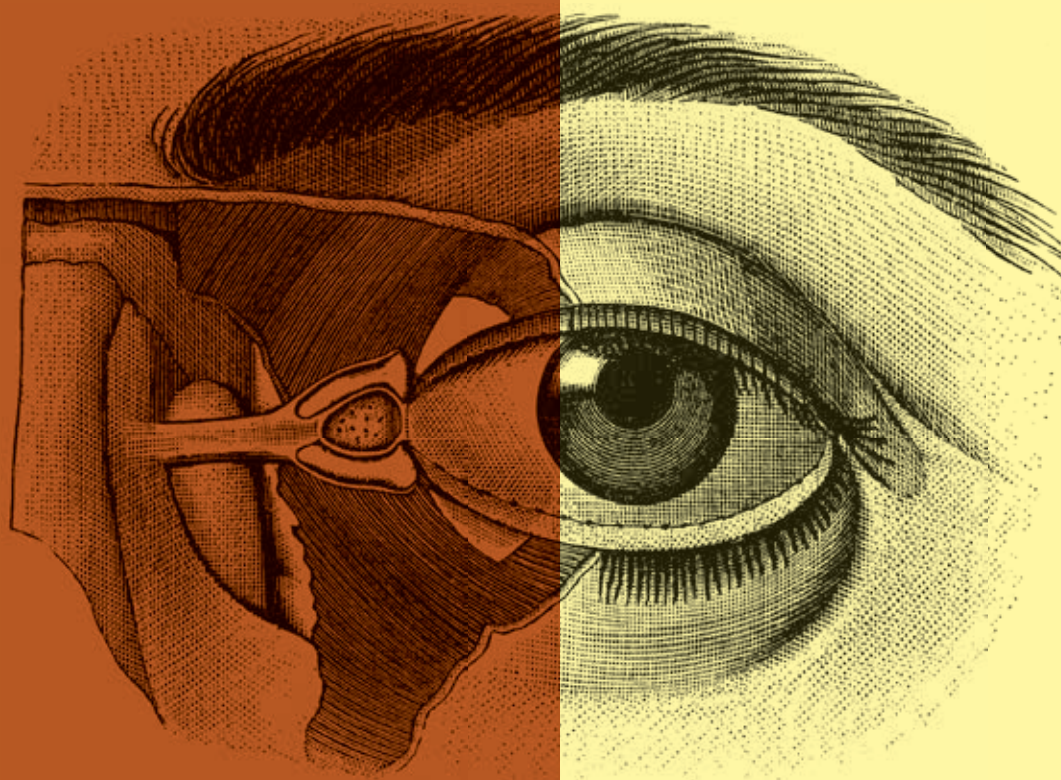


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **35** **ТОМ 16**  
**2020**



## ОФТАЛЬМОЛОГИЯ №2

Российские  
и международные  
клинические  
рекомендации  
по лечению глаукомы

28

О факторах риска  
возрастной  
макулярной  
дегенерации

32

Безопасность  
антивазопролиферативной  
терапии у пациентов  
с возрастной макулярной  
дегенерацией

38



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



Окувайт®  
Форте

СИЛЬНЕЕ  
ВРЕМЕНИ



СГР № RU.77.99.88.003.R.000500.02.20 от 20.02.2020 г.  
ДС № МГ RU.001.П 4109 от 14.05.2020



Помогает улучшать функциональное состояние сетчатки



Сбалансированная формула основана на крупных международных исследованиях\*



Технология микрокапсулирования способствует постепенному высвобождению действующих веществ, что помогает компонентам лучше всасываться

РЕКЛАМА  
RUS-OPH-OCU-OCU-04-2020-2344

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Окувайт® – победитель премии «Зеленый крест» 2018 года в номинации «Витаминно – минеральный комплекс для сохранения здорового зрения»

\* AREDS (2001 г., 3640 чел.); AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ, предоставлена компанией Vausch+Lomb в рамках программы R&D. Исследования на продукте Окувайт: LUNA (2007 г., 136 чел.); CARMA: (2009 г., 433 чел.).

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5. Тел.: +7 (495) 510 28 79; [bauschhealth.ru](http://bauschhealth.ru)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Эффективная фармакотерапия. 2020.  
Том 16. № 35.  
Офтальмология

ISSN 2307-3586

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

Руководитель проекта  
«Офтальмология»  
О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2020.  
Volume 16. Issue 35.  
Ophthalmology

ISSN 2307-3586

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

Advertising Manager  
'Ophthalmology'  
O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающий редактор** Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editor** N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 8000 экз. Выходит 3 раза в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

- С.М. СВЕРДЛИН, Т.П. ЧУХМАН, Ю.А. ГОВОРОВА  
Друзы диска зрительного нерва, осложненные  
геморрагиями на дне глаза 6
- О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА, Ф.Х. БАТЫРБЕКОВА., С.В. СААКЯН,  
А.Ю. ЦЫГАНКОВ, О.С. СИРМАЙС, А.М. БУРДЕННЫЙ,  
В.И. ЛОГИНОВ, Н.С. МАРТИРОСЯН, Н.А. ПЕТУНИНА  
Взаимосвязь между уровнем антител к рецептору  
тиреотропного гормона, полиморфизмом гена  
глюкокортикоидного рецептора и ответом  
на глюкокортикоидную терапию  
у больных эндокринной офтальмопатией 14
- Н.С. АЛЬ ХАТИБ, М.А. ФРОЛОВ,  
В.В. ШКЛЯРУК, К.Н. ОДИНАЕВА  
Способы повышения эффективности глазного  
протезирования у пациентов с сахарным диабетом 22
- Е.С. БЕЛЯЕВА, М.А. ФРОЛОВ  
Клинико-функциональные результаты  
факоэмульсификации катаракты у пациентов  
после межслойной кератопластики 26

## Медицинский форум

- Терапия глаукомы в российских и международных  
клинических рекомендациях: точки соприкосновения 28
- Факторы риска развития возрастной макулярной  
дегенерации и состояние корнеосклеральной оболочки  
при разных формах глаукомы 32
- О чем следует помнить в борьбе за эффективность 38

# Contents

## Clinical Studies

- S.M. SVERDLIN, T.P. CHUKHMAN, Yu.A. GOVOROVA  
Optic Disc Drusen Complicated by Haemorrhages  
at the Fundus of the Eye
- O.G. PANTELEYEVA, F.Kh. BATYRBKOVA, S.V. SAAKYAN,  
A.Yu. TSYGANKOV, O.S. SIRMAYS, A.M. BURDENNY,  
V.I. LOGINOV, N.S. MARTIROSYAN, N.A. PETUNINA  
Relationship Between the Level of Antibodies  
to TSH Receptors, the Presence of Glucocorticoid  
Receptor Gene Polymorphism and the Effect  
of Glucocorticoid Therapy in Patients  
with Grave`s Ophthalmopathy
- N.S. AL KHATEEB, M.A. FROLOV,  
V.V. SHKLYARUK, K.N. ODINAEVA  
Ways to Improve the Effectiveness of Ocular Prosthetics  
in Patients with Diabetes Mellitus
- Ye.S. BELYAEVA, M.A. FROLOV  
Clinical and Functional Results  
of Cataract Phacoemulsification in Patients  
After Lamellar Keratoplasty

