, чем до проведения терапии.

Сравнения размеров повреждения наиболее показательны при проведении начальных инъекций (табл. 3–7).

Более точным морфометрическим показателем служит оценка толщины сетчатки в месте повреждения. Этот показатель учитывается во всех мультицентровых исследованиях эффективности лечения влажной формы макулодистрофии. Толщина сетчатки на фоне лечения прогрессивно снижается, что наряду с уменьшением распространности повреждения по площади дает улучшение зрительных функций.

Более подробно оценка толщины сетчатки представлена в табл. 8. Средняя толщина сетчатки 377 мкм достоверно снижается ко второму визиту и достигает 278 мкм в среднем к третьему визиту.

### Обсуждение

Влажная форма ВМД – одна из важнейших причин необратимой потери зрения в развитых странах. По некоторым оценкам, это состояние диагностируется более чем в половине зарегистрированных случаев значительного снижения зрения в Великобритании [20]. Частота встречаемости влажной формы макулодистрофии в Австралии оценивается в 17 000 случаев ежегодно. В США и Великобритании эти цифры составляют 250 000 и 26 000 соответственно [21].

Предотвратить грубые нарушения зрения можно лишь при своевременной диагностике и безотлагательно начатом лечении

Таблица 7. Сравнение размера повреждения с исходным уровнем

Визит	Количество пациентов	Средняя величина	Стандартное отклонение	Достоверность	p*
1	180	2,192	0,203	–	–
2	131	1,984	0,249	-0,061	0,775
3	105	1,359	0,088	-0,518	6,00E-07
4	132	1,442	0,081	-0,315	1,00E-04
5	81	1,364	0,113	-0,254	0,009
6	50	1,348	0,122	-0,296	0,007
7	11	1,627	0,53	-0,18	0,539

\* Достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест.

Таблица 8. Оценка толщины сетчатки в центре (мкм)

Визит	Количество пациентов	Средняя	Стандартная ошибка	Различие	p*
1	192	377,208	12,686	–	–
2	135	306,83	12,974	-93,394	9,00E-10
3	104	278,481	14,844	-119,049	1,00E-10
4	121	285,57	10,691	-102,025	4,00E-10
5	70	280,214	12,055	-97,652	7,00E-09
6	42	267,5	19,269	-135,119	2,00E-06
7	7	291,714	22,956	-150	0,1

\* Достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест.



Таблица 9. Суммарный показатель опросника VFQ-25 в сравнении с исходными данными

Визит	Количество пациентов	Средняя величина	Стандартное отклонение	Различие	p*
1	216	27,379	0,654	–	–
4	156	30,714	0,693	2,049	7,00E-07
5	16	31,458	2,006	2,393	0,2
7	209	29,465	0,596	2,135	9,00E-10

\* Достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест.

с использованием препарата с антиVEGF-активностью [20]. Это своеобразный стандарт, равно как и регулярное наблюдение, в ходе которого повторяются инъекции препарата при наличии клинических признаков макулярного отека.

Показано, что регулярные инъекции на начальном этапе создают условия для стабилизации процесса [22]. Проведение дальнейших инъекций по фиксированной схеме, а не по необходимости может привести к снижению достигнутого уровня зрительных функций [23].

Следует иметь в виду, что ответ неоваскулярной ВМД на введение ранибизумаба имеет начальную фазу, включающую три инъекции с быстрым ответом в виде увеличения остроты зрения. Впоследствии имеет место фаза стабильного состояния, но только если инъекции препарата продолжают по необходимости.

В исследовании ANCHOR фаза стабильности между третьим и 12-м месяцами сопровождалась повышением остроты зрения. В исследовании были включены пациенты преимущественно с классической формой неоваскулярной ВМД [11]. Для пациентов с минимально классической формой неоваскулярной ВМД

эти выводы тоже правомочны, что подтверждено результатами исследования MARINA [10]. Эти два важных исследования характеризуются использованием фиксированной ежемесячной дозы ранибизумаба.

Результаты исследования САТТ [19] показывают, что повышение остроты зрения в фазе стабильности достоверно выше у пациентов с фиксированными сроками введения препарата по сравнению с пациентами, которым вводили ранибизумаб в режиме *pro re nata*. Повышение остроты зрения в начальной фазе можно считать показателем того, насколько неоваскулярная мембрана способна реагировать на специфическую терапию, и, вероятно, определяется ее особенностями, прежде всего ее размерами [10]. В то же время факторы внешнего воздействия – частота введения препарата и сроки начала его введения [24].

Так, безотлагательно начатое лечение способствует максимальному восстановлению остроты зрения, а отсроченное воздействие чревато менее выраженным ответом вследствие развития таких изменений, как субретинальный фиброз или пигментная дисплазия сетчатки. Фаза стабильности считается признаком контроля течения заболевания.

Кроме того, имеется информация о влиянии таких факторов, как тип повреждения, курение [25]. При этом нельзя не отметить, что данные особенности были доказаны в определенных популяциях. Учитываются и факторы терапии, а именно регулярность повторных осмотров и принятий решений на повторные инъекции.

При анализе эффективности антиVEGF-терапии в ряде клиник Англии и Уэльса выяснилось, что 43% случаев значительной потери зрения связаны с отсроченным началом лечения [26].

Сравнение данных остроты зрения в фазе стабильности дает понимание роли изменений в интервалах отдаленных сроков наблюдения. Так, в фазу стабильности наблюдалось улучшение средней величины остроты зрения с наилучшей коррекцией на 4,61 буквы за период из шести визитов при условии сокращения интервала между визитами с восьми до четырех недель [27]. При этом для стабилизации зрительных функций может потребоваться до восьми инъекций [28].

### Заключение

Введение ранибизумаба пациентам с влажной формой возрастной макулодистрофии приводит к быстрому повышению зрения и улучшению качества жизни. ☺

### Литература

1. Klein R., Klein B.E., Linton K.L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study // *Ophthalmology*. 1992. Vol. 99. № 6. P. 933–943.
2. Kahn H.A., Leibowitz H.M., Ganley J.P. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings // *Am. J. Epidemiol.* 1977. Vol. 106. № 1. P. 17–32.
3. Sommer A., Tielsch J.M., Katz J. et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. № 20. P. 1412–1417.
4. Klein B.E., Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans // *Arch. Ophthalmol.* 1982. Vol. 100. № 4. P. 571–573.
5. Friedman D.S., O'Colmain B.J., Muñoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // *Arch. Ophthalmol.* 2004. Vol. 122. № 4. P. 564–572.



6. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States // Arch. Ophthalmol. 2004. Vol. 122. № 4. P. 477–485.
7. Friedman D.S., Katz J., Bressler N.M. et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey // Ophthalmology. 1999. Vol. 106. № 6. P. 1049–1055.
8. Ferris F.L., Fine S.L., Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy // Arch. Ophthalmol. 1984. Vol. 102. № 11. P. 1640–1642.
9. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocr. Rev. 1997. Vol. 18. № 1. P. 4–25.
10. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 14. P. 1419–1431.
11. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 14. P. 1432–1444.
12. Brown G.C., Murphy R.P. Visual symptoms associated with choroidal neovascularization. Photopsias and the Charles Bonnet syndrome // Arch. Ophthalmol. 1992. Vol. 110. № 9. P. 1251–1256.
13. West S.K., Rubin G.S., Broman A.T. et al. How does visual impairment affect performance on tasks of everyday life? The SEE Project. Salisbury Eye Evaluation // Arch. Ophthalmol. 2002. Vol. 120. № 6. P. 774–780.
14. West C.G., Gildengorin G., Haegerstrom-Portnoy G. et al. Is vision function related to physical functional ability in older adults? // J. Am. Geriatr. Soc. 2002. Vol. 50. № 1. P. 136–145.
15. Mangione C.M., Lee P.P., Pitts J. et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators // Arch. Ophthalmol. 1998. Vol. 116. № 11. P. 1496–1504.
16. Mangione C.M., Lee P.P., Gutierrez P.R. et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire // Arch. Ophthalmol. 2001. Vol. 119. № 7. P. 1050–1058.
17. Williams R.A., Brody B.L., Thomas R.G. et al. The psychosocial impact of macular degeneration // Arch. Ophthalmol. 1998. Vol. 116. № 4. P. 514–520.
18. Slakter J.S., Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment // Surv. Ophthalmol. 2005. Vol. 50. № 3. P. 263–273.
19. CATT Research Group, Martin D.F., Maguire M.G. et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 20. P. 1897–1908.
20. Rostron E., McKibbin M. Visual impairment certification secondary to ARMD in Leeds, 2005–2010: is the incidence falling? // Eye (Lond). 2012. Vol. 26. № 7. P. 933–936.
21. Owen C.G., Jarrar Z., Wormald R. et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK // Br. J. Ophthalmol. 2012. Vol. 96. № 5. P. 752–756.
22. Boyer D.S., Heier J.S., Brown D.M. et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2009. Vol. 116. № 9. P. 1731–1739.
23. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P. et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 // Am. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 145. № 2. P. 239–248.
24. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin D.F., Maguire M.G. et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 7. P. 1388–1398.
25. Klein R., Knudtson M.D., Cruickshanks K.J., Klein B.E. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study // Arch. Ophthalmol. 2008. Vol. 126. № 1. P. 115–121.
26. Kelly S.P., Barua A. A review of safety incidents in England and Wales for vascular endothelial growth factor inhibitor medications // Eye (Lond). 2011. Vol. 25. № 6. P. 710–716.
27. Dadgostar H., Ventura A.A., Chung J.Y. et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2009. Vol. 116. № 9. P. 1740–1747.
28. Gerding H., Loukopoulos V., Riese J. et al. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2011. Vol. 249. № 5. P. 653–662.

### Age-Related Macular Degeneration: Anti-VEGF-Therapy and Quality of Patients' Life

I.A. Loskutov

Scientific Clinical Center of JSC 'Russian Railways'

Contact person: Igor Anatolyevich Loskutov, loskoutigor@mail.ru

*The data obtained during the study demonstrated that administration of ranibizumab allows to improve visual acuity observed as early as one week after the onset of therapy. Apart from that, according to the Visual Function Questionnaire (VFQ-25) scoring, ranibizumab was also able to improve quality of patients' life.*

**Key words:** age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, ranibizumab

# 3-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ И АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ

ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА 2015

18–19 СЕНТЯБРЯ 2015  
ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ТОРГОВЛИ  
МОСКВА, РОССИЯ

## СОВМЕСТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- 6-й международный симпозиум по пластической хирургии
- 8-й всемирный конгресс превентивной и регенеративной медицины Pygamed

Эстетическая дерматология · Пластическая хирургия ·  
Регенеративная медицина · Профилактическая  
и антивозрастная медицина

[www.amwc-russia.ru](http://www.amwc-russia.ru)  
[www.euromedicom.com](http://www.euromedicom.com)



# Современная клиника и лечение аденовирусного кератоконъюнктивита

Е.А. Каспарова, Евг.А. Каспарова, А.А. Каспаров

Адрес для переписки: Елизавета Аркадьевна Каспарова, cornea@live.com

*По мнению авторов, основу лечения аденовирусной инфекции глаза должен составлять индуктор синтеза эндогенного интерферона Полудан®. Препарат способствует продукции собственного высокоактивного интерферона, эффективность которого в сотни раз превышает таковую любых препаратов экзогенного интерферона.*

**Ключевые слова:** аденовирусный кератоконъюнктивит, эндогенный интерферон, персистирующие эпителиальные и субэпителиальные инфильтраты, грубые рубцы, Полудан

Аденовирусная инфекция наряду с офтальмогерпесом считается наиболее распространенным видом вирусной патологии глаза. Аденовирусные кератоконъюнктивиты (АВКК) отличаются высокой контагиозностью и часто принимают характер эпидемических вспышек, приводя к вынужденному закрытию глазных отделений [1]. В последние годы в офтальмологической клинической практике стали встречаться осложнения, а также хронические и рецидивирующие формы АВКК, отличающиеся хроническим течением. Их появление

связывают с рядом факторов, в частности со штаммовыми особенностями возбудителя, ассоциациями аденовируса с вирусом простого герпеса, снижением общего иммунного фона у населения (увеличением количества больных с различными иммунодефицитными состояниями, после пересадки органов, длительно принимающих стероиды, и т.д.), а также с последствиями нерационально проводимой терапии [2]. АВКК – это воспаление слизистой оболочки глаза (конъюнктивы) и роговицы, вызываемое аденовирусом.

Как правило, инфекция передается контактным путем – при пожимании рук, соприкосновении с предметами, которые до этого трогал больной, проведении офтальмологических контактных обследований, таких как измерение внутриглазного давления по Маклакову или ультразвуковое исследование сред глаза.

Поскольку излюбленной локализацией аденовируса являются верхние дыхательные пути, возможен воздушно-капельный путь инфицирования – попадание зараженных микрокапель в глаза при чихании и кашле больного.

Возможно также возникновение аденовирусного конъюнктивита как осложнения – при наличии у больного острой респираторной вирусной инфекции аденовирусной этиологии. В такой ситуации поражению глаз предшествует повышение температуры тела, лихорадка, увеличение подчелюстных и околоушных узлов.

Инкубационный период при заражении контактным путем длится от пяти до семи дней. Вирус распространяется очень быстро. Нередки вспышки эпидемий аденовирусных конъюнктивитов.



Симптоматика АВКК очень характерная. Обычно воспаление начинается на одном глазу и переходит на другой. Сначала появляются отек и покраснение век и конъюнктивы, возникает обильное слезотечение и светобоязнь. Отек иногда настолько силен, что пациенту трудно закрыть глаза, а слизистая (конъюнктив) так отечна, что может ущемляться между веками (хемоз).

Помимо этого характерны жалобы, свойственные всем пациентам с конъюнктивитом, – ощущение инородного тела (засоренности) в глазу, жжение, боль.

При поражении вирусом роговицы присоединяются жалобы на снижение и затуманивание зрения, боли и чувство инородного тела в глазу.

Профессор М.Л. Краснов когда-то назвал аденовирусный конъюнктивит «глазным насморком». Однако те формы АВКК, которые все чаще встречаются в наши дни, больше напоминают пневмонию – так называемые осложненные формы АВКК.

Е.А. Каспарова [3] на обширном клиническом материале определила основные группы осложненных форм АВКК. Аденовирусная этиология была подтверждена данными иммунофлуоресцентного исследования соскоба конъюнктивы с использованием поливалентной специфической сыворотки.

### **Классификация осложненного АВКК, предложенная Е.А. Каспаровой**

1. АВКК, осложненные острым тяжелым течением инфекции, поражением конъюнктивы и близлежащих тканей. Причиной их возникновения являются, по-видимому, штаммовые особенности аденовируса (серотипы 5, 8, 19, 37).

Для этой формы осложненных АВКК характерны резко выраженное воспаление конъюнктивы (отек и гиперемия, множественные фолликулы, обильное отделяемое слизисто-гнояного характера, нередко с образованием некротических пленок, иногда

хемоз конъюнктивы) и роговицы (сливные монетовидные эпителиально-стромальные инфильтраты вплоть до дисковидного), часто серозный иридоциклит, сопутствующий дакриoadенит, отек орбитальной клетчатки (вплоть до развития синдрома верхушки орбиты) (рис. 1 и 2), воспаление верхних дыхательных путей, гайморит, ринит.

2. АВКК, осложненные развитием токсико-аллергических реакций. Возникают на фоне длительного использования химиотерапевтических противовирусных средств, таких как флореналь, Бонафтон®, теброфен, Офтан® Иду, препаратов ацикловира (Зовиракс®, Виролекс), а также антибиотиков.

Клинически токсико-аллергические реакции проявляются в виде выраженного усиления гиперемии конъюнктивы, в частности при длительном сроке закапывания препарата Офтан® Иду – в течение более двух-трех недель. Гиперемия конъюнктивы век и переходной складки приобретает характерный синюшный оттенок (рис. 3 и 4). В роговице усиливается инфильтрация, нарастает отек эпителия. Одновременно возникают признаки чешуйчатого дерматоблефарита и дерматита кожи лица, сопровождающиеся мучительным зудом.