## Medical Forum

- Glaucoma Therapy in Russian and International  
Clinical Guidelines: Points of Contact
- Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration Development  
and the Condition of the Corneoscleral Membrane  
in Various Forms of Glaucoma
- What You Should to Keep in Mind in the Struggle for Efficiency

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 - 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

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



# Друзы диска зрительного нерва, осложненные геморрагиями на дне глаза

С.М. Свердлин, к.м.н.<sup>1</sup>, Т.П. Чухман, к.м.н.<sup>1</sup>, Ю.А. Говорова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Петровна Чухман, tatyana.chuhman@yandex.ru

Для цитирования: Свердлин С.М., Чухман Т.П., Говорова Ю.А. Друзы диска зрительного нерва, осложненные геморрагиями на дне глаза // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 35. С. 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-35-6-12

*В статье представлены результаты многолетних исследований с участием 471 пациента с псевдозастойными дисками зрительных нервов, обусловленными так называемыми глубокими, скрытыми или офтальмоскопически очевидными явными друзами дисков. В 40 случаях зарегистрированы осложнения друз в форме кровоизлияний. Исследования дна глаза пациентов с использованием комплекса мультиспектральных методик в трансформированном свете и других методов позволили дифференцировать данные состояния от истинных застойных дисков зрительных нервов. Обоснована необходимость диспансерных наблюдений с проведением курсов дедистрофической терапии у пациентов с друзами дисков зрительных нервов, особенно в случаях, ассоциированных с геморрагическими осложнениями, нарушениями зрительных функций, неврологическими жалобами.*

**Ключевые слова:** застойные диски зрительных нервов, псевдозастойные диски зрительных нервов, обусловленные друзами, геморрагические осложнения друз, мультиспектральные исследования дна глаза

## Введение

Друзы диска зрительного нерва (ДЗН) формируются в результате дегенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки. Их прогрессирующее увеличение может привести к индуцированной атрофии смежных нервных волокон, образованию потенциально опасных субретинальных неоваскулярных мембран, передней оптической ишемической нейроретинопатии со значительным снижением зрительных функций и, как следствие, слепоте и слабовидению.

В последние годы появилось достаточно много обстоятельных работ, посвященных разностороннему изучению проблемы друз ДЗН [1–6]. Подробно рассмотрены возможности современных методов визуализации в распознавании друз ДЗН. Проанализированы неврологические проявления у пациентов с друзами. Тщательному анализу подвергнуты диагностические возможности оптической коге-

рентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии. Серия работ выполнена по диагностическим и классификационным критериям друз ДЗН у детей и подростков. Опубликованы рекомендации ряда зарубежных авторов по диагностике друз и застойных ДЗН с помощью ОКТ.

## Актуальность проблемы

Имитируя истинные застойные ДЗН, друзы вызывают серьезные диагностические затруднения [7]. По образному выражению А. Chang и М. Flacherty (1996 г.), ДЗН – головная боль для ребенка и врача. Друзы в детском и подростковом возрасте при офтальмоскопии часто неразличимы [4, 8].

В немецкой, английской и французской литературе скрытые (погруженные) друзы обозначаются терминами *tiefliegende drusen*, *intrapapillary (buried) drusen* or *colloid bodies*, *la forme interne*, *intrapapillaire les druses dela papille*. При этом наблюдается раз-

мытость границ, иногда – выраженное проминирование, полнокровие вен, отсутствие отраженного венного пульса, окоلودисковый световой рефлекс Водовозова, увеличение размеров слепых пятен, дефекты в полях зрения и др. На основании этого специалисты могут предположить наличие застойных дисков. Своевременная и точная постановка диагноза усложняется, если на глазном дне обнаруживаются кровоизлияния [9].

В отечественной литературе кровоизлияния на дне глаза у пациентов с друзами были впервые подробно описаны и проиллюстрированы в 1975 г. С.М. Свердлиным [10]. Из 162 пациентов с друзами геморрагии диагностированы у восьми (4,9%).

В зарубежной литературе работ на эту тему с описанием единичных наблюдений немного [11]. В отечественной литературе новые исследования друз ДЗН, ассоциированных с геморрагическими осложнениями, отсут-





вуют. В связи с этим мы сочли целесообразным представить результаты собственных исследований по данному вопросу. Работа ориентирована главным образом на офтальмологов поликлинического звена, к которым в первую очередь обращаются пациенты с застойными и псевдозастойными ДЗН.

### Материал и методы

Проанализировав большой контингент лиц с псевдозастойными ДЗН за период с 1970 г. по настоящее время, мы отобрали 471 случай с наличием друз. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в разделе «Другие болезни зрительного нерва и зрительных путей» (H47) подраздел H47.3 «Другие болезни диска зрительного нерва» включает в себя два подраздела – «Разрастания на диске зрительного нерва» и «Ложный отек диска зрительного нерва».

У большинства пациентов проведены необходимые стандартные офтальмологические, а также офтальмохромоскопические и офтальмохромофотографические исследования в свете различного спектрального состава. При необходимости выполнены ультразвуковые исследования (УЗИ), спектральная ОКИ, сканирующая лазерная офтальмоскопия, лазерная компьютерная ретинотомография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), флуоресцентная ангиография (ФАГ), проведены консультации смежных специалистов.

В 2016 г. нами были опубликованы результаты, полученные при использовании мультиспектральных методов исследования дна глаза в трансформированном свете для ранней и дифференциальной диагностики друз с акцентом на случаи, осложненные геморрагиями [12]. В настоящей работе мы исходим в основном из ранее полученных данных, дополнив их соответствующим фактическим и иллюстративным материалом.

Среди 471 пациента с друзами мужчин насчитывалось 291 (62%), женщин – 180 (38%). Геморрагии отсутствовали у 431 (91,5%) пациента. Кровоизлияния диагностированы у 40 (8,5%) пациентов (24 (60%) мужчины и 16 (40%) женщин) (рис. 1). Локализация геморрагий представлена на рис. 2.

### Результаты

Еще на стадии поликлинического приема для оперативной диагностики псевдозастойных ДЗН, обусловленных глубокими друзами, не различимыми при офтальмоскопии в обычном смешанном свете, выполнялись светосильная офтальмохромоскопия и биомикроскопия в непрямом красном свете. После рассасывания кровоизлияний у ряда больных с друзами при исследовании в красном свете зафиксированы очаговые отложения гемосидерина в перипапиллярных зонах. Для последующего детального изучения в динамике при необходимости осуществлялась фоторегистрация. Использование коротковолнового синего света позволяло диагностировать собственную первичную флуоресценцию друз при съемке еще до введения флуоресцина с включенными возбуждающим и барьерным светофильтрами (так называемая холостая съемка, аналогичная аутофлуоресценции на сканирующих лазерных приборах). Кровоизлияния отчетливо распознаются при офтальмохромоскопии в бескрасном и желтом свете (субретинальные), а также при офтальмохромофотографии в соответствующих спектральных диапазонах длин волн.