3. Стероидоосложненные формы АВКК. Причиной их возникновения является распространенная и в нашей стране, и за рубежом монотерапия кортикостероидами либо комбинированными препаратами (кортикостероид + антибиотик).

Клинически эти формы характеризуются торпидным, длительным течением АВКК, относительно быстрым купированием симптомов конъюнктивита и упорным рецидивирующим кератитом, который завершается грубым рубцеванием роговицы (рис. 5). У 1/3 больных наблюдаются АВКК, осложненный реактивацией вируса простого герпеса вследствие длительного местного применения кортикостеро-



*Рис. 1. Пациент с тяжелой формой АВКК, осложненного присоединением пленок и воспалением окружающих органов*



*Рис. 2. Пациент с тяжелой формой АВКК, осложненного воспалением окружающих органов (воспаленная слезная железа)*



*Рис. 3. Пациентка с АВКК, осложненным токсико-аллергической реакцией, возникшей вследствие ошибочной терапии – применения мази ацикловира в течение двух недель*



*Рис. 4. Пациент с АВКК, осложненным токсико-аллергической реакцией, возникшей на фоне применения мази Бонафтон в течение десяти дней*



Рис. 5. Стероидосложненная форма АВКК

идов. Наличие герпесвирусной инфекции было подтверждено с помощью иммунофлуоресцентного исследования соскоба с конъюнктивы.

Клинически проявляется возникновением на роговице помимо характерных для АВКК точечных монетовидных инфильтратов фокусов древовидной формы (вплоть до развития дискоидного кератита), часто сопровождаемых вовлечением в воспалительный процесс радужки и цилиарного тела и протекающих с характерными для офтальмогерпеса рецидивами.

Резюмируя сказанное, отметим, что выявленные клинические особенности осложненного АВКК свидетельствуют об их тяжести, различном патогенезе и, следовательно, необходимости применения лечения, учитывающего особенности этиологии.

### Лечение АВКК

Существуют три основных направления в лечении и профилактике вирусных заболеваний глаз:

- 1) химиотерапия;
- 2) специфическая иммунотерапия (вакцины, иммуноглобулины);
- 3) неспецифическая иммунотерапия (интерферон, индукторы интерферона – интерфероногены, иммуностимуляторы и др.).

Эффективные химиотерапевтические противовирусные препараты для лечения аденовирусной инфекции, подобные ацикловиру при офтальмогерпесе, в офтальмологической практике отсутствуют. Обнадёживающие результаты в лечении аденовирусной инфекции глаз были получены группой ученых во главе с Y.J. Gordon с помощью химиоте-

рапевтического средства – цидофовира [4].

J. Hillenkamp и соавт. [5] провели рандомизированное исследование цидофовира. В исследовании участвовали пациенты с АВКК. Как в эксперименте, так и на клиническом материале отмечалась плохая переносимость препарата в связи с выраженными токсико-аллергическими реакциями.

Применяемые в нашей стране противовирусные химиотерапевтические средства – глазные мази теброфен, флореналь, Бонафтон® также не решают проблему успешного лечения АВКК из-за высокой частоты токсических реакций [6–8].

Клинические испытания, проведенные Э.Е. Кухарь [9] в двух равных группах больных АВКК двойным слепым методом, не выявили разницы в терапевтической эффективности применяемых перорально таблеток Бонафтона и плацебо. Токсические явления (жидкий стул, недомогания, головная боль) отмечались у каждого пятого больного группы Бонафтона.

Ганцикловир в виде глазной мази был применен J. Huang и соавт. [10] в культуре клеток, зараженных аденовирусом. Исследователи отмечали значительный ингибирующий эффект препарата в отношении ряда штаммов аденовируса.

Вакцины против аденовирусов не используются из-за доказанной онкогенности [11].

В исследованиях *in vitro* зарегистрирован ингибирующий эффект интерферонов бета и гамма, а также иммуноглобулина G [12, 13].

В докладе, посвященном вирусным заболеваниям и прозвучавшем на конгрессе офтальмологов Великобритании (Ливерпуль) в 2012 г., ведущий британский специалист по заболеваниям роговицы S. Tuft [14] отметил отсутствие в офтальмологической практике эффективных средств в лечении аденовирусных поражений роговицы. Он, как и многие другие западные

офтальмологи [14–16], предложил в тяжелых случаях АВКК использовать кортикостероиды в виде капель.

С нашей точки зрения, наличие выраженного иммунодепрессивного эффекта у кортикостероидов делает их назначение при аденовирусной инфекции крайне нежелательным.

Е.А. Каспарова показала [3], что назначение кортикостероидов в виде капель и (или) инъекций при АВКК приводит к ряду осложнений, таких как:

- ✓ рецидивирование и хронизация воспаления;
- ✓ утяжеление исходного процесса – прогрессирующие поражения роговицы, вовлечение в процесс радужки (кератоирит, ирит);
- ✓ повышение внутриглазного давления.

Кроме того, у 1/3 больных АВКК, которым были назначены кортикостероиды, выявлено присоединение герпетической инфекции, что значительно утяжелило как само течение болезни, так и ее исход (грубые рубцы, персистирующие инфильтраты, задние синехии, рецидивирование воспаления).

Некоторый успех в лечении АВКК был получен с помощью препаратов генно-инженерного человеческого интерферона – Реаферона, Реальдирона, Офтальмоферона, которые по активности превосходят препараты лейкоцитарного интерферона (для сравнения: активность лейкоцитарного интерферона – 200 ЕД/мл, Реаферона – 100 000 ЕД/мл).

К преимуществам рекомбинантного интерферона перед лейкоцитарным интерфероном аналогичной активности относится технология его изготовления, исключающая передачу вируса иммунодефицита человека. Однако при назначении этих препаратов нередко возникают аллергические реакции, проявляющиеся в выраженном усилении гиперемии и отека конъюнктивы глазного яблока и век. Кроме того, ни один из этих препаратов





не может быть применен инъекционно [3].

Существуют два способа использования интерферона при вирусных инфекциях. Первый предусматривает получение готовых препаратов интерферона – экзогенно, в условиях производства биологических препаратов. Экзогенный интерферон может быть донорского или рекомбинантного происхождения (препараты этой группы рассмотрены выше). Второй предполагает применение веществ, способных вызывать выработку интерферона в организме (эндогенный интерферон). Эти препараты называются интерферонотгенами.

Успех в лечении и профилактике аденовирусной инфекции глаз наметился благодаря развитию неспецифической иммунотерапии, основанной на использовании индукторов интерферона – интерферонотгенов. Первое сообщение об успешном применении в клинике экспериментального интерферонотгена ИВС (инактивированный нагреванием вирус леса Семлики) было сделано в нашей стране в 1966 г. А.А. Каспаровым [17]. Дальнейшее развитие этот принцип получил с появлением индукторов интерферона второго поколения. Лучший из них – Полудан®, впервые описанный в статье профессора А.А. Каспарова и соавт. в 1972 г. [18]. Данный препарат, как было показано в работах А.А. Каспарова и соавт., – высокоэффективное средство в лечении наиболее тяжелых проявлений офтальмогерпеса.

В 1983 г. А.А. Каспаровым [18] установлена выраженная лечебная активность Полудана при АВКК в отсутствие токсико-аллергических реакций, характерных для других противовирусных средств. Полудан® – высокоэффективный нетоксичный индуктор интерферонов альфа, бета и гамма. Исследования, проведенные совместно с сотрудниками кафедры иммунологии РГМУ, показали, что введение Полудана вызывает значительное усиление активнос-

сти естественных киллеров, исходно сниженной у пациентов с офтальмогерпесом.

При изучении влияния Полудана на иммунологические показатели *in vitro* установлено, что препарат стимулирует не только естественную цитотоксичность (защитную функцию, способность разрушать чужеродные или зараженные клетки, подавлять репродукцию вируса), но и функционирование других иммунокомпетентных клеток, в регуляции активности которых существенную роль играют интерфероны.

Значение интерферонов, индуцированных введением Полудана, не ограничивается ингибированием репродукции вирусов. Не менее важна роль препарата как иммуномодулятора и регулятора иммунных реакций, запускающих каскад цитокинов.

Эффективность Полудана доказана:

- 1) экспериментально;
- 2) в исследованиях интерферонотгенеза у здоровых добровольцев;
- 3) в рандомизированных исследованиях, проведенных в трех группах больных [19].

Е.А. Каспарова [3] предлагает комплексную иммунотерапию сложных форм АВКК на основе применения индуктора интерферона Полудана в виде частых инстилляций (шесть – восемь раз в день) и повторных субконъюнктивальных (парабульбарных) инъекций. Инъекции Полудана применяли в повышенной дозе 200 ЕД (два флакона на 1 мл 0,5%-ного Новокаина) два раза в неделю, в особо тяжелых случаях – каждый второй день.

Терапия Полуданом была дополнена двух-трехкратными инстилляциями Чигаина, что обеспечивало синергидный терапевтический эффект. Чигаин – очищенная сыворотка молозива, содержащая секреторный иммуноглобулин А. Последний локализуется на слизистых оболочках и способен ингибировать широкий спектр вирусов, включая аденовирусы [2, 4].

Полудан® – высокоэффективный нетоксичный индуктор интерферонов альфа, бета и гамма. Как показали результаты проведенных исследований, на фоне применения препарата Полудан® значительно усиливается активность естественных киллеров, исходно сниженная у пациентов с офтальмогерпесом

Благодаря данной комбинации значительно ускорились достижение нормализации конъюнктивы. При преобладании в клинической картине признаков кератита инстилляцией Полудана дополняли его введением в виде парабульбарных или субконъюнктивальных инъекций (пять – десять инъекций на курс).

При выраженной инфильтрации конъюнктивы и многочисленных фолликулах раствор Полудана на новокаине в объеме 0,3–0,5 мл вводили субконъюнктивально, в область нижней переходной складки (рис. 6), до пяти – десяти инъекций на курс с интервалом один-два дня в тяжелых случаях. При меньшей тяжести достаточным было введение два раза в неделю.

Непосредственно перед каждой инъекцией после инстилляционной анестезии (1%-ный раствор



Рис. 6. Инъекция Полудана в складку конъюнктивы



Дикаина, двукратное введение) ребром стеклянной палочки выполняли соскоб эпителия конъюнктивы верхнего и нижнего сводов (рис. 7).

При необходимости назначали мидриатики. Антибиотики применяли строго в редких инстилляциях (не более трех раз в день), предпочтение отдавали препаратам Левомецетин и Тобрекс. Мощные современные антибиотики с широким спектром действия не показаны при АВКК по ряду причин. Прежде всего потому что они не воздействуют на вирусы. Назначение антибиотиков при АВКК исключительно профилактическое. В профилактических же целях не стоит назначать мощный моксифлоксацин, достаточно Левомецетина. Кроме того, не стоит забывать, что, чем дольше терапия антибиотиком, тем выше вероятность проявления его токсичности и/или побочного действия,

а также развития резистентной к нему микрофлоры.

При наличии токсико-аллергических реакций (блефародерматоconjunctивит и др.) вследствие предшествующего применения химиотерапевтических противовирусных препаратов или антибиотиков последние отменяли и назначали Полудан® в инстилляциях и субконъюнктивальных (парабульбарных) инъекциях по описанной выше схеме. Одновременно назначали десенсибилизирующую терапию, включавшую примочки с раствором борной кислоты, инстилляцией препаратов хромглюквата натрия (Лекролин®, Хай-Кром), аппликации гидрокортизоновой мази на кожу век, антигистаминные препараты внутрь. Назначение Чигаина в этих случаях не рекомендовано.

При стероидоосложненной форме АВКК стероидные препараты во всех формах отменяли и назначали Полудан в инстилляциях и субконъюнктивальных (парабульбарных) инъекциях. При наличии у пациентов помимо аденовирусной герпетической инфекции лечение дополняли препаратами ацикловира (мазь глазная, таблетки).

По данным Е.А. Каспаровой, длительность лечения неосложненных форм АВКК по схеме «Полудан® только в инстилляциях» составила  $17,4 \pm 1,6$  дня, в то время как у пациентов контрольной группы, получавших антибиотики и антисептики в каплях, —  $32 \pm 2,9$  дня. В группе больных с осложненными, тяжелыми АВКК, которых лечили по системе «Полудан® в инъекциях и инстилляциях и Чигаин в каплях, массаж стеклянной палочкой, дополнительно назначенные исходя из этиологии осложненного АВКК препараты (противоаллергические или противогерпетические)» срок лечения составил всего  $14,3 \pm 2,1$  дня.

По нашему мнению, хорошая эффективность лечения в группе осложненного АВКК связана с предложенной инъекционной

методикой введения Полудана в виде субконъюнктивальных (парабульбарных) инъекций, обеспечившей более выраженное интерференообразование по сравнению с инстилляциями. Результаты экспериментально-клинических исследований продемонстрировали достижение сходных уровней продукции эндогенного интерферона в крови (до 110 ЕД/мл) и в слезной жидкости (до 75 ЕД/мл) [19].

Таким образом, методика лечения АВКК с помощью периокулярных инъекций Полудана в высокой дозе (200 ЕД) решает две задачи. Во-первых, позволяет достичь системного интерференообразования в достаточно высоких титрах и интенсифицировать процесс лечения. Во-вторых, отпадает необходимость ежедневной явки к врачу пациента с АВКК, опасного для окружающих в эпидемическом отношении.

## Осложнения тяжелых форм АВКК

Персистирующие эпителиальные и субэпителиальные инфильтраты. Наши клинические наблюдения свидетельствуют о длительной персистенции (от трех до восьми месяцев) эпителиальных и субэпителиальных инфильтратов роговицы у отдельных больных с осложненным АВКК, несмотря на медикаментозное лечение. Пока эти инфильтраты не замещаются рубцами, существует опасность инфицирования других офтальмологических пациентов при различных контактных процедурах (тонометрии, тонографии, ультразвуковом исследовании и проч.).

Для устранения длительно существующих отдельных точечных эпителиальных инфильтратов нами была проведена микродиатермокоагуляция (МДК) этих инфильтратов (рис. 8). МДК выполняется с помощью игольчатого электрода диаметром 0,1 мм, а также новой модели отечественного электрохирургического аппарата для офтальмологии ЭХВЧ-5-1-0.



Рис. 7. Соскоб стеклянной палочкой

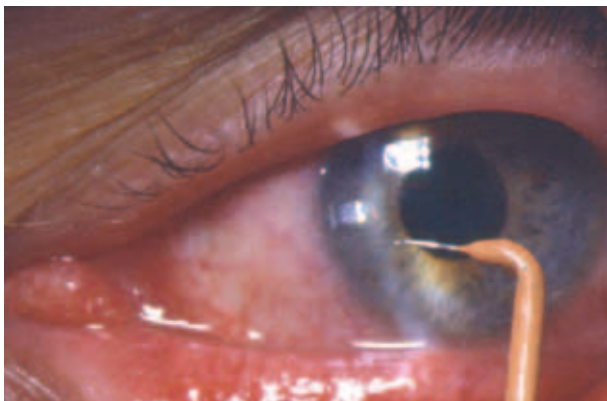


Рис. 8. МДК субэпителиального инфильтрата



В основном мы использовали импульсный режим работы при силе тока 2–3 мА. После местной анестезии 1%-ным раствором Дикаина накладывали векорасширитель и проводили МДК с помощью щелевой лампы.

После процедуры закладывали мазь антибиотика и накладывали повязку до вечера или следующего утра. В постоперационном периоде помимо инстилляций Полудана пациенты применяли эпителизирующие мази и инстилляции дезинфицирующих средств.

Е.А. Каспарова [3] рассматривает три клинических случая – пациентов после АВКК с осложнением в виде субэпителиальных инфильтратов. Во всех случаях своевременное применение МДК позволило быстро и успешно ликвидировать длительно существовавшие (от трех до восьми месяцев) инфильтраты роговицы. Случаев рецидивирования не наблюдалось.

### Грубые монетовидные помутнения

По данным А.Г. Казакбаева и В.Б. Мальханова [6], у 47% пациентов с АВКК развились грубые монетовидные помутнения роговицы, снизившие остроту зрения на 0,2–0,3.

Согласно нашим наблюдениям, после перенесенного АВКК острота зрения не восстановилась у 18% пациентов [3]. Помимо снижения остроты зрения резко падает качество зрения, и пациенты с этим осложнением часто жалуются на ощущение взгляда через грязное стекло.

Многие авторы предлагают использовать так называемую резорбирующую терапию, включающую протеолитические ферменты, тканевую терапию и даже кортикостероиды. Однако длительное применение этих веществ не всегда приводит к достижению желаемого результата.

Для устранения центральных грубых помутнений (рис. 9), локализующихся в передних слоях

стромы, нами была проведена фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) у десяти пациентов на 15 глазах. В большинстве случаев (60%) это были пациенты со стероидосложненной формой АВКК. После активного периода заболевания прошло от шести месяцев до двух лет.

ФТК выполняли на эксимерном лазере NIDEK (Япония) в клинике «Новый взгляд». При этом на шести глазах была эмметропическая рефракция, на шести – миопия слабой и средней степени. В трех случаях имела место гиперметропия слабой степени.

Во всех случаях помутнения удалось полностью устранить либо значительно уменьшить их интенсивность. Помимо терапевтического эффекта – элиминации грубых помутнений у пациентов с миопией удалось достичь рефракционного эффекта, то есть эмметропии, благодаря дополнению ФТК фоторефракционной кератэктомией. У пациентов с эмметропией и гиперметропией произошел сдвиг рефракции в сторону усиления гиперметропии в пределах 1–3 диоптрий. Острота зрения повысилась на всех оперированных глазах с 0,08–0,2 до 0,4–1,0 при сроках наблюдения от трех месяцев до одного года. В послеоперационном периоде применяли инстилляции Полудана, а также эпителизирующих препаратов и дезинфицирующих средств. Рецидивирования аденовирусной инфекции не наблюдалось.

### Заключение

На основании обширного клинического опыта, а также клинко-лабораторных исследований нами предложена удобная клиническая классификация осложненных форм АВКК, являющихся прежде всего следствием неэффективной или нерациональной терапии.

Выделены три формы осложненного АВКК:

1) острая, с тяжелым течением, сопровождающаяся поражением близлежащих тканей;

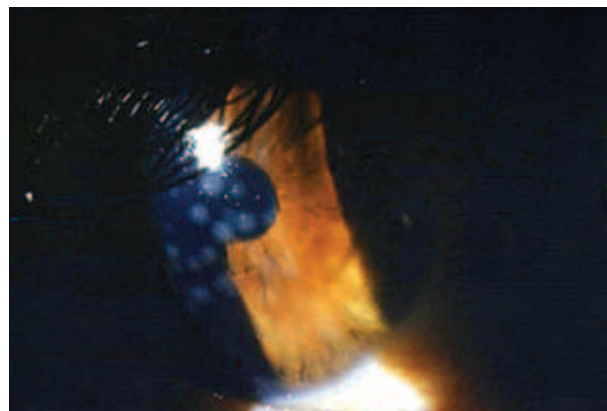


Рис. 9. Множественные помутнения в центральной оптической зоне после перенесенного АВКК

2) токсико-аллергическая, связанная с нерациональной терапией химиотерапевтическими средствами (Офтан® Иду, ацикловир, Бонафтон и др.);

3) стероидосложненная, характеризующаяся многомесячным хроническим течением и упорным рецидивирующим кератитом.

У 1/3 больных выявлено присоединение герпесвирусной инфекции, значительно утяжелившей течение АВКК. Предложенная классификация облегчает рациональный выбор методов лечения в зависимости от форм.

Основой лечения аденовирусной инфекции глаза – от сравнительно легких форм типа аденовирусного конъюнктивита до тяжелых осложненных форм АВКК, по нашему мнению, должно быть применение индуктора эндогенного интерферона – Полудана в виде капель, инъекций. Полудан® способствует продукции собственного высокоактивного интерферона, в сотни раз превосходящего по эффективности любые препараты экзогенного интерферона.

Предложенная нами усовершенствованная методика применения Полудана при АВКК, предусматривающая более редкое введение препарата в больших дозах, высокоэффективна. В отличие от терапии Полуданом при офтальмогерпесе (пять–шесть раз в неделю по 100 ЕД) усовершенствованная



методика предполагает более редкое введение – два-три раза в неделю в более высоких дозах 200 ЕД в виде периокулярных инъекций. Это позволяет обеспечивать сходный уровень системного и местного интерферонобразования. Кроме того, при

использовании такой методики отпадает необходимость ежедневной явки к врачу пациентов с осложненными АВКК, опасных для окружающих в эпидемиологическом отношении.

Для лечения осложнений АВКК, таких как субэпителиальные

персистирующие роговичные инфильтраты, мы успешно применили МДК, а для элиминации грубых поверхностных помутнений роговицы – ФТК, которая значительно повысила как остроту, так и качество зрения. ☺

## Литература

1. Анджелов В.О. Аденовирусные заболевания глаз. Этиология, клиничко-эпидемиологические особенности, лечение и профилактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1971.
2. Lenaerts L., De Clercq E., Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections // Rev. Med. Virol. 2008. Vol. 18. № 6. P. 357–374.
3. Каспарова Е.А. Клинические особенности и иммунотерапия осложненных форм аденовирусного кератоконъюнктивита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
4. Gordon Y.J., Romanowski E.G., Araullo-Cruz T. Abstracts of Int. Conf. on Cornea, Eye Banking and External Diseases. Jerusalem, Israel, June 20–24, 1993. P. 4.
5. Hillenkamp J., Reinhard T., Ross R.S. et al. The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study // Ophthalmology. 2002. Vol. 109. № 5. P. 845–850.
6. Казакбаев А.Г., Мальханов В.Б. Эффективность некоторых противовирусных препаратов при лечении эпидемического кератоконъюнктивита // Офтальмологический журнал. 1989. № 5. С. 287–288.
7. Манойлова И.К., Золоторева А.И., Конева Е.Б. и др. Особенности течения аденовирусного кератоконъюнктивита // Вестник офтальмологии. 1989. № 7. С. 56–58.
8. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. М.: Медицина, 1981.
9. Кухарь Э.Е., Маевская Т.М. Герпетический кератит. Методы экспериментальной химиотерапии. М., 1971.
10. Huang J., Kadonosono K., Uchio E. Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods // Clin. Ophthalmol. 2014. Vol. 8. P. 315–320.
11. Gordon Y.J., Romanowski E., Araullo-Cruz T., De Clercq E. Pretreatment with topical 0.1% (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine inhibits adenovirus type 5 replication in the New Zealand rabbit ocular model // Cornea. 1992. Vol. 11. № 6. P. 529–533.
12. Uchio E., Inoue H., Fuchigami A., Kadonosono K. Anti-adenoviral effect of interferon- $\beta$  and interferon- $\gamma$  in serotypes that cause acute keratoconjunctivitis // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2011. Vol. 39. № 4. P. 358–363.
13. Nwanegbo E.C., Romanowski E.G., Gordon Y.J., Gambotto A. Efficacy of topical immunoglobulins against experimental adenoviral ocular infection // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. Vol. 48. № 9. P. 4171–4176.
14. Tuft S. Viral keratitis-management. The Royal College of Ophthalmologists Annual Congress 2012, Final programme and abstracts book.
15. Laibson P.R. Adenoviral keratoconjunctivitis // Int. Ophthalmol. Clin. 1975. Vol. 15. № 4. P. 187–201.
16. Kanski J.J., Bowling B. Clinical ophthalmology, a systematic approach. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders. P. 142–143.
17. Куничева Г.С., Каспаров А.А., Вильнер Л.М., Зейтленок Н.А. Клинический опыт применения интерферонгена при лечении аденовирусных и герпетических поражений глаз // Вестник офтальмологии. 1966. № 6. С. 17–20.
18. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М.: Медицина, 1994.
19. Каспарова Е.А., Фадеева Л.Л. Интерфероногенная активность Полудана в организме кроликов и человека при различных схемах введения // Сборник научно-практической конференции по глазным болезням, посвященной 100-летию Воронежской областной офтальмологической больницы. Воронеж, 1998.

## Modern Clinical Picture and Treatment of Adenovirus Keratoconjunctivitis

Ye.A. Kasparova, Yevg.A. Kasparova, A.A. Kasparov

Moscow Research Ophthalmic Center 'New Look'

Contact person: Yelizaveta Arkadyevna Kasparova, cornea@live.com

*According to the authors' view, treatment of adenovirus keratoconjunctivitis should be based on using Poludan® as an inducer of endogenous interferon synthesis. This drug was known for contributing to production of endogenous highly active interferon with efficacy exceeding by hundred fold that one of any drugs of exogenous interferons.*

**Key words:** adenovirus keratoconjunctivitis, endogenous interferon, persistent epithelial and subepithelial infiltrates, severe scars, Poludan

veropharm

# Полудан

PolyA + PolyY

лиофилизат для приготовления  
глазных капель 100 ЕД, № 1, № 3

- Выраженная противовирусная и иммуномодулирующая активность\*
- Стимулирует выработку эндогенного интерферона в сыворотке крови и слезной жидкости\*
- Показан взрослым и детям при вирусных заболеваниях глаз: аденовирусном и герпетическом конъюнктивите, поверхностном кератоконъюнктивите, кератите\*

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Полудан, лиофилизат для приготовления глазных капель от 10.11.2014 г.



[www.poludan.ru](http://www.poludan.ru)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания АО «ВЕРОФАРМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, корп. 95 и корп. 67  
Тел.: (49243) 7-17-53. E-mail: [info@veropharm.ru](mailto:info@veropharm.ru), [www.veropharm.ru](http://www.veropharm.ru). РУ № ЛС-002205 от 12.03.2012 г. Реклама. 09.06.2015



Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

# Клиническая онкология органа зрения\*

С.В. Саакян

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Саакян, himed@himedtech.ru

*В статье рассмотрены виды доброкачественных и злокачественных новообразований органа зрения, представлены современные подходы к их диагностике и лечению.*

**Ключевые слова:** офтальмоонкология, доброкачественные и злокачественные новообразования придаточного аппарата глаза, диагностика, лечение

## Введение

Офтальмоонкология – направление офтальмологии, которое занимается выявлением и лечением опухолей органов зрения. Возможная локализация опухолей:

- ✓ придаточный аппарат (веки, конъюнктива);
- ✓ внутриглазные (сосудистый тракт, сетчатка);
- ✓ орбита.

В каждой из перечисленных зон могут возникать как доброкачественные, так и злокачественные новообразования. Согласно статистике, преобладают доброкачественные эпителиальные опухоли.

Наиболее распространенными являются опухоли придаточного ап-

парата глаза, 70–80% из них приходятся на опухоли век. Возрастная категория пациентов – от шести месяцев. Женщины болеют в полтора раза чаще мужчин.

Существует большое количество разновидностей эпителиальных образований придаточного аппарата (рис. 1). К доброкачественным относятся папиллома, сенильная бородавка, кожный рог, кератоакантома, эпителиома Боуэна, пигментная ксеродерма. Распространенными злокачественными новообразованиями являются базально-клеточный рак, а также различные сосудистые новообразования.

Существуют следующие инструментальные методы диагностики опухолей век:

- ✓ биомикроскопия;
- ✓ оптическая когерентная томография;
- ✓ дистанционная томография;
- ✓ компьютерная томография (КТ);
- ✓ цитологическое исследование (соскоб, тонкоигольная аспирационная биопсия);
- ✓ гистологическое исследование (биопсия или полное удаление опухоли).

Можно избежать многих ошибок при диагностике и лечении, если отправлять фрагменты тканей на гистологическое исследование. Для лечения опухолей век применяют:

- ✓ лазер;
- ✓ криодеструкцию;
- ✓ лучевую терапию;
- ✓ хирургическое вмешательство;
- ✓ комбинированную терапию.

## Доброкачественные эпителиальные образования

Доброкачественные опухоли могут быть эпителиальными (папилломы, кератомы), сосудистыми (гемангиомы), нейроэктодермальными (невусы) или кистозными. Наиболее распространены такие доброкачественные эпителиаль-

\* Клиническая онкология органа зрения // Hi+Med. Высокие технологии в медицине. 2014. № 8. С. 32–37.



ные образования, как папилломы (13–31% случаев):

- локализуются на нижнем веке;
- серовато-желтого цвета;
- поверхность – сосочковые разрастания, в центре которых сосудистая петля.

Средний возраст пациентов – 45–60 лет. Диагностика – биомикроскопия, лечение хирургическое (наиболее часто используемый метод – радиоэксцизия). Существует мнение, что папилломы можно не удалять. Однако нельзя забывать, что папилломатоз, вызываемый папилломавирусом, является предраковым заболеванием. Присутствует риск малигнизации опухоли.

Сенильная бородавка встречается в 10–15% случаев. Цвет – серовато-желтый или коричневый, поверхность – шероховатая, сухая, образование плоское или слегка проминирующее, границы четкие. Средний возраст пациентов – старше 50–60 лет. Важно обращать внимание на все признаки роста такого образования: изменение размера, появление сосудистой сети, пигментации, даже если это непигментное образование, поскольку любая доброкачественная опухоль на определенной стадии перерождается в злокачественную. Лечение хирургическое.

Кожный рог также относится к предраковым заболеваниям. Многократные рецидивы приводят к развитию плоскоклеточного рака. Заболевание наблюдается не так часто – < 5% всех доброкачественных опухолей кожи век. Средний возраст пациентов – 40–60 лет. Цвет образования – серовато-розовый, поверхность – пальцеобразный кожный вырост с ороговевшей поверхностью, которая периодически может отторгаться. Диагностика – биомикроскопия.

### Злокачественные эпителиальные образования

Злокачественные новообразования в отличие от доброкачественных могут метастазировать, что представляет угрозу для жизни больного. Поэтому врач должен



Рис. 1. Виды эпителиальных новообразований

настоячиво рекомендовать пациенту необходимое лечение.

Плоскоклеточный (чешуйчатый клеточный) рак составляет 15–18% всех злокачественных опухолей (рис. 2). Факторами риска малигнизации доброкачественной опухоли (папилломы) в злокачественную являются ультрафиолетовые лучи, папилломавирус, хронические кожные заболевания, пожилой возраст. Особенности роста – узловой, язвенный. Для начальной стадии характерны следующие симптомы: кожная эритема, на месте которой развивается уплотнение с сухой, шероховатой поверхностью, окруженное зоной перифокального воспаления. Далее в центре узла развивается углубление с изъязвленной поверхностью. Края язвы пологие, бугристые и плотные. Отличительная особенность всех злокачественных новообразований – инфильтративный рост в подлежащие ткани. При этом внешне опухоль может казаться неизменной. Как правило, диагноз ставится на основании быстрого роста образования, появления сосудистой сети, отека. Смертность – 2% случаев в течение пяти лет.

Диагностика включает биомикроскопию, биопсию, рентгенофлуоресцентное исследование. В протокол обследования больного при подозрении на злокачественные новообразования обязательно должны быть включены ультразвуковое и компьютерное исследования, чтобы установить,

нет ли прорастания опухоли в передние отделы орбиты глаза. После удаления материал отправляют на гистологическое исследование. Морфологическими признаками плоскоклеточного рака служат полигональные клетки сквамозного слоя эпителия с выраженной анаплазией, ядерным полиморфизмом и большим количеством митозов. Лечение комбинированное: сочетание хирургических методов с контактной лучевой терапией (брахитерапией), дистанционной гамма-терапией, также применяется узкий мединский протонный пучок. Если использовать только хирургическое вмешательство, через некоторое время может развиваться рецидив и рост опухоли продолжится.