К сожалению, не все случаи псевдозастоя можно диагностировать такими способами. Глубоко расположенные друзы, прежде всего у детей, иногда требуют использования ультразвукового В-сканирования и спектральной ОКТ.

В целях экспресс-диагностики друз нами ранее был предложен ряд простых неинвазивных диагностических приемов. Так, при исследовании глазного дна с помощью офтальмохромоскопии с непрямым освещением с целью повышения точности диагностики за счет увеличения контраста изображения освещение объекта (ДЗН) осуществляют проекцией вокруг последнего кольцевого светового потока. При таком способе изучения глазного дна поле освещения смещают в сторону от рассматриваемого объекта, то есть освещают сетчатку диафрагмированным пучком света с одной стороны от объекта, а исследуемый участок просвечивается непрямым светом. Это позволяет различать детали, которые не видны при прямом освещении.

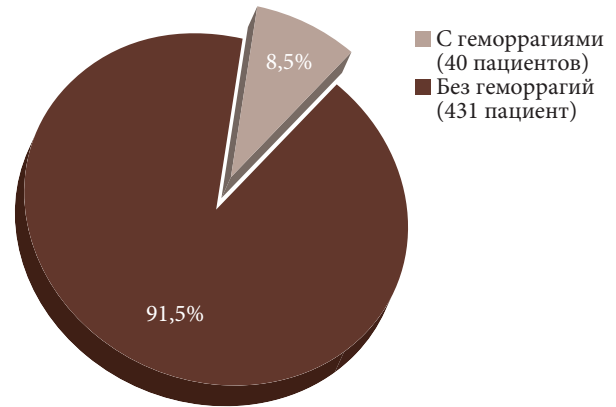


Рис. 1. Характеристика пациентов с друзами ДЗН

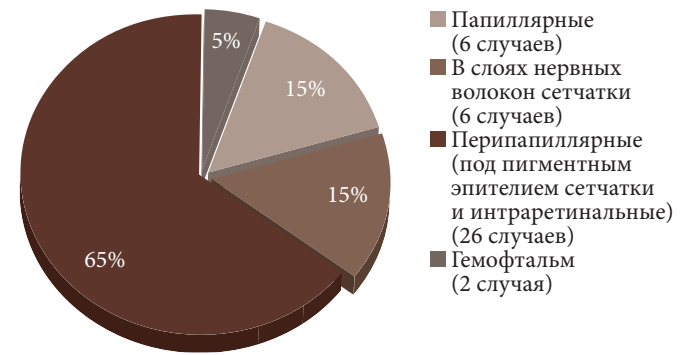


Рис. 2. Локализация кровоизлияний на дне глаза при друзах ДЗН

Недостатком известных используемых способов является то, что освещают глазное дно диафрагмированным пучком света только с одной стороны от рассматриваемого объекта. При этом невозможно создать достаточную освещенность на исследуемом объекте, из-за чего границы скрытого патологического очага контрастируются недостаточно четко. Повышение точности диагностики достигается за счет увеличения контраста изображения. При офтальмохромоскопии с непрямым освещением глазное дно освещают проекцией кольцевого светового потока. На рис. 3 представлена схема образования зоны непрямого освещения. При этом на пути диафрагмированного светового потока по оптической оси последнего устанавливаются непрозрачный диск, который проецируют на исследуемую зону. В результате освещается сетчатка вокруг исследуемого участка, а исследуемые объекты визуализируются как более светлые или более темные по сравнению с фоном образования. Эффективность способа повышается,

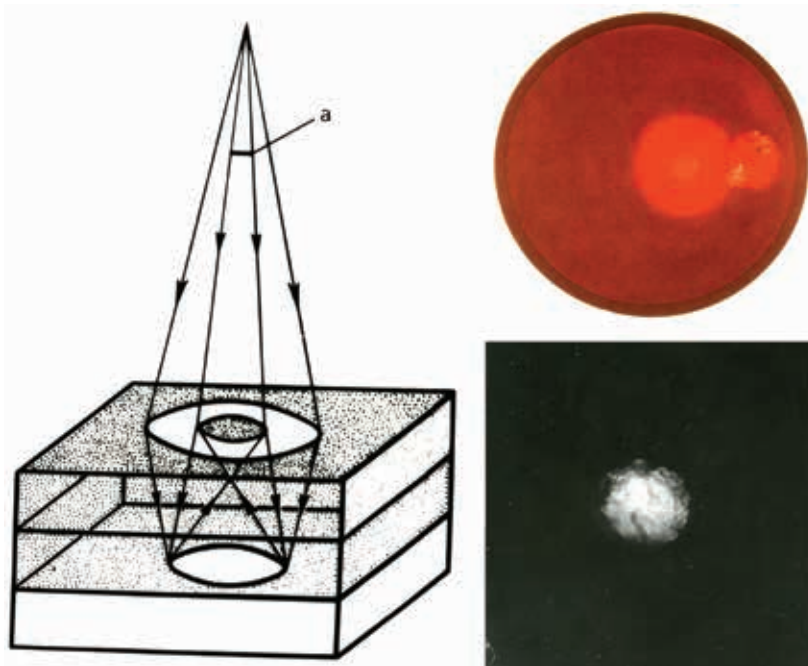


Рис. 3. Схема образования зоны кольцевидного непрямого освещения ДЗН при офтальмохромоскопии в непрямом красном свете с использованием по пути светового потока непрозрачного диска. В непрямом красном свете диагностированы друзы, напоминающие туютовую ягоду или малину

если глазное дно освещают красным светом, проникающим на большую глубину в ткани глаза (рис. 3). Метод усиления контраста в участке наблюдения с использованием непрямого света при проецировании на глазное дно кольцевидного светового потока предложен профессором А.М. Водовозовым и С.М. Свердлиным. Использование нами указанного способа при определенном опыте прямой офтальмохромоскопии позволило у большинства пациентов диагностировать глубокие друзы ДЗН, а также исключить застойные ДЗН. Интересно, что еще в 1986 г., когда под нашим наблюдением находилось 308 больных с псевдозастойными дисками на фоне друз, у 160 из них друзы были неразличимы при офтальмоскопии и выявлены при офтальмохромоскопии. Большинство этих больных были направлены в клинику с подозрением на застойные диски [13]. При исследовании в непрямом красном свете для визуализации друз необходимо установить фокальное освещение или зону непрямого освещения в центре или у края ДЗН. При этом друзы как оптически менее плотные проявляются в виде округлых, более светлых, чем