Наиболее распространенным эпителиальным злокачественным новообразованием является базально-клеточный рак. Его частота составляет 75–90% случаев. Возраст больных – 40–75 лет. Базально-клеточный рак локализуется на нижнем веке и внутренней спайке. При

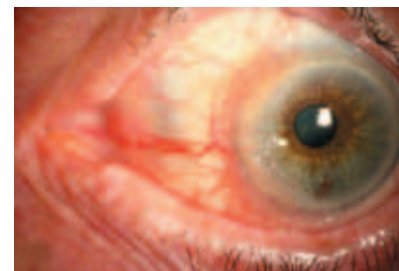


Рис. 2. Плоскоклеточный рак роговицы

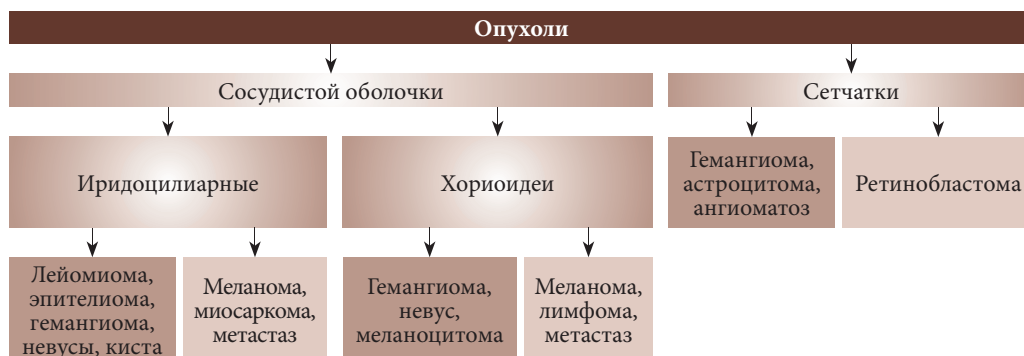


Рис. 3. Внутриглазные опухоли

узловой форме появляется округлый узел на широком основании с кратером в центре и с геморрагической коркой, при разьедающей форме возникает язвочка, которая постепенно увеличивается и разрушает веко. Эти формы могут быть самостоятельными, а также переходить одна в другую. Для базально-клеточного рака характерен бурный инфильтративный рост (злокачественное новообразование может распространяться в передние отделы орбиты глаза, прорасти в кость и разрушать ее, а также заполнять слезно-носовой канал и решетчатые пазухи). Базально-клеточный рак также способен метастазировать. Частота развития аденокарциномы мейбомиевой железы – < 1% от всех опухолей и 5% от зло-

качественных. Женщины страдают в два раза чаще мужчин. Локализация – верхнее веко, цвет – желтовато-серый, характер роста – инфильтративный (раннее прорастание в хрящ, птоз). На начальном этапе развития клинически проявляется как ячмень: покраснение, уплотнение, боль в области образования. Через какое-то время происходят рецидивы. Факторы риска – рецидивирующий халазион, физиотерапия, блефароконъюнктивиты, мейбомиты. Прогноз неблагоприятный, поскольку это высокометастазирующее образование. Смертность – в 60% случаев в течение пяти лет от дистантных метастазов. Диагностика – гистология, рентгенофлуоресцентное исследование, термография. Лечение комбинированное: хирургическое, химио- и лучевая терапия.

### Злокачественные опухоли мягких тканей

Помимо эпителиальных опухолей в периорбитальной области отмечаются злокачественные опухоли мягких тканей, такие как рабдомиосаркома. Рабдомиосаркома отличается от аденокарциномы очень быстрым ростом. Начинается все с небольшого отека, больной ни на что не жалуется, полагая, что это укусы насекомых или простуда. Однако в течение нескольких недель опухоль быстро прогрессирует.

Диагностика – тонкоигольная аспирационная биопсия. Если раньше всем больным проводили экзентерацию (удаление) глазницы, сегодня им предлагают ком-

бинированную химио- и лучевую терапию с иссечением остаточного очага.

### Доброкачественные пигментные опухоли кожи век

Существует довольно много разновидностей невусов: пограничные (плоское темное пятно с четкими границами), смешанные (легкая проминенция, папилломатоз с ростом волос), ювенильные (узел розовато-желтого цвета, четкие границы), гигантские (системные: большие размеры, пигментация, оба века, волосистой покров, сосочки, птоз). Их источник – меланоциты (как и при развитии меланомы). В зависимости от количества меланоцитов встречаются как пигментные невусы, так и беспигментные. 21–23% пациентов – дети и подростки.

Хотя невусы не относятся к злокачественным опухолям, как только образование начинает прогрессировать (изменение цвета опухоли, ее поверхности и плотности, увеличение размеров, «распыление» пигмента по ее границам, пигментные дорожки, появление сосудистого венчика вокруг образования), его рекомендуется удалять в пределах здоровых тканей (с обработкой ложа).

### Злокачественные пигментные опухоли кожи век

Меланома составляет 1% всех злокачественных опухолей век. К факторам риска относятся ультрафиолетовое облучение, наличие невуса, меланоз, семейный анамнез, пожилой возраст. Отличительные признаки меланомы – характерный цвет кожи (от светло- до темно-коричневого), нечеткие границы образования, присутствует пигментация (гнездная), в толще – собственные сосуды, поверхность – бугристая, легко изъязвляется и кровоточит. Характер роста – узловой, плоскостной, инфильтративный.

Среди морфологических признаков выделяют интердермальные меланоциты с выраженной анаплазией, атипией, ядерным полиморфизмом и большим количеством митозов.



Рис. 4. Опухоли сетчатки





Метастазы обнаруживаются как в региональных лимфатических узлах, так и в печени, легких (дистантные). Смертность составляет 50% случаев в течение пяти лет (в зависимости от того, на какой стадии меланомы была выявлена). Прогноз относительно образования, распространившегося на конъюнктиву, крайне неблагоприятный.

Диагностика – биомикроскопия, радиофосфорная индикация, термография, цитология с отпечатков. Биопсия противопоказана.

Лечение меланомы комплексное. Она включает хирургическое вмешательство, брахитерапию, использование узкого медицинского протонного пучка.

### Опухоли конъюнктивы

Среди опухолей конъюнктивы 90% являются доброкачественными (дермоид, липодермоид, папиллома, меланоз, гемангиомы, лимфангиомы). Злокачественное новообразование конъюнктивы подразделяют на эпителиальные (рак), пигментные (меланомы), лимфоидные (злокачественные лимфомы).

Диагностика – биомикроскопия, термография, оптическая когерентная томография.

Лечение – радиохirurgия, лазерэкцизия, брахитерапия, узкий медицинский протонный пучок.

### Внутриглазные опухоли

На долю опухолей глаза приходится 3–3,5% от общего числа опухолей, из них внутриглазные новообразования составляют 98,8% (опухоль переднего отрезка, меланомы хориоидеи). Интраокулярные опухоли (рис. 3) подразделяют на опухоли сосудистой оболочки и опухоли сетчатки (рис. 4). Выживаемость таких пациентов по-прежнему невысока.

Основными методами диагностики при подозрении на наличие опухоли иридоцилиарной зоны являются биомикроскопия, гониоскопия, микроскопия, тонография, диафаноскопия, иридоангиография, зеркальная микроскопия.

Клиническая картина беспигментных лейомиом радужки: цвет – желтовато-розовый (за счет сосудов опухоли), плотность – неравномерная, консистенция – рыхлая, студенистая, поверхность – полупрозрачные выросты с сосудистой петлей в центре. Характер роста – плоскостной, узловой и смешанный. Встречается рецидивирующая гифема.

Признаки пигментной лейомиомы: цвет – от светлого до темно-коричневого, консистенция – плотная, поверхность – бугристая. Характер роста – плоскостной, узловой и смешанный. Локализация – цилиарный пояс.

Признаки прогрессии опухоли – сглаженность рельефа радужки, зона распыления пигмента вокруг опухоли, пигментные дорожки, изменение формы зрачка (зрачок всегда подтянут к опухолевому очагу или, наоборот, уплощен), нарушение реакции на свет (в зоне опухоли она замедленная), появление сосудистого венчика вокруг опухоли и увеличение ее размеров. Для того чтобы установить объем операции, необходимо провести гониоскопию и определить угол передней камеры для оценки распространения новообразования. Доброкачественные опухоли растут очень медленно, постепенно. Это относится и к невусам радужки (рис. 5). Однако даже доброкачественные новообразования могут стать причиной удаления глаза. Блокируя угол передней камеры, они приводят к развитию вторичной глаукомы с выраженным болевым синдромом.

К злокачественным опухолям радужки относят меланомы и рабдомиосаркомы, отличающиеся агрессивностью и инфильтративным характером роста. Они быстро образуют большой узел, который занимает всю переднюю камеру – от радужки до эндотелия. Злокачественные новообразования всегда сопровождаются сосудистой реакцией, кровоизлияниями в ткани опухоли, сателлитами. Опухолевые ткани расположены по всей радужке (анулярный рост опухоли). Признак злокачественного новообра-

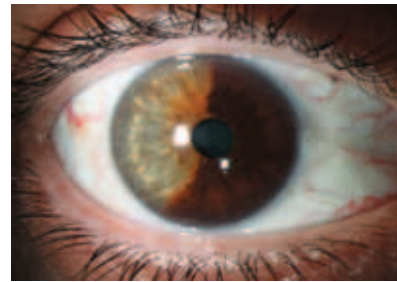
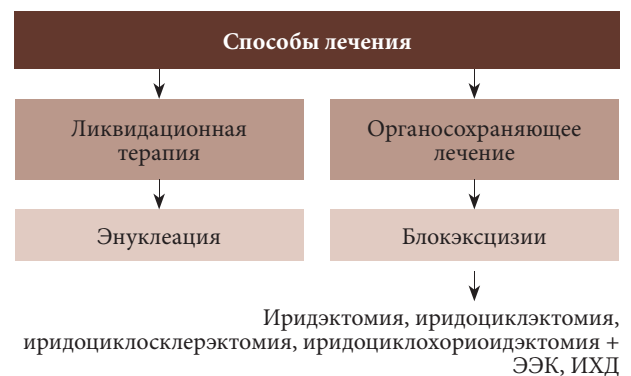


Рис. 5. Невус радужки глаза

зования – ухудшение зрения (при доброкачественных опухолях зрительная функция не страдает), повышается внутриглазное давление. На рис. 6 представлены основные методы лечения иридоцилиарных опухолей. В случае запущенных форм проводится энуклеация. Учитывая современные концепции лечения, в частности направленность на сохранение органов, в последнее время активно используют блокэксцизию, когда опухоль удаляют вместе с окружающими здоровыми тканями. Все чаще в комплексе применяют брахитерапию. Все эти операции могут сопровождаться иридопластикой (после удаления опухоли ушивается радужка). При наличии сенильной или осложненной катаракты одновременно проводят ее экстракцию с имплантацией линзы или отсроченно имплантируют иридо-хрусталиковую диафрагму.

### Меланома хориоидеи

Меланома – опухоль нейроэктодермального происхождения,



Примечание. ЭЭК – экстракапсулярная экстракция катаракты, ИХД – иридо-хрусталиковая диафрагма.

Рис. 6. Способы лечения иридоцилиарных опухолей



развивающаяся из клеток меланинпродуцирующей системы (рис. 7–10).

Современные методы исследования позволяют определить не только размер опухоли, но и сосудистую сеть (в настоящее время хорошо изучены типы кровоснабжения увеальной меланомы хориоидеи). На ультразвуковом исследовании (УЗИ) уточняется

толщина опухоли. По мере роста опухоли происходит снижение скорости кровотока в центральной артерии сетчатки в 3,6 раза и его повышение в задних цилиарных артериях в 1,2 раза. Симптом «обкрадывания» объясняет формирование ретино-туморальных шунтов, которые ухудшают исход локального лечения опухоли.

При подозрении на наличие внутриглазных опухолей определяется острота зрения. Используют общеклинические исследования, офтальмоскопию, биомикроскопию, тонометрию. На УЗИ определяют точные размеры опухоли, диаметр в разных проекциях, выявляют собственные сосуды опухоли, поскольку существуют другие патологии сетчатки, хориоидеи, которые маскируются под меланому. При подозрении на экстрабульбарный рост и локализацию опухоли в юкстакапиллярной зоне выполняется компьютерная томография. Кроме того, применяются иммунологическое обследование, тонкоигольная аспирационная биопсия, флуоресцентная ангиография, оптическая когерентная томография (вспомогательный метод, используется для уточнения диагноза, распространения процесса и определения тактики лечения), молекулярно-генетическое исследование.

Выживаемость больных зависит от генетических факторов: почти у половины больных, которые умирают через три-четыре года после начала лечения, выявляется моносомия 3. Именно мутация хромосомы 3 дает такую низкую выживаемость. Доказано, что это может играть ключевую роль в злокачественной трансформации меланоцитов.

При использовании оптической когерентной томографии удалось установить, что при таких опухолях имеются как ассоциированные изменения над самой опухолью, так и дистантные, в частности в макулярной зоне. Меланома на начальной стадии – это образование округлой или овальной формы, с нечеткими границами, проминирующее. На его поверх-

ности могут быть кровоизлияния. Чаще изменения отмечаются в макулярной зоне, что является характерным признаком меланомы. Ранее считалось, что инвазивно диагностировать опухоль невозможно. Оказалось, что тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет не только диагностировать заболевание, но и определять тактику лечения: сохранить глаз или (если опухоль большая) удалить. Проводя тонкоигольную аспирационную биопсию, важно ограничить область роста опухоли, чтобы в последующем не было экстрабульбарного роста.

Гистологические формы меланомы – это веретеноклеточная меланома А и В, эпителиоидноклеточная, эпителиальная и смешанная. Поскольку при меланоме наблюдается метастазирование, необходимо проверить органы-мишени: печень, легкие, кожные покровы и головной мозг. Самый распространенный метод – УЗИ. Однако сейчас все чаще используется позиционно-эмиссионная томография и КТ. Отдаленные метастазы выявляются у больных в течение 8–57 месяцев, медиана – 24 месяца. Опухоль может возникнуть и *de novo* (на фоне абсолютно здоровой хориоидеи), и на фоне предшествующего невуса, и на фоне окулодермального меланоза (меланоз кожи или конъюнктивы). Больные с невусами хориоидеи и кожи век – это группа риска развития внутриглазной меланомы.

К симптомам меланомы хориоидеи относят снижение зрительных функций, «завеса» перед глазом, искривление предметов, метаморфозии. Специфические жалобы (кроме далеко зашедших случаев, когда происходит экстрабульбарный рост), как правило, отсутствуют. Дополнительными признаками являются вторичная отслойка сетчатки с экссудативным компонентом, новообразованные сосуды в опухоли, шунтирующиеся с ретинальными сосудами, друзы на поверхности опухоли, участки дистрофии сетчатки, поля оранжевого пигмента на поверхности

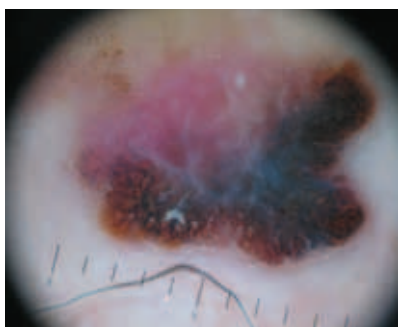


Рис. 7. Меланома

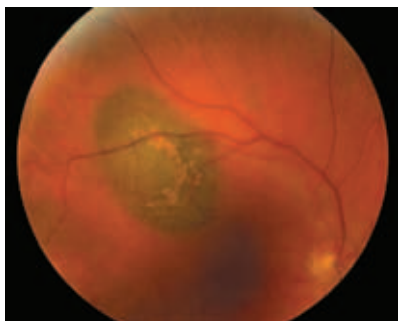


Рис. 8. Меланома хориоидеи

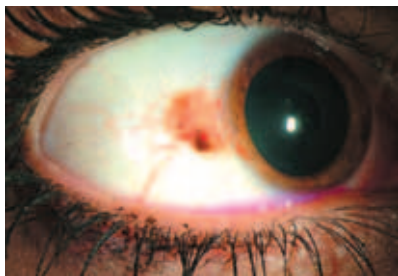


Рис. 9. Конъюнктивальная меланома

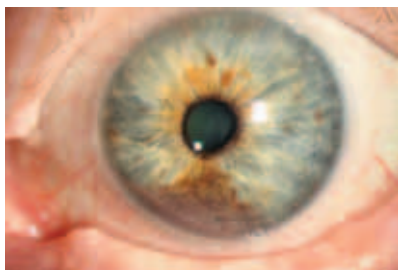


Рис. 10. Меланома радужки глаза



опухоли, складчатость сетчатки, отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, признаки перифокального воспаления, рубцов радужки, расширенные эписклеральные сосуды.