фон, образований. Они как бы светятся на более темном фоне диска и в ряде случаев напоминают пузырьки, капли оплывшего стеарина или светящуюся туютовую ягоду. Другой характерной особенностью друз является наличие парадоксальной тени, придающей отдельным друзам характерный вид. Важно, что при глубоком расположении друз об их наличии можно судить по локальному пятну просветления в ткани диска или краю диска, который в непрямом красном свете выглядит фестончатым [13]. Этот принцип позднее использовали при разработке сканирующего лазерного офтальмоскопа F-10 (NIDEK, Япония). Ретро-режим формируется при прохождении рассеянного светового потока через апертуру, расположенную эксцентрично от оптической оси. Световой поток отклоняется латерально, что создает картину затемнения, псевдорельефа и псевдобенного 3D-изображения. Еще один метод уточняющей неинвазивной диагностики «отек – псевдоотек» ДЗН заключается в исследовании слепого пятна до и после приема 0,5 г Диакарба. В отсутствие динамики его размеров диагностируются изменения диска, обусловленные глубо-

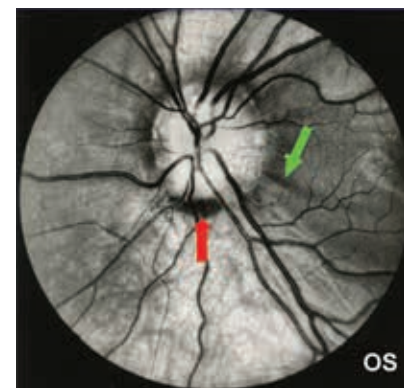


Рис. 4. Друзы ДЗН. Субпигментэпителиальная геморрагия (красная стрелка) и щелевидные дефекты в слоях нервных волокон сетчатки (зеленая стрелка)

кими друзами, а при уменьшении размеров слепого пятна – застойными дисками. Метод разработан С.М. Свердлиным в соавторстве с В.В. Ковылиным и А.А. Рыбниковым. Разработан также способ исследования динамики размеров слепого пятна с гиперкоррекцией сферическими стеклами +1,0, +2,0, +3,0 D для дифференциации застойного и псевдозастойного ДЗН. Способ предложен С.М. Свердлиным и В.В. Ковылиным. Модифицирована флуоресцентная офтальмоскопия с помощью офтальмохромоскопа Водовозова, офтальмохромоскопа HO-100 (Zeiss), коаксиальных панорамных офтальмоскопов и широкополосных (СС-8, ПС-11) и узкополосных на заданные длины волн интерференционных светофильтров (485 нм в максимуме пропускания 90%). Поляризационная офтальмохромоскопия выполнялась на поляризационном офтальмоскопе, адаптированном для мультиспектральной офтальмохромоскопии. Метод позволил выявить ряд новых микросимптомов, осуществить комфортный осмотр глазного дна с гашением бликов, заметным улучшением анализа мелких деталей. В бескрасном и желтом свете, а также с использованием бескрасного поляризованного света в наблюдаемых случаях визуализировались субпигментэпителиальные геморрагии в перипапиллярной сетчатке, дуговидные щелевидные дефекты в слоях нервных волокон сетчатки, которые начинаются от границ ДЗН (рис. 4).



Мультиспектральные фотографии глазного дна выполняются серией снимков в инфракрасном (IR A2), синем (B A2), зеленом (G A2), красном свете (R A2), фотографиями в так называемом ретро-режиме и, что особенно информативно, снимками аутофлуоресценции.

В качестве примера приводим фотографию аутофлуоресценции друз ДЗН (рис. 5).

Перспективным считается метод изучения кристаллов слезы с фоторегистрацией при друзах ДЗН (рис. 6). Кристаллографическая картина слезы отличается при этих состояниях и в норме, что наглядно проиллюстрировано в работах Т.П. Чухман [14]. Кристаллизация слезной жидкости выполнялась двумя методами: тезиграфией (кристаллизация в присутствии 2%-ного спиртового раствора хлорида меди) и кристаллизацией нативной слезы на предметном стекле (метод клиновидной дегидратации). В норме при тезиграфии лучи кристаллов собраны в треугольники. У пациентов с друзами ДЗН лучи кристаллов изогнуты, имеют короткие разветвления. Картина капли нативной слезы представлена несколькими слоями, в основном так называемыми кристаллами-папоротниками. В норме имеют место четырехугольные кристаллы папоротников с ровными симметрично отходящими от них под прямым углом ветвями. У пациентов с друзами размеры кристаллов-папоротников несколько меньше, нередко визуализируются только ветви первого порядка. Обычно ветви кристаллов изогнуты. Для разграничения застойных и псевдозастойных ДЗН эффективны ультразвуковое В-сканирование глаза и орбит, а также ОКТ (рис. 7). При УЗИ хорошо визуализируются проминенция ДЗН и гиперэхогенные кальцинированные участки повышенной акустической плотности в проекции диска.

При ОКТ обнаруживаются проминенция диска и друзы в форме кистовидных образований с высоко рефлективной капсулой и содержимым низкой рефлективности, уменьшение общей средней толщины слоев нервных волокон сетчатки в перипапиллярной области и истончение слоя нервных волокон в отдельных сегментах.

Друзы ДЗН, ассоциированные с геморрагиями, представлены на рис. 4, 8–10.

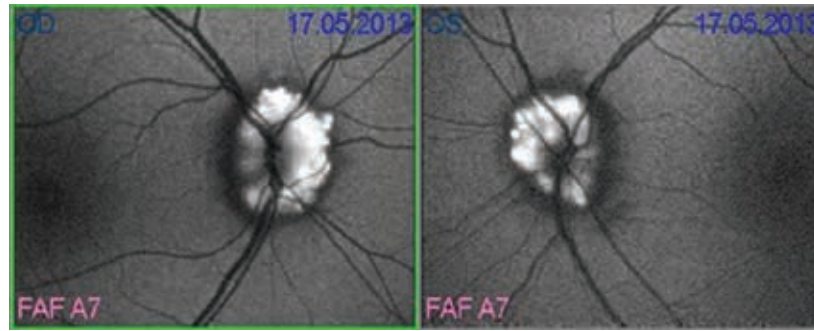
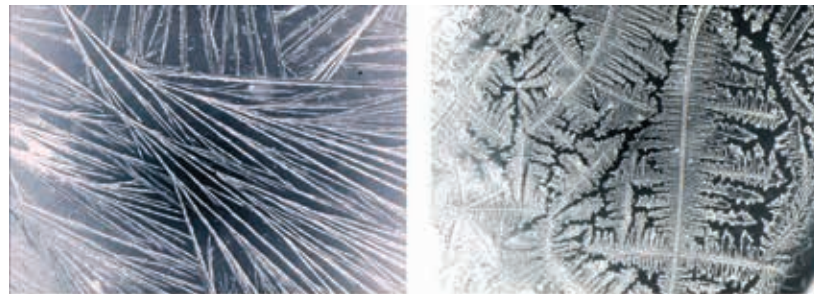
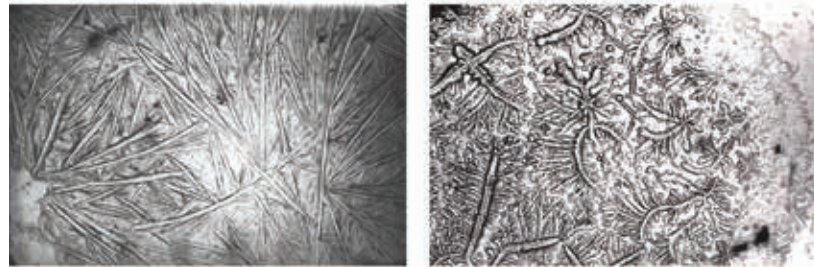