Беспигментную меланому распознать сложно, поэтому необходимо использовать практически все методы инструментальной диагностики. Важным признаком наличия опухоли при применении флуоресцентной ангиографии является остаточный флуоресцент через 40 минут после начала обследования.

Кроме злокачественной опухоли существуют и доброкачественные. Чаще всего встречается гемангиома хориоидеи – редкая врожденная опухоль. Она имеет розовый цвет, растет медленно. Гемангиома хориоидеи может приводить к экссудативной отслойке сетчатки. В настоящее время выделяют две клинические формы заболевания: ограниченную и диффузную. 62% гемангиом локализуется за экватором, темпоральнее диска зрительного нерва.

Помимо первичных опухолей большой проблемой являются вторичные внутриглазные опухоли (метастазы в область хориоидеи). Это эпителиальные злокачественные новообразования (первоисточник чаще всего рак молочной железы, простаты). Вторичные опухоли надо правильно диагностировать. Они абсолютно беспигментные, бинокулярные и мультицентричные. Их размер – 3–4 мм. Дифференциальный диагноз проводится с беспигментной меланомой, лимфомой, патологией сетчатки. Для диагностики применяются УЗИ, флуоресцентную ангиографию, тонкоигольную аспирационную биопсию. Лечение – лучевая терапия, транспупиллярная термотерапия.

Очень часто меланома хориоидеи диагностируется уже на поздней стадии (опухоль толщиной более 8–10 мм, в основании более 16 мм), поэтому основным методом лечения является энуклеация. Все остальные случаи можно лечить брахитерапией. Применяют-

ся такие радиоактивные вещества, как рутений и стронций. Условия успешной брахитерапии: расчет поглощенной дозы и индивидуальное планирование в зависимости от размеров опухоли (ее толщина и диаметр), точная топометрия и интраоперационный контроль.

Лазерная коагуляция опухолей используется достаточно давно, но в последние десять лет вместо нее активно применяют транспупиллярную термотерапию. Показания к транспупиллярной термотерапии: парацентральные опухоли, юстапапиллярные, мультицентричные опухоли, толщиной не более 4 мм, диаметром 10 мм. Метод позволяет разрушить опухоль (она прогревается до температуры 42–47 °С и практически сваривается) и сохранить зрение (если опухоль расположена в центре).

Еще одним методом лечения меланом хориоидеи является узкий медицинский протонный пучок. Благодаря этому способу разрушаются не только опухоли переднего отрезка, но и постэкваториальные увеальные меланомы, что значительно расширяет возможности органосохраняющего лечения. Размер опухоли в этом случае не имеет значения. Средняя пятилетняя выживаемость при ликвидационных мероприятиях гораздо ниже (37–45%), чем при органосохраняющих (65–85%), поэтому главная задача – вовремя выявить опухоль и начать лечение. Это повысит пятилетнюю выживаемость в два раза.

### Ретинобластома

Ретинобластома – злокачественная нейроэктодермальная опухоль сетчатки (рис. 11). Распространенность – один случай на 15–20 000 новорожденных. Может поражаться как один, так и оба глаза (мультифокальный характер роста). Ретинобластома является очень плохо. Дети (особенно с монокулярной формой) часто поступают с ретинобластомой на поздних стадиях, в связи с чем глаза приходится удалять.



Рис. 11. Ретинобластома

Основная жалоба на поздних стадиях – свечение зрачка, симптом кошачьего глаза – 59,8% случаев, косоглазие (если опухоль расположена в центре) – 31,8%, боль в области глазного яблока – 24,6% случаев.

Ретинобластома – наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному признаку. Причиной развития ретинобластомы является мутация Rb1.

Это абсолютно беспигментное, бело-серого цвета образование. Методов диагностики много, наиболее широко используются ретинальная педиатрическая камера, УЗИ, КТ и магнитно-резонансная томография. Наличие кальцификатов в опухолевых тканях тоже патогномичный признак ретинобластомы. Опухоль может распространяться за пределы орбиты, что ведет к ошибочным диагнозам (у детей в возрасте до пяти лет в 30% случаев, после пяти – 56%). Лечение ретинобластомы начинается с неoadъювантной химиотерапии, которая назначается в зависимости от стадии заболевания. При локальных формах используются следующие протоколы: на стадии АВ – двухкомпонентная неoadъювантная химиотерапия (карбоплатин 18,7 мг/кг, винкристин 0,05 мг/кг), на стадии СDE – трехкомпонентная (карбоплатин 18,7 мг/кг, винкристин 0,05 мг/кг и этопозид 5 мг/кг (первый и второй день)).

Применяются также методы локальной химиотерапии: интраартериальной (введение препарата в глазную артерию) или интравитреальной (в стекловидное тело).

После уменьшения опухоли переходят к хирургическим методам лечения. Если опухоль очень большая, обязательно выпол-



няется энуклеация. Далее применяют неоадьювантную химиотерапию, лазерное лечение, особенно при мультифокальной ретинобластоме.

Показания к транспупиллярной термотерапии: парацентральные, юкстапапиллярные опухоли, толщиной не более 4 мм, диаметром 10 мм, мультицентричные. В результате этого вида лечения отмечается регрессия опухолевых отсеков в стекловидном теле и уменьшение диссоциации опухолевых узлов.

Показания к дистанционной лучевой терапии: экстрабульбарный рост опухоли, продолженный рост по зрительному нерву, транссклеральный рост, формирование узла в орбите.

### Опухоли орбиты

Основными методами инструментальной диагностики опухолей орбиты считаются экзофтальмометрия по Гертелю, измерение ширины глазной щели и угла смещения глазного яблока по Гиршфельду, рентгенография, УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография, скинтиграфия орбиты, тонкоигольная аспирационная биопсия, гистологическое исследование.

Клинически опухоли орбиты проявляются как экзофтальм. Различают сосудистые опухоли у детей, взрослых (кавернозная гемангиома), нейрогенные опухоли (16%). Менингиома развивается из арахноидальных ворсинок между твердой и паутинной оболочками зрительного нерва, глиома – из астроцитов. Невринома составляет 1/3 доброкачественных опухолей орбиты, нейрофиброма – 1,5%,

сочетается с системным нейрофиброматозом Реклингаузена в 12% случаев.

Глиома зрительного нерва составляет 5% опухолей головного мозга у детей. Частота заболеваемости – один случай на 100 000 детей в год. 10–70% детей с глиомой страдают нейрофиброматозом, у 25–30% детей с астроцитомой выявляются структурные изменения в гене Rb1.

К клиническим симптомам глиомы зрительного нерва относятся снижение остроты зрения, сужение поля зрения, постепенное развитие простой атрофии зрительного нерва. Позднее появляется осевой экзофтальм на стороне поражения. КТ-признаки глиомы зрительного нерва – цилиндрическое утолщение нерва и относительно низкая плотность (20–30 Н), которая повышается после контрастирования на 70–100%. Лечение – лучевая терапия. Опухоли слезной железы (7,5%) часто рецидивируют и трудно поддаются лечению. Плеоморфная аденома обычно локализуется в верхнем наружном квадранте. Клиническая картина: отек верхнего века, экзофтальм со смещением вниз внутрь, птоз, уплотнение под верхним краем орбиты.

Врожденные кистовидные образования (9%): дермоидные кисты, холестеатома – локальный остеолитический процесс с формированием лакун в костной стенке, эпителиальные кисты.

Злокачественные опухоли орбиты характеризуются коротким анамнезом, быстрым нарастанием экзофтальма, инфильтративным ростом (птоз, офтальмоплегия),

отсутствием репозиции, застойным отеком, красным хемозом, появлением болей и ухудшением зрения. Отмечаются быстрое нарастание клинической симптоматики (недели), отек и гиперемия века, экзофтальм, смещение глаза, птоз и несмыкание век. При КТ-исследовании наблюдается округлое (овальное) образование, инфильтрация экстраокулярных мышц (отсутствие их дифференцировки), локализация (чаще верхний отдел орбиты) и истончение (деструкция) костных стенок орбиты. Принципы лечения злокачественных опухолей орбиты:

- ✓ радикальность без повреждения рядом расположенных структур;
- ✓ абластичность;
- ✓ комбинация различных методов воздействия: хирургия + облучение, хирургия + облучение + химиотерапия, хирургия + химиотерапия;
- ✓ тонкоигольная аспирационная биопсия + облучение + химиотерапия.

Комбинированное лечение нужно начинать только после гистологического подтверждения диагноза. Орбитотомия подразделяют на простую, транскутанную (поднакожную, по Смитцу, надкостничную, по Курышкину – Берке), трансконъюнктивальную, костно-пластическую.

### Заключение

В настоящее время врачи располагают большим арсеналом средств диагностики и лечения разных видов опухолей органов зрения, что позволяет улучшить прогноз у данной категории больных. ☺

## Clinical Oncology of Visual Organ

S.V. Saakyan

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Svetlana Vladimirovna Saakyan, himed@himedtech.ru

Here, types of benign and malignant neoplasms of visual organ are discussed, and modern approaches for their diagnostics and treatment are outlined.

**Key words:** ophthalmic oncology, benign and malignant neoplasms of accessory visual structures, diagnostics, treatment



# ВТОРОЙ ФОРУМ ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СИБИРИ

**20-21**  
ноября 2015

Частная медицина –  
общественная потребность  
и драйвер развития отрасли

Отель Hilton Garden Inn  
г. Красноярск, ул. Молокова, 37



- ⦿ Консолидация медицинского сообщества и саморегулирование частных медицинских организаций
- ⦿ Создание эффективной системы медицинского страхования
- ⦿ Результаты III национального конгресса частных медицинских организаций (Москва, 2-3 апреля 2015 г.) с точки зрения представителей регионов

- ⦿ Качество и безопасность медицинской деятельности. Требования к медицинскому образованию
- ⦿ Итоги 66-й Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации в Москве

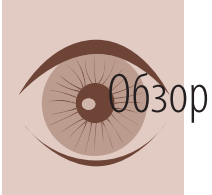
[www.rosmedforum.com](http://www.rosmedforum.com)



Конгресс-оператор «СТО Конгресс»  
**Обухова Лилия**

Моб.: +7 (926) 918-96-80  
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140

E-mail: lobuhova@ctogroup.ru  
E-mail: rusmedforum2015@ctogroup.ru



Научно-исследовательский институт глазных болезней

# Новые гипотензивные препараты в терапии глаукомы

С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова

Адрес для переписки: Сергей Юрьевич Петров, post@glaucomajournal.ru

*В обзоре рассмотрен новый класс гипотензивных препаратов, снижающих офтальмотонус путем прямого действия на трабекулярный отток, – ингибиторов Rho-киназы. Проанализированы роль актин-миозиновой системы и сократительной способности тканей дренажной системы в регуляции резистентности оттоку внутриглазной жидкости, а также влияние на отток внутриглазной жидкости расслабления трабекулярной сети вследствие напрямую действующих на актин-миозиновую систему селективных ингибиторов Rho-киназы. Перечислены представители ингибиторов Rho-киназы, находящиеся на стадии клинических исследований: Rhopressa™ (фаза III, Aerie Pharmaceuticals, США), Roclatan™, AR-12286 (фаза II, Aerie Pharmaceuticals, США), K-115 (фаза III, Kowa Pharmaceutical, Япония), AMA0076 (фаза II, Amakem Therapeutics, Бельгия). Представлены механизмы действия ингибиторов Rho-киназы, такие как расслабляющее действие на трабекулярную сеть, понижение эписклерального венозного давления, а также опосредованное ингибирование синтеза внутриглазной жидкости. Описаны преходящие умеренные побочные эффекты приведенных препаратов в виде конъюнктивальной гиперемии. Дан краткий обзор клинических исследований, проведенных на лабораторных животных и с участием пациентов, в том числе сравнение эффективности с аналогами простагландинов.*

**Ключевые слова:** глаукома, гипотензивная терапия, ингибиторы Rho-киназы, Rhopressa

Глаукома – группа заболеваний глаза, при которых ведущим симптомом является повышение внутриглазного давления (ВГД), преимущественно вызванное нарушением оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). Таким образом, основной задачей терапии глаукомы является снижение офтальмотонуса. Современные гипотензивные лекарственные средства можно разделить

на две группы: препараты, уменьшающие продукцию водянистой влаги, и препараты, улучшающие ее отток. Угнетение продукции ВГЖ, с одной стороны, способствует нормализации ВГД, с другой – снижает циркуляцию питательных веществ, потенцируя дистрофические процессы [1, 2]. Вероятно, именно поэтому большую популярность завоевали препараты, стимулирующие отток жидкости, – аналоги

простагландинов. До настоящего времени именно они в максимальной степени отвечали большинству требований, предъявляемых к гипотензивным средствам: длительная и стойкая эффективность, хорошая переносимость, низкий уровень побочных эффектов, удобство применения. Однако их мишенью является увеосклеральный тракт, отвечающий за 5–15% оттока ВГЖ. В то же время одним из ведущих путей оттока жидкости является трабекулярный, служащий, по данным А.В. Золотарева, посредником и для увеосклерального тока [3].

В последнее время в литературе обсуждается появление нового класса гипотензивных препаратов, снижающих офтальмотонус путем повышения трабекулярного оттока, – ингибиторов Rho-киназы (ROCK) [4–6].

## Структура и функционирование дренажной системы глаза

Согласно результатам ряда гистологических исследований, трабекулярный аппарат глаза содержит элементы, сходные с гладкомышечной тканью [4, 5, 7–11]. В клетках трабекулярной сети и шлеммова канала обнаружена высокоорганизованная актин-миозиновая система, отвечающая за сократительные процессы в гладкомышечной ткани. Динамика актин-миозиновой системы играет важную роль в изменениях формы клеток, их объема и связей с соседними клетками и внеклеточным матриксом [12, 13].

Кроме того, у пациентов с глаукомой выявлено повышение уров-

ня эндотелина 1 и трансформирующего фактора роста бета 2, влияющих на сокращение тканей, в ВГЖ по сравнению с нормой. Это позволяет предположить важную роль сократительной способности тканей дренажной системы и обновления внеклеточного матрикса в регуляции резистентности оттоку ВГЖ [14–19].

Согласно данным исследований, препараты, влияющие на форму клеток, их сократимость, межклеточные контакты, адгезию клеток и структуру внеклеточного матрикса, также влияют и на отток ВГЖ [20, 21]. Сокращение и расслабление трабекулярной сети, согласно последним данным, – один из основных факторов, обеспечивающих регуляцию оттока ВГЖ по шлеммову каналу. Сокращение трабекулы ведет к понижению внутриглазного оттока, и наоборот, ее расслабление увеличивает отток ВГЖ. Расслабление трабекулярной сети вследствие напрямую действующих на актин-миозиновую систему препаратов дополняется их действием на актиновый цитоскелет, при котором, предположительно, расширяются не только пространства между клетками внутренней стенки шлеммова канала и остальными отделами трабекулы, но и сами межклеточные пространства (рис. 1) [22–26].