Рис. 5. Яркая аутофлуоресценция поверхностных и глубоких друз ДЗН



Тезиграфия (норма)

Нативная слеза (норма)



Тезиграфия (друзы)

Нативная слеза (друзы)

Рис. 6. Кристаллографическая картина слезной жидкости в норме и при друзах (увеличение 9 × 7)

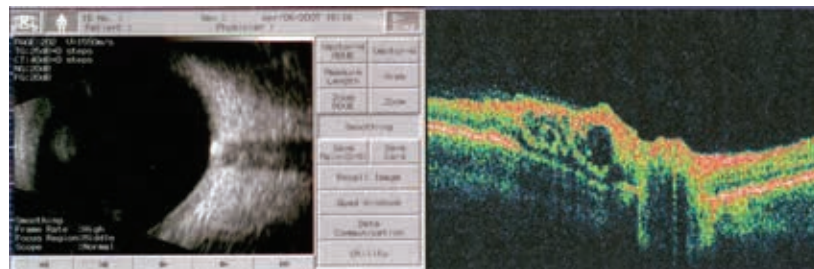
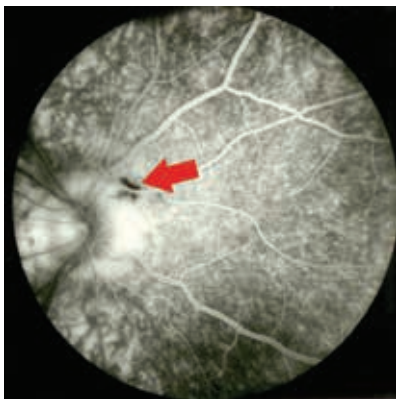


Рис. 7. Друзы ДЗН при ультразвуковом исследовании и ОКТ

Для истинных начальных застойных дисков в отличие от друз наиболее характерны штриховидные геморрагии в слоях нервных волокон и ткани ДЗН. В трудных для диагностики случаях, осложненных неврологической симптоматикой, скрытые друзы и друзы, глубоко расположенные в ткани диска (по классификации профессора А.М. Водовозова и С.М. Свердлина),

в первую очередь у детей, требуют, как уже отмечалось, использования ультразвукового В-сканирования и применения спектральной ОКТ, желательна ОКТ-ангиографии. Вследствие внедрения в клиническую практику этих неинвазивных, высоко информативных методов исследования органа зрения мы несколько сузили показания к проведению ФАГ в плане раз-

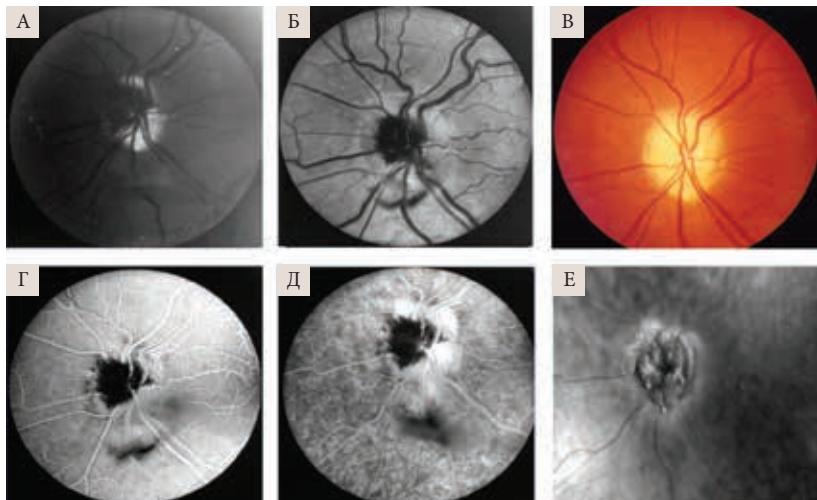


**Рис. 8.** Перипапиллярная геморрагия (красная стрелка). Глубокие друзы. Близорукость средней степени. Косой врез диска

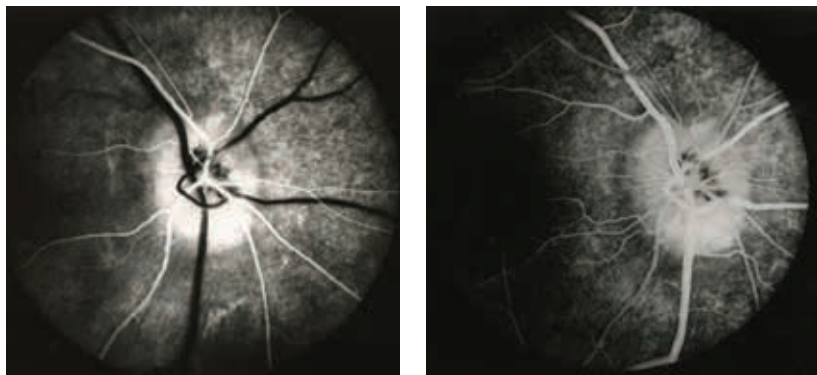
граничения между застойным диском и псевдозастойными состояниями. В то же время при сохраняющемся подозрении на застойный диск, особенно при наличии геморрагий и неврологических жалоб, обследование должно быть однозначно дополнено также ФАГ, КТ и МРТ с обязательной консультацией невролога и нейрохирурга. Неврологические проявления у пациентов с друзами ДЗН подробно рассмотрены в работе Е.А. Кабановой и Е.Э. Иойлевой [2].

### О лечении пациентов с друзами ДЗН

Пациентам с друзами ДЗН мы назначаем курсы дедистрофической терапии: инъекции Ретиналамина и Кортексина, ноотропы, в частности Семакс, витамины группы В, препараты, снижающие внутриглазное давление, физиотерапевтическое лечение (чрескожная электростимуляция, магнитотерапия). На фоне терапии отмечается положительная динамика: улучшаются зрительные функции, расширяются границы полей зрения с уменьшением количества абсолютных и относительных скотом. При наличии геморрагического компонента на дне глаза и в стекловидном теле пациентам назначаются Гемаза, Эмоксипин, Вобэнзим, Докси-Хем и др. Трудные для диагностики случаи сочетания друз ДЗН и глаукомы с подробным анализом клинической картины освещены в работе Ю.А. Говоровой [15]. Целенаправленно занимаясь проблемой друз ДЗН с 1970 г., мы диагности-



**Рис. 9.** Кровоизлияние в ткань диска и задние отделы стекловидного тела у молодой женщины с идиопатическими друзами (А – аутофлуоресценция друз, Б – фото в бескрасном свете, В – на цветной фотографии дно глаза после рассасывания геморрагий, Г, Д – ФАГ с блокадой геморрагиями глубже расположенных участков дна глаза, Е – фото методом псевдо-режима с обнаружением большого количества друз (VOS = 0,6 не корр.))



**Рис. 10.** Друзы ДЗН. ФАГ. Артериальная и венозная фазы. Редкая аномалия сосудов диска в форме пересечения двух венозных стволов. Кровоизлияние в ткань диска (VOU = 1,0)

ровали как идиопатические друзы, так и друзы при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сахарном диабете, меланоме и остеме хориоидеи, синдромах Гренблад – Страндберга, Алажилия, Барде – Бидля, Коккэйна, «утреннего сияния» (morning glory), пигментном и белоточечном ретините, желтопятнистом дне глаза, пятнах Кандори, мигрени, эпилепсии, альбинизме, у монозиготных и дизиготных близнецов, кровных родственников по восходящей и нисходящей линии, беременных и др. Какова возможная причина образования геморрагий при друзах? Друзы (чаще у пациентов с миопической рефракцией) могут «механически» повреждать прилежащие нервные волокна,

стенки капилляров и мелких сосудов диска и перипапиллярной сетчатки, особенно при наличии узкого склерохориоидального канала. Мы наблюдали «компрессионную» ишемическую оптическую нейропатию у лиц относительно молодого возраста с друзами и так называемыми тесными, меньшими, чем в норме, размерами ДЗН (disc et risk, densely packed), что сопровождалось пролонгированным отеком и кровоизлияниями. Геморрагии рассасывались через один-два месяца или позже. Зрительные функции при друзах заметно снижались острые сосудистые катастрофы, юкстапапиллярные и особенно субмакулярные неоваскулярные мембраны – источники спонтанных фибринозно-геморрагических

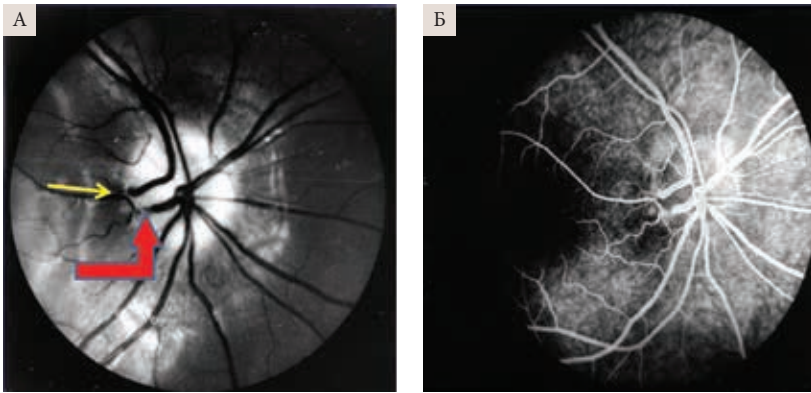


Рис. 11. Краевая вена Краупа (красная стрелка), ретинопиллярная вена (желтая стрелка) у пациента с глубокими друзами ДЗН (А), ФАГ, артериовенозная фаза (Б)

отслоек пигментного и нейроэпителия. Перипапиллярная хориоидальная неоваскуляризация с наличием субретинальных неоваскулярных мембран у четырех наших пациентов не сопровождалась геморрагическими осложнениями, существенно не снижала остроту зрения и протекала бессимптомно. Две девушки и двое юношей наблюдались с детского возраста на протяжении от года до десяти лет. Мы сочли возможным ограничиться диспансерным наблюдением за этими пациентами в динамике. При опасности распространения процесса на макулярную область целесообразно назначение интравитреальной инъекции анти-VEGF-препаратов. В отечественной литературе сообщается о положительном эффекте такого лечения на примере одной пациентки [16].

Следует обращать внимание также на аномальную ангиоархитектуру ДЗН и сосудистого дерева сетчатки при друзах [12, 17]. Неблагоприятным фоном служат врожденные сосудистые аномалии (*locus minoris resistencie*) для потенциальных геморрагий, *tortuositas vasorum*, препапиллярные артериальные и венозные сосудистые петли, трифуркация артерий, триконфлюентность вен, оптико-цилиарные шунтовые анастомозы и сосуды *circumflex*, декстрапозиция центральной артерии сетчатки, краевые вены Краупа (рис. 11).

Вены Краупа, по-видимому, описаны впервые в отечественной литературе при друзах ДЗН [18, 19]. У пациента (дно глаза представлено на рис. 11), наблюдаемого нами в течение многих лет, ретинопиллярная вена

впадала в ДЗН на 9 часах по его краю, вена Краупа – на 8 часах. Одновременно имели место три цилиомакулярные артерии. Ретинопиллярная вена – чрезвычайно редкая врожденная сосудистая аномалия. Ее путь начинается из темпоральной сетчатки и заканчивается последующим впадением в *riamater* без предварительного слияния с центральной веной сетчатки. На ФАГ отчетливо прослеживается исчезновение основного венозного ствола под краем склерального кольца на границе ДЗН.

Наблюдения за сложными пациентами с псевдозастойными ДЗН на протяжении ряда лет позволили проследить за эволюцией неразличимых вначале друз и постепенной их трансформацией из так называемых погруженных или глубоких в явные. Результаты одного из наблюдений представлены на рис. 12.

### Заключение

Наблюдения за пациентами с друзами на протяжении многих лет позволяют расценивать псевдозастойные ДЗН на почве скрытых, глубоких и поверхностных друз как медленно прогрессирующие ишемические нейрооптикопатии, потенциально опасные поражением зрительных функций и частичной атрофией зрительного нерва.

Мультиспектральные исследования дна глаза в трансформированном свете могут оказать существенную помощь в ранней и дифференциальной диагностике застойных ДЗН и псевдозастойных состояний, особенно при осложненных дисках, ассоциированных с геморрагиями. Как показывает

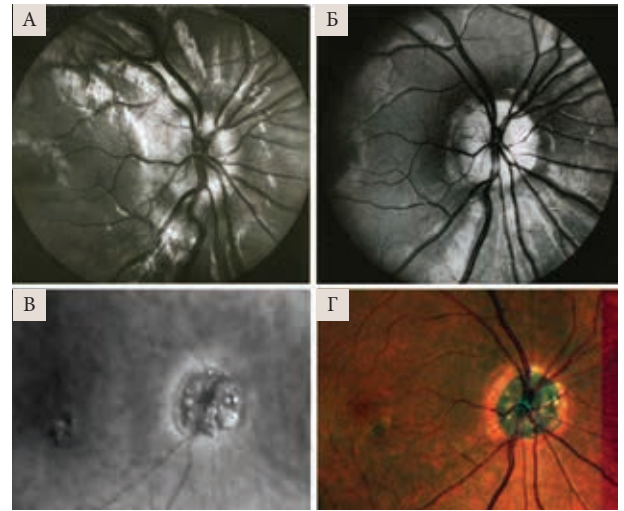


Рис. 12. Трансформация глубоких друз в явные: А – глазное дно правого глаза ребенка в возрасте семи лет, Б – в 30 лет, В – дно глаза на нижнем снимке в инфракрасном свете, ретро-режим, псевдо-3D-изображение, хорошо различимы крупная и несколько мелких друз, Г – композиционный снимок, включающий сумму изображений в синем, зеленом, красном, инфракрасном свете, визуализируются друзы и перипапиллярная атрофия пигментного эпителия сетчатки