### Ингибиторы Rho-киназы в снижении внутриглазного давления

Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) принадлежит к серинтреониновым протеинкиназам и является эффектором гуанозинтрифосфатаз Rho-семейства, играющим важную роль в перечисленных выше процессах посредством влияния на актиновый цитоскелет клетки [27–30]. Селективные ингибиторы Rho-киназы оказывают расслабляющее действие на трабекулярную сеть, которое может сопровождаться улучшением основной части оттока ВГЖ [26, 31, 32]. Задачей разработки новых лекарств стало синтезирование селективно действующего вещества, не влияющего на другие виды

протеинкиназ, сходных с ROCK по строению, но радикально отличающихся по действию [33–35].

На сегодняшний день разработкой нового класса лекарств занимается несколько крупных фармакологических компаний. Некоторые из ингибиторов ROCK находятся на стадии успешных клинических исследований:

- RhoPressa™ (фаза III, Aerie Pharmaceuticals, США), Roclatan™,

AR-12286 (фаза II, Aerie Pharmaceuticals, США);

- K-115 (фаза III, Kowa Pharmaceutical, Япония);
- AMA0076 (фаза II, Amakem Therapeutics, Бельгия).

Другие ингибиторы ROCK – Y-39983/SNJ-1656/RKI-983 (фаза II, Senju, Япония, и Novartis Pharmaceuticals, Швейцария), а также INS-117548 (фаза I, Inspire Pharmaceuticals, США) далеки от клинического

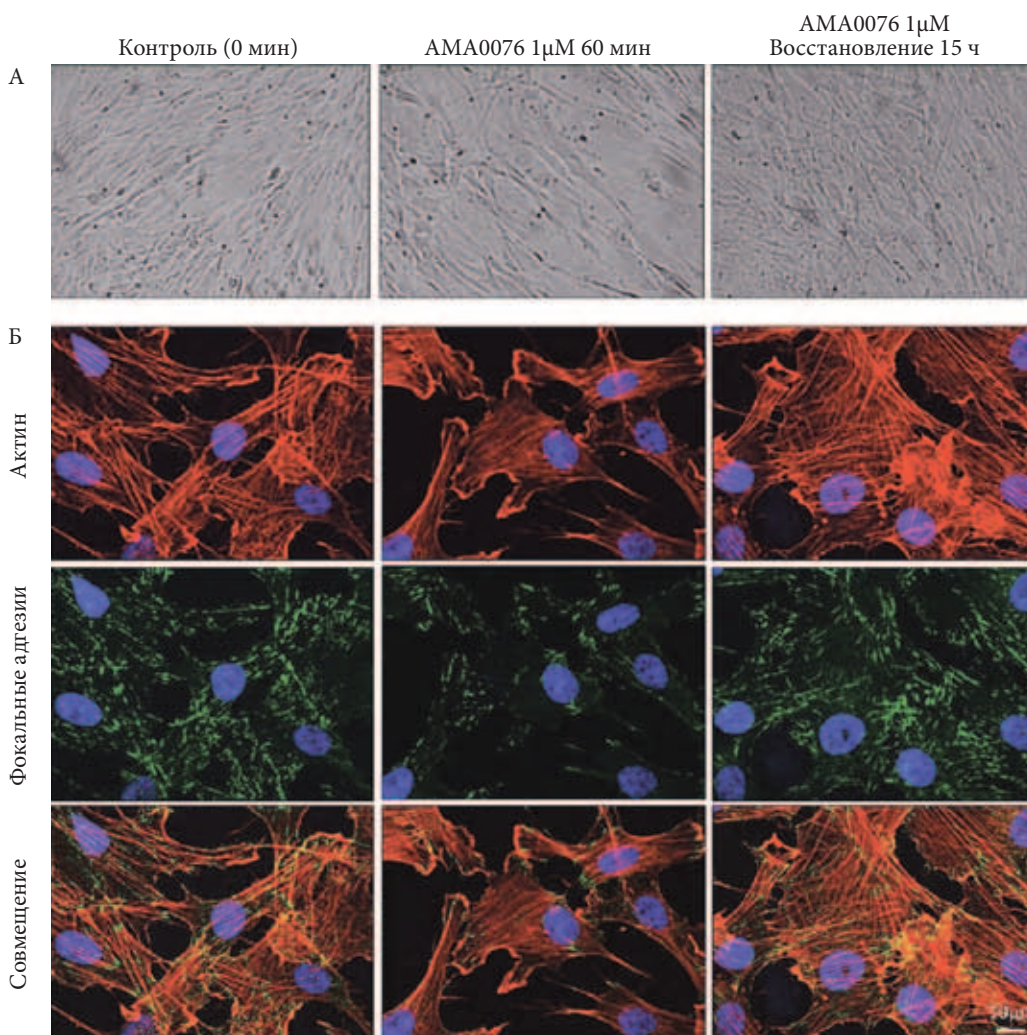


Рис. 1. (А) Влияние ингибитора Rho-киназы AMA0076 на морфологию клеток трабекулы. Обработка клеток трабекулярной сети раствором AMA0076 в течение 60 минут привела к их сокращению и истончению. Возвращение к стандартным морфологическим характеристикам наблюдалось через 15 часов после отмены ингибитора Rho-киназы. (Б) Изменения в структуре актиновых волокон и фокальных адгезий в клетках после обработки клеток AMA0076. В норме (левая колонка) актиновые филаменты собираются в пучки, упорядоченно прикрепленные к местам, где клеточная мембрана тесно контактирует с компонентами межклеточного матрикса (местам фокальной адгезии). После обработки клеток AMA0076 наблюдалось рассредоточение актиновых пучков и передислокация их прикрепления с мест фокальной адгезии на периферию клеток (средняя колонка). Все изменения структуры и цитоскелета являлись обратимыми и возвращались в норму через 15 часов после прекращения обработки клеток AMA0076 (правая колонка)



применения из-за недостаточной эффективности и переносимости препаратов [36, 37].

Исследование вещества DE-104 (фаза I/II, Santen Pharmaceuticals и Ube Industries, Япония) было прекращено в 2010 г., поскольку не принесло желаемых клинических результатов [38].

Одним из немногих веществ, перешедших на стадию III клинических испытаний, является препарат так называемого тройного действия Rhopressa™ (ранее известный как AR-13324, Aerie Pharmaceuticals, США), предлагаемый к применению один раз в день. В гипотензивном действии Rhopressa™ выделяют три механизма:

1. Ингибирование ROCK, увеличивающее отток напрямую через трабекулярную сеть.
2. Ингибирование переносчика норэпинефрина (NET), снижающее продукцию ВГЖ.
3. Снижение эписклерального венозного давления, являющегося важной составляющей конечного внутриглазного давления (подробно механизм действия не изучен).

Согласно фазе II клинических исследований, проведенных Aerie Pharmaceuticals, Rhopressa™ может представлять конкуренцию как аналогам простагландинов, так и иным гипотензивным препаратам благодаря хорошему гипотензивному эффекту, отсутствию системных эффектов и низкому уровню местных побочных реакций. Во время фазы IIb клинических исследований применение Rhopressa™ один раз в сутки снижало ВГД на 14-е и 28-е сутки в среднем на 6,2 и 5,7 мм рт. ст. соответственно. Предположительно, эффект Rhopressa™ при высоком офтальмотонусе сравним или может превышать эффект гипотензивных средств, не относящихся к аналогам простагландинов. В то же время эффект Rhopressa™ у пациентов с незначительным или средним уровнем ВГД сравним или даже превышает эффект аналогов простагландина благодаря влиянию на эписклеральное венозное давление.

Как известно, уровень офтальмотонуса формируется в зависимости от двух компонентов: перфузионного давления, отражающего сопротивление трабекулярного и увеосклерального путей оттока, и эписклерального венозного давления (ЭВД), отражающего сопротивление эписклеральных вен оттоку ВГЖ. Поскольку ЭВД носит относительно неизменный характер и равняется  $\approx 10$  мм рт. ст., у пациентов с незначительной или умеренной офтальмогипертензией ЭВД в большей степени влияет на уровень ВГД [39–41]. Таким образом, лекарственные средства, направленные исключительно на снижение перфузионного давления, такие как аналоги простагландинов, будут наиболее эффективны у пациентов со значительной офтальмогипертензией и менее эффективны при незначительном или умеренном повышении ВГД.

Во время фазы IIb клинических испытаний Rhopressa™ благодаря влиянию на ЭВД продемонстрировала способность эффективно снижать офтальмотонус при различном уровне офтальмогипертензии. Кроме того, в ходе клинических исследований Rhopressa™ показала отсутствие системных побочных эффектов (фаза I), в том числе со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, присущих бета-адреноблокаторам. В рамках фазы IIab было проведено исследование переносимости препарата у 209 пациентов. Единственным местным побочным эффектом была легкая или умеренная гиперемия глаза, сопровождающая применение практически всех ингибиторов ROCK [42–45].

Aerie Pharmaceuticals также собирается представить препарат Roclatan™ – фиксированную комбинацию Rhopressa™ и латанопроста. Если Roclatan™ успешно пройдет оставшиеся клинические исследования и будет одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, он станет первым гипотензивным препаратом, комбинирующим все известные на сегодняшний день меха-

низмы понижения внутриглазного давления, в том числе совмещающим действие на трабекулярный и увеосклеральный пути оттока. В рамках фазы IIb клинических исследований Roclatan™ при применении один раз в день позволял достигать гипотензивного эффекта, превышающего эффекты его компонентов по отдельности. В исследовании участвовало 297 пациентов с ВГД в диапазоне 22–36 мм рт. ст. На 29-е сутки исследования среднее ВГД у пациентов снизилось с 25,1 до 16,5 мм рт. ст. (на 34%), что на 2 мм рт. ст. превышало максимальное действие латанопроста. Применение Roclatan™, как и его компонентов по отдельности, не вызывало нежелательных системных реакций, а местные побочные эффекты сводились к легкой гиперемии [42].

Еще один проходящий испытания препарат AR-12286 (Aerie Pharmaceuticals, США), согласно заявлениям компании, обладает высокой специфической активностью против ROCK, в пять раз превышающей по специфичности своего конкурента Y-39983/SNJ-1656/RKI-983 (Senju и Novartis). Местное применение 0,6%-ного раствора AR-12286 снижало ВГД у приматов с нормальным уровнем ВГД, увеличивая трабекулярный отток. В рамках исследования эффективности и безопасности нового препарата компания исследовала местное применение у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией 0,05%-ного, 0,1%-ного и 0,25%-ного растворов AR-12286, используемых один и два раза в день в течение трех недель. AR-12286 снижал ВГД на 4,4–6,8 мм рт. ст. (на 28%) при инстилляциях 0,25%-ного раствора препарата два раза в день.

Единственным побочным эффектом, как и в случае с другими ингибиторами ROCK, была локальная гиперемия от незначительной до умеренной степени, длящаяся до четырех часов. Несмотря на сопоставимую с латанопростом эффективность и достаточно высокую селективность AR-12286, долгосрочная переносимость и от-



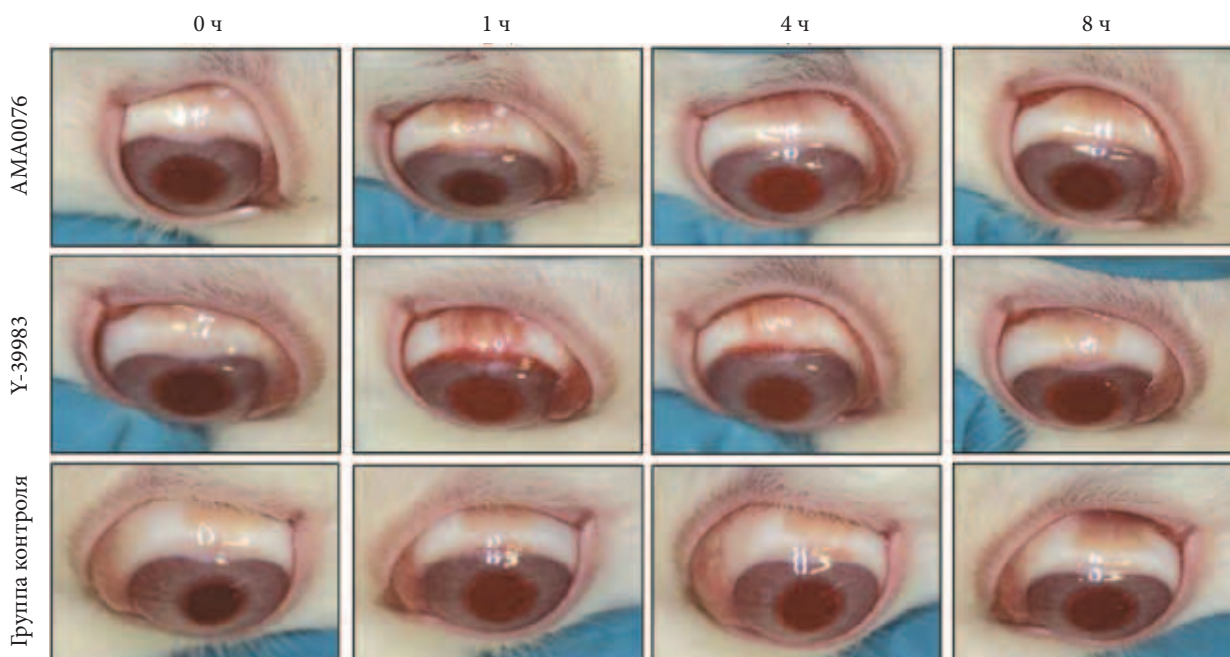


Рис. 2. Гиперемия у новозеландских кроликов до и через один, четыре и восемь часов после инстилляций ингибиторов Rho-киназы AMA0076, Y-39983 и в группе контроля

даленные эффекты его применения пока неизвестны [46, 47].

Следующий представитель группы ингибиторов ROCK, K-115, разрабатываемый японской компанией Kowa, в фазе II клинических испытаний не достиг эффективности аналогов простагландина [48]. В рамках рандомизированных исследований оптимальной дозировки K-115, 210 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией получали одну из трех дозировок (0,1, 0,2 и 0,4%) два раза в день в течение восьми недель. Признанная оптимальной дозировка 0,4% снижала ВГД на 3,1 мм рт. ст. спустя восемь часов после инстилляций. Для сравнения: аналоги простагландина снижают ВГД на 6–8 мм рт. ст. Конъюнктивальная гиперемия, самый распространенный побочный эффект ингибиторов ROCK, наблюдалась у 32 (65,3%) из 49 пациентов, при-

нимавших K-115 в дозе 0,4%. Гиперемия развивалась вскоре после инстилляций и существенно снижалась через полтора часа [49]. В настоящее время клинические исследования перешли в фазу III. Компания Kowa рассчитывает, что лекарственное средство будет доступно как для монотерапии, так и для комбинированной терапии с аналогами простагландинов или бета-блокаторами [50].

Препарат AMA0076 бельгийской компании Amakem Therapeutics успешно прошел экспериментальное исследование на кроликах. При сравнении эффективности и выраженности побочных эффектов с латанопростомом и другим ингибитором Rho-киназы Y-39983 AMA0076 превзошел по эффективности аналоги простагландина, в то время как выраженность гиперемии при его применении была меньше, чем на фоне приема Y-39983 (рис. 2). Сегодня препарат

проходит фазу II клинических исследований [51, 52].