наш многолетний опыт, светосильная офтальмохромоскопия в непрямом красном свете эффективна для оперативного распознавания псевдозастойных дисков на почве друз и подтверждения или исключения истинного застоя дисков по ряду характерных микросимптомов еще на стадии амбулаторного приема. Информативность УЗИ, ФАГ, ОКТ, ОКТ-ангиографии не вызывает сомнения. Вместе с тем специалисты, которые проводят подобные исследования и готовят ответственное заключение, должны обладать высоким уровнем профессионализма. К сожалению, приходится констатировать, что далеко не во всех муниципальных поликлиниках и городских стационарах пациентам доступны такие исследования.

Пациентам с друзами рекомендуются диспансерное наблюдение, периодические осмотры в динамике, курсы дедистрофической терапии. Необходимо тщательно следить за функциями зрительного анализатора, прежде всего за периферическими и парацентральными дефектами в полях зрения, которые у ряда больных аналогичны таковым при глаукоме [15]. Во всех сомнительных случаях в первую очередь следует исключить истинные застойные ДЗН. ☺



## Литература

1. Иойлева Е.Э., Кабанова Е.А., Котова Е.С. Возможности современных методов визуализации в диагностике друз диска зрительного нерва (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т. 1. № 6 (112). С. 206–209.
2. Кабанова Е.А., Иойлева Е.Э. Неврологические проявления у пациентов с друзами диска зрительного нерва // Практическая медицина. 2018. № 3 (114). С. 86–89.
3. Кабанова Е.А. Диагностические возможности оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии у пациентов с друзами диска зрительного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020.
4. Самсонов Д.Ю. Диагностические и классификационные критерии друз диска зрительного нерва у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.
5. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Самсонов Д.Ю. и др. Диагностические и классификационные критерии друз диска зрительного нерва у детей и подростков. Учебное пособие. Иркутск, 2018.
6. Malmqvist L., Bursztyn L., Costello F. et al. The optic disc drusen studies consortium recommendations for diagnosis of optic disc drusen using optical coherence tomography // J. Neuroophthalmol. 2018. Vol. 38. № 3. P. 299–307.
7. Елисеева Н.М., Серова Н.К. Застойные диски зрительных нервов и их дифференциальная диагностика. Руководство для врачей. М., 2018.
8. Мосин И.М., Славинская Н.В., Балаян И.Г. и др. Нейропатии, обусловленные друзами диска зрительного нерва, у детей // Российская педиатрическая офтальмология. 2009. № 2. С. 14–17.
9. Lee K.M., Hwang J.-M., Woo S.J. et al. Hemorrhagic complications of optic nerve head drusen on spectral domain optical coherence tomography // Retina. 2014. Vol. 34. № 6. P. 1142–1148.
10. Свердлин С.М. Офтальмохромоскопия и офтальмофлюорография в диагностике кровоизлияний на дне глаза при друзах дисков зрительных нервов // Материалы VI Областной конференции офтальмологов и симпозиума по офтальмохромоскопии. Волгоград, 1975. С. 363–373.
11. Liu L., Yu M.D., Shields C.L. Papilledema or pseudopapilledema? // Indian J. Ophthalmol. 2019. Vol. 67. № 4. P. 449–450.
12. Свердлин С.М., Чухман Т.П., Говорова Ю.А. Геморрагические осложнения при друзах диска зрительного нерва. Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов. В 2 т. / под ред. В.В. Нероева. М.: Апрель, 2016. Т. 1. С. 236–240.
13. Свердлин С.М., Водовозов А.М. Болезни зрительного нерва // Водовозов А.М. Исследование дна глаза в трансформированном свете. М.: Медицина, 1986.
14. Чухман Т.П. Кристаллографическое исследование слезной жидкости при воспалительных заболеваниях глаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1999.
15. Говорова Ю.А. Случаи сочетанной патологии друз диска зрительного нерва и глаукомы // Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов. В 2 т. / под ред. В.В. Нероева. М.: Апрель, 2015. Т. 2. С. 655–659.
16. Юрьева Т.Н., Самсонов Д.Ю., Злобин И.В., Савина Ю.Н. Перипапиллярная хориоидальная неоваскуляризация как осложнение центральных друз диска у детей // Актуальные вопросы нейроофтальмологии. Сборник статей по материалам XIX научно-практической нейроофтальмологической конференции. М., 2019. С. 53–55.
17. Vahlgren J., Malmqvist L., Rueløkke L.L. et al. The angioarchitecture of the optic nerve head in patients with optic disc drusen // Neuroophthalmology. 2020. Vol. 44. № 1. P. 5–10.
18. Свердлин С.М., Чухман Т.П., Говорова Ю.А. Диагностическое значение вен Краупа при оптических нейропатиях, ассоциированных с друзами диска зрительного нерва // Актуальные вопросы нейроофтальмологии. Материалы XV научно-практической нейроофтальмологической конференции. М., 2014. С. 48–53.
19. Свердлин С.М., Чухман Т.П., Говорова Ю.А. Оптико-цилиарные шунты на диске зрительного нерва // Актуальные вопросы нейроофтальмологии. Материалы XVI научно-практической нейроофтальмологической конференции. М., 2016. С. 64–69.

### Optic Disc Drusen Complicated by Haemorrhages at the Fundus of the Eye

S.M. Sverdlin, PhD<sup>1</sup>, T.P. Chukhman, PhD<sup>1</sup>, Yu.A. Govorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rehabilitation Center of the FSS of the Russian Federation 'Volgograd'

<sup>2</sup> Clinical Polyclinic № 3, Volgograd

Contact person: Tatyana P. Chukhman, tatyana.chuhman@yandex.ru

*The article presents the results of long-term studies of 471 patients with pseudopapilledema optic nerve discs due to the presence of the so-called deep, hidden or ophthalmoscopically obvious optic disc drusen. In 40 cases, the presence of complications of drusen in the form of haemorrhages was stated. Studies of the fundus of the eye of patients using a complex of multispectral techniques in transformed light and other research methods made it possible to differentiate these conditions from true papilledema. The need for dispensary observations with courses of dedystrophic therapy in patients with optic disc drusen is justified, especially in cases associated with haemorrhagic complications, visual disorders, neurological complaints.*

**Key words:** papilledema, pseudopapilledema, pseudopapilledema caused by drusen, haemorrhagic complications of drusen, multispectral studies of the fundus eye



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



<sup>1</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр глазных  
болезней  
им. Гельмгольца

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт общей  
патологии  
и патофизиологии