### Выводы

В настоящее время ведутся разработки нового класса местных гипотензивных средств для терапии глаукомы, действие которых основано на ингибировании регуляторного фермента Rho-киназы. Различные ингибиторы ROCK способны оказывать расслабляющее действие на трабекулярную сеть, улучшая отток ВГЖ, снижать эписклеральное венозное давление, а также опосредованно ингибировать синтез ВГЖ. Предварительные результаты клинических исследований ингибиторов ROCK и их комбинаций с аналогами простагландинов F2a демонстрируют хорошую гипотензивную эффективность и проходящие умеренные побочные эффекты в виде конъюнктивальной гиперемии. ☉

### Литература

1. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995.
2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6. № 3. С. 4–11.
3. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А. Роль трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2006. Т. 7. № 2. С. 67–69.

4. Wang S.K., Chang R.T. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors // *Clin. Ophthalmol.* 2014. Vol. 8. P. 883–890.
5. Challa P., Arnold J.J. Rho-kinase inhibitors offer a new approach in the treatment of glaucoma // *Expert Opin Investig Drugs.* 2014. Vol. 23. № 1. P. 81–95.
6. Rao V.P., Epstein D.L. Rho GTPase/Rho Kinase Inhibition as a Novel Target for the Treatment of Glaucoma // *Biodrugs.* 2007. Vol. 21. № 3. P. 167–177.
7. Zhang M., Maddala R., Rao P.V. Novel molecular insights into RhoA GTPase-induced resistance to aqueous humor outflow through the trabecular meshwork // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008. Vol. 295. № 5. P. 1057–1070.
8. Pattabiraman P.P., Lih F.B., Tomer K.B., Rao P.V. The role of calcium-independent phospholipase A2 $\gamma$  in modulation of aqueous humor drainage and Ca $^{2+}$  sensitization of trabecular meshwork contraction // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2012. Vol. 302. № 7. P. C. 979–991.
9. Ramachandran C., Patil R.V., Sharif N.A., Srinivas S.P. Effect of elevated intracellular cAMP levels on actomyosin contraction in bovine trabecular meshwork cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. Vol. 52. № 3. P. 1474–1485.
10. Inoue T., Pecen P., Maddala R., Skiba N.P. Characterization of cytoskeleton-enriched protein fraction of the trabecular meshwork and ciliary muscle cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. Vol. 51. № 12. P. 6461–6471.
11. Ko M.K., Tan J.C. Contractile markers distinguish structures of the mouse aqueous drainage tract // *Mol. Vis.* 2013. Vol. 19. P. 2561–2570.
12. Shimizu Y., Thumkeo D., Keel J. et al. ROCK-I regulates closure of the eyelids and ventral body wall by inducing assembly of actomyosin bundles // *J. Cell. Biol.* 2005. Vol. 168. № 6. P. 941–953.
13. Nakajima E., Nakajima T., Minagawa Y. et al. Contribution of ROCK in contraction of trabecular meshwork: proposed mechanism for regulating aqueous outflow in monkey and human eyes // *J. Pharm. Sci.* 2005. Vol. 94. № 4. P. 701–708.
14. López-Riquelme N., Villalba C., Tormo C. et al. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients // *Int. Ophthalmol.* 2014. [Epub ahead of print].
15. Dismuke W.M., Liang J., Overby D.R., Stamer W.D. Concentration-related effects of nitric oxide and endothelin-1 on human trabecular meshwork cell contractility // *Exp. Eye Res.* 2014. Vol. 120. P. 28–35.
16. Choritz L., Machert M., Thieme H. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012. Vol. 53. № 11. P. 7336–7342.
17. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Х.Г. и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией // *Вестник офтальмологии.* 2013. Т. 129. № 4. С. 20–23.
18. Paulavičiūtė-Baikštienė D., Baršauskaitė R., Janulevičienė I. New insights into pathophysiological mechanisms regulating conventional aqueous humor outflow // *Medicina (Kauņas).* 2013. Vol. 49. № 4. P. 165–169.
19. Stamer W.D., Braakman S.T., Zhou E.H. et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction // *Prog. Retin. Eye Res.* 2014 [Epub ahead of print].
20. Murphy K.C., Morgan J.T., Wood J.A. et al. The formation of cortical actin arrays in human trabecular meshwork cells in response to cytoskeletal disruption // *Exp. Cell Res.* 2014. Vol. 328. № 1. P. 164–171.
21. Fukiage C., Mizutani K., Kawamoto Y. et al. Involvement of phosphorylation of myosin phosphatase by ROCK in trabecular meshwork and ciliary muscle contraction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 288. № 2. P. 296–300.
22. Tamm E.R. Functional morphology of the outflow pathways of aqueous humor and their changes in open angle glaucoma // *Ophthalmologie.* 2013. Vol. 110. № 11. P. 1026–1035.
23. Ramachandran C., Patil R.V., Combrink K. et al. Rho-Rho kinase pathway in the actomyosin contraction and cell-matrix adhesion in immortalized human trabecular meshwork cells // *Mol. Vis.* 2011. Vol. 17. P. 1877–1890.
24. Koga T., Koga T., Awai M. et al. Rho-associated protein kinase inhibitor, Y-27632, induces alterations in adhesion, contraction and motility in cultured human trabecular meshwork cells // *Exp. Eye Res.* 2006. Vol. 82. № 3. P. 362–370.
25. Wang J., Liu X., Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review) // *Int. J. Oncol.* 2013. Vol. 43. № 5. P. 1357–1367.
26. Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления // *Вестник офтальмологии.* 2007. Т. 123. № 6. С. 32–35.
27. Boureux A., Vignal E., Faure S., Fort P. Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes // *Mol. Biol. Evol.* 2007. Vol. 24. № 1. P. 203–216.
28. Bustelo X.R., Sauzeau V., Berenjano I.M. GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo // *Bioessays.* 2007. Vol. 29. № 4. P. 356–370.
29. Leung T., Manser E., Tan L., Lim L. A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. № 49. P. 29051–29054.
30. Matsui T., Amano M., Yamamoto T. et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho // *EMBO J.* 1996. Vol. 15. № 9. P. 2208–2216.
31. Thieme H., Nuskovski M., Nass J.U. et al. Mediation of calcium-independent contraction in trabecular meshwork through protein kinase C and rho-A // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. Vol. 41. № 13. P. 4240–4246.
32. Inoue T., Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy // *Prog. Retin. Eye Res.* 2013. № 37. P. 1–12.
33. Honjo M., Tanihara H., Inatani M. et al. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42. № 1. P. 137–144.

34. Amano M., Fukata Y., Kaibuchi K. Regulation and function of Rho-associated kinase // *Exp. Cell Res.* 2000. Vol. 261. P. 44–51.
35. Riento K., Ridley A. ROCKs: multifunctional kinases in cell behaviour // *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 446–456.
36. Tokushige H., Inatani M., Nemoto S. *et al.* Effects of topical administration of Y-39983, a selective rho-associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. Vol. 48. № 7. P. 3216–3222.
37. Tanihara H., Inatani M., Honjo M. *et al.* Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers // *Arch. Ophthalmol.* 2008. Vol. 126. № 3. P. 309–315.
38. Chen J., Runyan S.A., Robinson M.R. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials // *Clin. Ophthalmol.* 2011. № 5. P. 667–677.
39. Bain W.E. Variations in the Episcleral Venous Pressure in relation to Glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.* 1954. Vol. 38. № 3. P. 129–135.
40. Zamora D.O., Kiel J.W. Episcleral venous pressure responses to topical nitroprusside and N-Nitro-L-arginine methyl ester // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. Vol. 51. № 3. P. 1614–1620.
41. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А. и др. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме // *Глаукома.* 2008. № 3. С. 3–10.
42. Leading innovation in glaucoma. The next generation. Aerie Pharmaceuticals, Inc. Company Overview. 2014
43. Wang R.F., Williamson J.E., Kocczynski C., Serle J.B. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes // *J. Glaucoma.* 2015. Vol. 24. № 1. P. 51–54.
44. Weiss M., Levy B., Kocczynski C., AR-13324-CS201 Study Group. Evaluation of AR-13324, a novel dual mechanism agent, in lowering of IOP in glaucoma and ocular hypertension // *ARVO Meeting Abstr. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013.
45. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Данилов С.С. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом // *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2010. Т. 11. № 4. С. 125–127.
46. Kocczynski C., Novack G.D., Swearingen D., van Haarlem T. Ocular hypotensive efficacy, safety and systemic absorption of AR-12286 ophthalmic solution in normal volunteers // *Br. J. Ophthalmol.* 2013. Vol. 97. № 5. P. 567–572.
47. Williams R.D., Novack G.D., van Haarlem T. *et al.* Ocular hypotensive effect of the Rho kinase inhibitor AR-12286 in patients with glaucoma and ocular hypertension // *Am. J. Ophthalmol.* 2011. Vol. 152. № 5. P. 834–841.
48. Isobe T., Mizuno K., Kaneko Y. *et al.* Effects of K-115, a rho-kinase inhibitor, on aqueous humor dynamics in rabbits // *Curr. Eye Res.* 2014. Vol. 39. № 8. P. 813–822.
49. Tanihara H., Inoue T., Yamamoto T. *et al.* Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension // *Am. J. Ophthalmol.* 2013. Vol. 156. № 4. P. 731–736.
50. Yamamoto K., Maruyama K., Himori N. *et al.* The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014. [Epub ahead of print].
51. Boland S., Defert O., Alen J. *et al.* 3-[2-(Aminomethyl)-5-[(pyridin-4-yl)carbamoyl]phenyl] benzoates as soft ROCK inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. № 23. P. 6442–6446.
52. Van de Velde S., Van Bergen T., Sijnave D. *et al.* AMA0076, a novel, locally acting Rho kinase inhibitor, potently lowers intraocular pressure in New Zealand white rabbits with minimal hyperemia // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014. Vol. 55. № 2. P. 1006–1016.

## Novel Anti-Hypertensive Drugs in Therapy of Glaucoma

S.Yu. Petrov, D.M. Safonova

Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Sergey Yuryevich Petrov, post@glaucomajournal.ru

Here we review a novel class of anti-hypertensive drugs such as Rho-kinase inhibitors lowering ophthalmic tonus by directly acting on trabecular outflow. Aroleofactin-myosin system and contractile capacity of the eye drainage system in regulating resistance to the outflow of intraocular fluid as well as their impact on outflow of intraocular fluid and relaxation of trabecular meshwork triggered by selective Rho-kinase inhibitors directly on actin-myosin system are analyzed. Several Rho-kinase inhibitors passing clinical trials are outlined: Ropressa™ (Phase III, Aerie Pharmaceuticals, USA), Roclatan™, AR-12286 (Phase II, Aerie Pharmaceuticals, USA), K-115 (Phase III, Kowa Pharmaceutical, Japan), AMA0076 (Phase II, Amakem Therapeutics, Belgium). The mechanisms of action for Rho-kinase inhibitors such as relaxing effect on trabecular meshwork, lowering of episcleral venous pressure as well as indirectly inhibited production of intraocular fluid are described. Transient mild side effects related to these drugs such as conjunctival hyperemia are noted. In addition, a brief review on clinical studies done with laboratory animals and patients including those performed by comparing efficacy with prostaglandin analogues is presented.

**Key words:** glaucoma, anti-hypertensive drugs, Rho-kinase inhibitors, Ropressa

Офтальмология



<sup>1</sup> Научный  
клинический центр  
ОАО «РЖД»  
<sup>2</sup> Дорожная  
клиническая больница  
им. Н.А. Семашко  
на ст. Люблино  
ОАО «РЖД», Москва

# Опыт применения глазной мази, содержащей ципрофлоксацин, после микрохирургического вмешательства

И.А. Лоскутов<sup>1</sup>, Т.А. Тимофеева<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, loskoutigor@mail.ru

*В статье на основании данных литературы и собственного опыта проанализирована клиническая эффективность 0,3%-ной глазной мази ципрофлоксацина в комплексной терапии у пациентов с конъюнктивитами, блефаритами и кератитами. Показано, что ципрофлоксацин снижает частоту осложнений со стороны конъюнктивы и роговицы, стимулирует эпителизацию, ускоряет заживление, не вызывает болезненных ощущений и чувства жжения.*

**Ключевые слова:** конъюнктивит, блефарит, кератит, ципрофлоксацин

## Введение

В начале XX в. значительная доля в структуре всех осложнений принадлежала воспалительным заболеваниям глаза после экстракции катаракты. Во второй половине XX в. после появления операционного микроскопа, качественного шовного материала и антибактериальных средств ситуация изменилась коренным образом и частота инфекционных осложнений снизилась в несколько раз. Однако переход к бесшовной факэмульсификации, особенно с использованием роговичных разрезов, способствовал значительному росту воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в послеоперационном периоде [1, 2].

Вопросы профилактики и лечения инфекционных бактериальных воспалений переднего отрезка глаза (конъюнктивит, блефарит, кератит) после микрохирургических вмешательств остаются крайне актуальными [3]. Изучена эффективность современного офтальмологического препарата – глазной мази, содержащей ципрофлоксацин, для лечения данного вида патологий переднего отрезка глаза [4]. Как показали результаты ис-

следований, эта глазная мазь – наиболее эффективный офтальмологический препарат по сравнению с традиционными методами лечения [5, 6].

Чтобы понять действие препарата, необходимо рассмотреть цепь иммунного ответа организма на действие бактериального агента.

## Механизм иммунного ответа

При попадании инфекционно-воспалительного агента на передний отрезок глаза активируется воспалительный Т-клеточный иммунный ответ. Эта форма иммунного ответа предназначена для защиты от внутриклеточных патогенов, локализующихся в цитоплазматических гранулах – микроорганизмах, фагоцитированных клетками, но не разрушенных из-за недостатка адекватных эффекторных механизмов или их блокады патогенами.

Известно четыре этапа клеточного иммунного ответа воспалительно-го типа [7]:

1. Презентация дендритными клетками антигена CD4+Т-лимфоцитам, приводящая к их активации.
2. Развитие хелперных Т-лимфоцитов типа Th1 (Т-хелперы).

3. Презентация антигена макрофагами ранее сформировавшимся Т-хелперам (Th1-типа), их взаимная активация и выделение цитокинов.

4. Активация цитолиза в фагосомах макрофагов.

За реализацию этой формы защиты отвечают Th1-клетки и макрофаги. Th1-клетки формируются на этапе запуска иммунного ответа и отвечают за специфическую составляющую реакции (распознавание антигена и направление реакции на его носитель). Макрофаги выступают эффекторными клетками.

Начальный этап реакции против внутриклеточных патогенов, локализованных в фаголизосомах, осуществляется следующим образом. Дендритные клетки, захватившие патоген или его фрагмент, презентуют антигенный пептид CD4+Т-клеткам, которые активируются, пролиферируют и дифференцируются в хелперные Т-лимфоциты. Уже на этапе распознавания антигена происходит ориентация дифференцировки CD4+Т-лимфоцитов в хелперы Th1-типа, которая затем поддерживается цитокинами, продуцируемыми дендритными клетками, – интерлейкином 12, интерфероном гамма (ИФН-гамма).