<sup>3</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

## Взаимосвязь между уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона, полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора и ответом на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией

О.Г. Пантелеева, д.м.н.<sup>1</sup>, Ф.Х. Батырбекова<sup>1</sup>, С.В. Саакян, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
А.Ю. Цыганков, к.м.н.<sup>1</sup>, О.С. Сирмайс, к.м.н.<sup>1</sup>, А.М. Бурденный, к.б.н.<sup>2</sup>,  
В.И. Логинов, к.м.н.<sup>2</sup>, Н.С. Мартиросян, к.м.н.<sup>3</sup>,  
Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф.<sup>3</sup>

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

Для цитирования: Пантелеева О.Г., Батырбекова Ф.Х., Саакян С.В. и др. Взаимосвязь между уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона, полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора и ответом на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 35. С. 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-35-14-20

**Цель** – изучить наличие взаимосвязи между уровнем антител к рецепторам ТТГ (АТ к рТТГ), наличием полиморфизма гена рецептора глюкокортикоидов (ГК) и эффектом от глюкокортикоидной терапии (ГКТ) у больных эндокринной офтальмопатией (ЭОП).

**Материал и методы.** В исследование включены 28 больных ЭОП, у которых взяты образцы крови для определения уровня АТ к рТТГ в сыворотке крови и молекулярно-генетического исследования (МГИ) с определением полиморфизма гена рецептора ГК (РГК) NR3C1. Сформированы группы пациентов и рассчитан показатель встречаемости полиморфизмов гена рецептора ГК в зависимости от уровня АТ к рТТГ, эффекта от проведенного лечения и наличия в анамнезе ГКТ.

**Результаты.** Полученные данные отрицают связь между уровнем АТ к рТТГ и наличием полиморфизмов гена РГК. Результаты МГИ показали отсутствие связи между уровнем АТ к рТТГ, наличием полиморфизмов гена РГК и ответом на проводимую ГКТ ( $p > 0,05$ ). Наличие полиморфизма NR3C1 39739G>A/rs6189 у пациентов без эффекта от впервые проведенной ГКТ может указывать на первичную резистентность. Наличие полиморфизмов NR3C1 40761A>G/rs56149945 и NR3C1 41503C>G/rs41423247 у пациентов с положительным эффектом от очередной ГКТ может свидетельствовать о повышенной чувствительности к ГК.

**Выводы.** Не отмечено взаимосвязи между уровнем АТ к рТТГ, полиморфизмами РГК и ответом на проведенную ГКТ. Не выявлено роли полиморфизма гена рецептора ГК в патогенезе развития ЭОП. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение полиморфизмов гена РГК для определения причин повышенной чувствительности или резистентности к ГК.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, глюкокортикоиды, антитела к рецептору ТТГ, рецептор глюкокортикоидов, полиморфизм, болезнь Грейвса

### Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) считается потенциально опасным для зрения хроническим аутоиммунным заболеванием мягких тканей орбиты, тесно связан-

ным с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), и характеризуется развитием отека ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц с последующим возникновением фиброза [1].

Не всегда удается достигнуть желаемого результата при лечении пациентов с ЭОП, поскольку патогенетические механизмы развития болезни до конца не изучены. Внутривенное введение глюкокор-





тикоидов (ГК) в высоких дозах – основной метод лечения тяжелой, активной стадии ЭОП [2]. У ряда пациентов эффект от глюкокортикоидной терапии (ГКТ) отсутствует или слабо выражен, что делает актуальным изучение патогенеза заболевания с целью разработки новых эффективных схем лечения. Цель – изучить наличие взаимосвязи между уровнем антител к рецепторам ТТГ, наличием полиморфизма гена рецептора ГК и эффектом от ГКТ у больных ЭОП.

### Материал и методы

В исследование включены 28 больных ЭОП (20 женщин и восемь мужчин), у которых взяты образцы крови для определения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) в сыворотке крови и молекулярно-генетического исследования (МГИ). Всем пациентам проведено клинико-инструментальное обследование в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Активность течения ЭОП оценивали по шкале CAS (Clinical Active Score) 1989 г.

Пациентов разделили на две группы. Первую группу составили восемь пациентов (16 глаз) – пять женщин и трое мужчин в возрасте от 28 до 54 лет ( $43,0 \pm 7,07$  года) с нормальным уровнем АТ к рТТГ. У двух пациентов имела место активная стадия ЭОП (CAS – 3 и 4 балла), у шести – неактивная (CAS – от 0 до 2 баллов). Во вторую группу вошли 20 пациентов (40 глаз) – 15 женщин и пять мужчин в возрасте от 24 до 67 лет ( $50,0 \pm 4,95$  года) с высоким уровнем АТ к рТТГ. У 14 пациентов отмечалась активная стадия ЭОП (CAS –  $5 \pm 1,0$  балла), у шести – неактивная (CAS – от 1 до 2 баллов) (рисунок). Исследование крови на АТ к рТТГ проводили до начала ГКТ ЭОП.

В обеих группах рассчитывали показатель встречаемости полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора (РГК), оценивали эффект от проведенной ГКТ.



Больные ЭОП: активная стадия – А, неактивная стадия – Б

Для оценки эффекта ГКТ из тех же пациентов сформированы две другие группы в зависимости от наличия (группа А) или отсутствия (группа В) в анамнезе ГКТ на момент обращения. В группу А включены 20 пациентов (40 глаз) – 14 женщин и шесть мужчин в возрасте от 24 до 64 лет ( $45,2 \pm 14,14$  года), в группу В – восемь пациентов (16 глаз) – шесть женщин и двое мужчин в возрасте от 32 до 67 лет ( $54,0 \pm 0,0$  года).

МГИ проводили в НИИ общей патологии и патофизиологии методом ПДРФ-анализа лейкоцитов периферической крови, исследуя наличие полиморфизмов гена рецептора ГК (NR3C1 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39739G>A/rs6189, 39741G>A/rs6190). Определяли наличие мутаций в гене РГК по типу замены единичного нуклеотида.

Во всех группах рассчитан показатель встречаемости полиморфизма гена РГК, оценен эффект от ГКТ.

Для обработки данных между двумя группами, проверки досто-

верности различий средних значений использовали точный критерий Фишера для малых выборок. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$  с доверительным интервалом 95%.

### Результаты и обсуждение

Патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе ЭОП, может быть обусловлен наличием мутаций различных генов в организме, что приводит к изменению работы иммунной системы и выработке аутоантител к рецепторам ТТГ. Считается, что механизм патогенеза ЭОП многофакторный: при наличии генетической предрасположенности и неблагоприятного воздействия внешней среды запускается каскад реакций в иммунной системе, приводящий к поражению ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц за счет аутоагрессии [1]. Предполагают, что механизмы потенциального прогрессирования ЭОП могут быть связаны с активацией аутоиммунных процессов



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Первая группа (n = 8, 16 глаз)	Вторая группа (n = 20, 40 глаз)
Пол:		
▪ мужской	3	5
▪ женский	5	15
Возраст, лет	28–54 (