Этап активирующего взаимодействия Th1-клеток с макрофагами характерен для воспалительного иммунного ответа. Он состоит во взаимодействии специфических Th1-клеток с макрофагами, которые содержат на своей поверхности молекулы МНС (major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) класса II, несущие пептидный фрагмент антигена. При взаимо-

действии формируется иммунный синапс. Генерируются активирующие сигналы, направленные как в Th1-клетку, так и в макрофаг. В Th1-лимфоцит сигналы поступают через молекулы TCR/CD4 и CD28. В результате этой повторной стимуляции Т-клетки (первая стимуляция вызвана презентацией антигена дендритной клеткой) повышается выработка цитокинов. Стимуляция макрофага при взаимодействии с Th1-клеткой реализуется двумя механизмами. Один из них контактный. С ко-стимулирующей молекулой CD40 связывается ее лиганд CD154. CD40 спонтанно экспрессируется макрофагами, тогда как ее лиганд появляется на поверхности Th1-клеток вследствие активации при формировании иммунного синапса. Второй механизм активации опосредуется ИФН-гамма. При связывании этого цитокина с рецептором включается сигнальный путь, вовлекающий киназы Jak1 и Jak2, транскрипционный фактор STAT1, а также дополнительные пути с участием MAP-киназного каскада. Результат активации макрофагов – экспрессия многочисленных генов, приводящая к повышению содержания на поверхности клетки молекул МНСI, особенно МНСII, сборке NADPH-оксидазы, активации ферментов окислительного метаболизма. Наиболее специфичное проявление ответа макрофагов на стимулирующее действие ИФН-гамма – экспрессия гена индуцибельной NO-синтазы. Именно NO и его производные, такие как пероксинитрит (OONO), вызывают гибель микобактерий и других внутриклеточных патогенов, сохранявшихся и даже размножившихся в фагосомах. Все эффекты ИФН-гамма, в том числе способность индуцировать образование NO-синтазы, усиливаются фактором некроза опухоли альфа, продуцируемым как Th1-клетками, так и самими макрофагами. Эффективность действия цитокинов, вырабатываемых Th1-клетками, существенно повышается в силу сосредоточения их секреции в об-

ласти контакта с макрофагами. Кроме того, уменьшаются активация посторонних клеток и их повреждение. Для обеспечения этой ориентированной секреции необходима поляризация клеток в ходе формирования иммунного синапса.

Таким образом, формируется единая функциональная система, которой принадлежит ключевая роль в реализации воспалительной формы клеточного иммунного ответа. Дефекты в любом звене этой системы приводят к развитию иммунодефицитов, сопровождаемых повышенной чувствительностью к микобактериям и другим патогенам, в ответ на которые вовлечены Th1-клетки и макрофаги [8].

### Фторхинолоны

Фторхинолоны известны с 1990-х гг. Их эффективность в лечении и профилактике глазных инфекций клинически доказана. В результате различных модификаций были разработаны препараты широкого спектра действия, эффективные как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий. Выделяют монофторированные (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин) и дифторированные (ломефлоксацин) фторхинолоны [5, 9].

Мишенью фторхинолонов служат бактериальные ферменты ДНК-гираза – тетрамер, состоящий из двух А и двух В полипептидных субъединиц, и топоизомеразы IV – тетрамер, состоящий из двух С и двух Е субъединиц. Они являются топоизомеразами 2-го типа. Эти ферменты отвечают за репликацию, генетическую рекомбинацию и восстановление ДНК, поэтому их блокирование приводит к нарушению деления, бактериостазу и быстрой гибели клеток. Фторхинолоны блокируют данные ферменты и тем самым нарушают воспроизводство бактериальной ДНК. Топоизомераза содержится в клетках как прокариотов (бактерий), так и эукариотов (млекопитающих), однако этот фермент у прокариотов и эукариотов раз-

личается по структуре и функциям. Так, ДНК-гираза является основным ферментом, отвечающим за подготовку к репликации ДНК в хромосоме бактерий. Такая функция ДНК-гиразы свойственна только бактериям. У млекопитающих подобный фермент – топоизомераза II не катализирует укладку ДНК и отличается низкой чувствительностью к фторхинолонам, чем и объясняется отсутствие токсических эффектов, связанных с нарушением биосинтеза ДНК.

У грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, первой мишенью является ДНК-гираза, второй – топоизомераза IV. У грамположительных, таких как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, первая мишень – топоизомераза IV, вторая – ДНК-гираза. Фторхинолоны не только убивают бактерии, но и ингибируют их рост в течение двух – шести часов после воздействия [9, 10]. Гибель бактерий как результат воздействия фторхинолонов напрямую зависит от концентрации препарата. Из этого следует, что высокие внутриклеточные концентрации и ингибирование ферментов-мишеней определяют высокую бактерицидную активность фторхинолонов.

Ципрофлоксацин как представитель фторхинолонового ряда обладает очень высокой растворимостью в воде при нейтральном уровне pH. Проникновение ципрофлоксацина в переднюю камеру глаза облегчается механизмом его активного транспорта. Это обеспечивает более высокую концентрацию ципрофлоксацина во влажной среде, что в сочетании с широким спектром действия дает стойкий антибактериальный эффект. Это очень важно при лечении и профилактике инфекционных бактериальных воспалений переднего отрезка глаза после микрохирургических вмешательств [11, 12].

Ципрофлоксацин действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления, на грамположительные микроорганизмы только в период деления [13]. К ципрофлоксацину чувстви-

Формальмолия

тельны грамотрицательные аэробные бактерии:

- энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*);
- другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas* spp., *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp.);
- некоторые внутриклеточные возбудители: *Legionella pneumophila*, *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Corynebacterium diphtheriae*;
- грамположительные аэробные бактерии: *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus* spp. (*St. pyogenes*, *St. agalactiae*).

Д.Ю. Майчук выделяет основные группы рекомендуемых препаратов при лечении инфекционных поражений глазной поверхности, среди которых особое место занимают фторхинолоны [1, 2, 14].

#### **Спектр действия и клиническая эффективность ципрофлоксацина (0,3%-ной глазной мази)**

Первое место по частоте встречаемости в постоперационном периоде занимают основные клинические формы глазных инфекций переднего отрезка глаза: конъюнктивиты, кератиты и блефариты. Причины их возникновения много – но основная ослабление специфической иммунной реакции организма. Пациентов беспокоит слезотечение, резь в глазах, чувство жжения, светобоязнь, отек, резкое покраснение глаз. Это снижает качество жизни и значительно замедляет восстановление в послеоперационном периоде.

В последнее время многие офтальмологи отмечают рост числа устойчивых форм возбудителей глазных инфекций, поэтому правильно подобраный антимикробный пре-

парат и его своевременное назначение служат залогом хорошего и быстрого результата.

Был проведен ряд исследований, подтверждающих клиническую эффективность ципрофлоксацина гидрохлорида [14–16] в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза после микрохирургических вмешательств.

В исследовании, проведенном Э.А. Абдулаевой, А.Н. Амировым, Ф.Р. Сайфуллиным (Казанская государственная медицинская академия), участвовали 60 пациентов (76 глаз) в возрасте от 18 до 56 лет. Участники исследования были разделены на три группы: в первую вошли 16 пациентов (32 глаза) с блефароконъюнктивитом, во вторую – 34 пациента (34 глаза) с поверхностным травматическим кератитом, в третью – 10 пациентов (10 глаз) с глубоким травматическим кератитом [17].

Обследование больных включало сбор жалоб и анамнеза, визометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, а также бактериологическое исследование мазка с конъюнктивы и посев отделяемого на определение чувствительности к антибиотикам. Кроме того, оценивали динамику жалоб пациентов на дискомфорт, чувство инородного тела, слезотечение, покраснение глаз.

Лечение проводили по следующей схеме. Полоску мази длиной 1–1,5 см закладывали за нижнее веко пораженного глаза сначала три раза в день в течение двух дней, затем два раза в день в течение двух дней, далее два раза в день в течение пяти дней. Эффективность лечения определяли по проценту выздоровления, срокам исчезновения воспалительных явлений и средней продолжительности лечения.

Длительность наблюдения составляла 30 дней. Результаты оценивали через три, семь, 14, 30 дней после терапии. Положительный терапевтический эффект отмечался у 96,05% пациентов (73 глаза) с инфекционно-воспалительными заболеваниями переднего от-

резка глаз. Выздоровление имело место у 68,4% пациентов (52 глаза), улучшение – у 27,6% (21 глаз). Эффект отсутствовал лишь у 3,9% пациентов (три глаза).

По данным С.Л. Рочевой, применение группы фторхинолонов второго поколения также демонстрирует хороший терапевтический эффект при инфекционно-воспалительных заболеваниях переднего отрезка глаза. Под наблюдением находилось 15 пациентов, из них 12 (24 глаза) с бактериальными и трое (шесть глаз) с хламидийными конъюнктивитами. В первые три дня глазную мазь применяли три раза в день, впоследствии два раза в день. Терапия продолжалась до полного выздоровления. Результаты лечения оценивали на третьи, пятые – седьмые, восьмые – десятые, 11–14-е сутки, а также через три-четыре месяца отдаленного периода наблюдений. Для контроля эффективности использовали оценку по трехбалльной системе симптомов, таких как светобоязнь и слезотечение, блефароспазм, отек и гиперемия конъюнктивы, количество отделяемого, чувство инородного тела (слабовыраженные признаки – 1 балл, умеренно выраженные – 2 балла, резко выраженные – 3 балла).

Полный регресс симптомов заболевания наблюдался в диапазоне от пяти – семи до 14–15 суток и существенно варьировался в зависимости от вида конъюнктивита. Наиболее ранние сроки выздоровления регистрировались при катаральном воспалении конъюнктивы (шестые сутки), более поздние – при пленчатом (девятые сутки) и самые поздние – при воспалении конъюнктивы с фолликулярной реакцией (12-е сутки).

С.Л. Рочева отмечает, что ципрофлоксацин (0,3%-ная глазная мазь) хорошо переносится пациентами, не вызывает аллергических и токсических реакций и обеспечивает выздоровление у 100% исследуемых [18].

Мы также использовали ципрофлоксацин в постоперационном периоде после экстракции катаракты для профилактики воз-

никновения инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Девяти оперированным по поводу катаракты пациентам (девять глаз) с профилактической целью был назначен цiproфлоксацин (0,3%-ная глазная мазь). В первые два дня после операции мазь применяли три раза в день, следующие пять дней – два раза в день. Длительность наблюдения составила 14 дней. Результаты оценивали на первый, третий, седьмой и 14-й дни после операции.

На фоне использования глазной мази наблюдался положительный эффект, поскольку процент возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний был равен нулю. Пациенты отмечали отсутствие чувства жжения и быстрое восстановление зрительных функций в постоперационном периоде.

### Заключение

Обзор данных литературы и собственный опыт подтверждают клиническую эффективность

использования в комплексной терапии пациентов с конъюнктивитами, блефаритами и кератитами, а также их профилактики в постоперационном периоде после микрохирургических вмешательств 0,3%-ной глазной мази, содержащей цiproфлоксацин. Глазная мазь может быть рекомендована для широкого применения в целях профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза. ☺

### Литература

1. Майчук Д.Ю. Алгоритмы ведения пациентов с наиболее распространенными заболеваниями глазной поверхности // [www.organum-visus.com](http://www.organum-visus.com).
2. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1. № 3. С. 18–25.
3. Salvanet-Bouccara A., Forestier F., Coscas G. et al. Bacterial endophthalmitis. Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey // J. Fr. Ophthalmol. 1992. Vol. 15. № 12. P. 669–678.
4. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008. Т. 9. № 1. С. 28–30.
5. Drlíca K. Mechanism of fluoroquinolone action // Curr. Opin. Microbiol. 1999. Vol. 2. № 5. P. 504–508.
6. Бердникова Н.Г. Значимость применения цiproфлоксацина в клинической практике // Русский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 351–355.
7. Seal D., Pleyer U. Ocular infection, 2007.
8. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Kowalski R.P., Dhaliwal D.K., Karenchak L.M. et al. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates // Am. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 136. № 3. P. 500–505.
10. Яковлев В.П. Фармакокинетическое взаимодействие между фторхинолонами и другими лекарственными средствами // Антибиотики и химиотерапия. 1998. Т. 43. № 7. С. 36–44.
11. Падёйская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998.
12. Asbell P.A., Colby K.A., Deng S. et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates // Am. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 145. № 6. P. 951–958.
13. Яковлев С.В. Программы микробиологической диагностики и антибактериальной терапии сепсиса // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 3. С. 90–91.
14. Майчук Ю.Ф., Позднякова В.В., Селивёрстова К.Е. Левифлоксацин в новой лекарственной форме глазных капель // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2011. Т. 11. № 3. С. 54–56.
15. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004.
16. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
17. Абдулаева А.Э., Амиров А.Н., Сайфуллина Ф.Р. Применение препарата Офтоципро в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6. № 2. С. 101–103.
18. Рочева С.Л. Применение глазной мази «Офтоципро» в лечении инфекционных заболеваний глаз // Новое в офтальмологии. 2014. № 3. С. 88–92.

### Experience of Using Ophthalmic Ciprofloxacin after Microsurgical Intervention

I.A. Loskutov<sup>1</sup>, T.A. Timofeyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Clinical Center of JSC 'Russian Railways', Moscow

<sup>2</sup>N.A. Semashko Road Clinical Hospital at the Station Lublino JSC 'Russian Railways', Moscow

Contact person: Igor Anatolyevich Loskutov, loskoutigor@mail.ru

*A clinical efficacy of applying 0.3% ciprofloxacin eye ointment in a combination therapy of patients with conjunctivitis, blepharitis, and keratitis was analyzed based on available publications and personal experience. It was demonstrated that the drug was able to lower rate of complicated related to eye conjunctiva and cornea, stimulated epithelialization, accelerated healing process, and caused no painful or heat sensations.*

**Key words:** conjunctivitis, blepharitis, keratitis, ciprofloxacin ophthalmic

# 16-17 октября 2015

КАЗАНЬ, ГТРК «Корстон»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

## МЕДИЦИНА И ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ



*Приглашаем к участию!*

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
- ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ
- ЛЕЧЕНИЕ ЗА РУБЕЖОМ, ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ ТУРИЗМ
- САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ

**+7 (846) 270-94-50**

**optimaexpo@mail.ru**

**www.optimaexpo.ru**



ВЫСТАВОЧНАЯ КОМПАНИЯ  
**ОПТИМА ЭКСПО**





# Учредительный съезд ассоциации «СООБЩЕСТВО АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА» (отделение ФАР)

**23–26 сентября 2015 г.**

Санкт-Петербург, отель «Сокос Олимпия Гарден», Батайский пер., 3А,  
ст. м. Технологический институт

Председатель учредительного съезда заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Кондратьев А.Н.

Программа съезда будет интересной и насыщенной как с научной, так и с культурной точек зрения.

На съезде пройдет утверждение устава и выборы правления нового создаваемого сообщества, которое является правопреемником Ассоциации общественных объединений анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада.

Сообщество создается прежде всего для врачей-практиков. Работа нового сообщества будет основана на личном членстве всех врачей и медицинских сестер Северо-Западного федерального округа.

## **В программе съезда:**

- Лекционные циклы ведущих отечественных и зарубежных специалистов.
- Сепсис: новое в диагностике и терапии.
- Вопросы регионарной анестезии.
- Проблемы анестезиологии и интенсивной терапии в кардиологии и кардиохирургии.
- Современные аспекты инфузионно-трансфузионной терапии.
- Мониторинг в анестезиологии и интенсивной терапии.
- Современные технологии респираторной поддержки.
- Интенсивная терапия в неонатологии и педиатрии.
- Новое в нутриционной терапии.
- Этические и юридические аспекты деятельности анестезиолога-реаниматолога.
- Роль медицинских сестер в уходе за пациентами, длительно находящимися в отделении реанимации.
- Международный симпозиум «Болевые синдромы шеи, плечевого пояса и верхних конечностей».
- Симпозиум по токсикологии.
- Симпозиум по лечению пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита.

В период работы съезда будут работать выставки лекарственных и технических средств, применяемых в анестезиологии и реаниматологии.

Смотрите подробную информацию и регистрируйтесь на сайте: [www.anesth.ru](http://www.anesth.ru)



# **ТРАВАТАН®**

травопрост 40 мкг/мл, глазные капли

**НОВЫЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ ВГД**

**НОВАЯ ФОРМУЛА  
ПРЕПАРАТА ТРАВАТАН®  
ЗНАЧИТЕЛЬНО  
БЕЗОПАСНЕЕ  
ДЛЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ  
КЛЕТОК КОНЬЮНКТИВЫ  
И РОГОВИЦЫ<sup>1</sup>**

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

**Ссылки:**

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

Номер регистрационного удостоверения: П N015625/01 от 08.04.2009

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

**Alcon®**

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ**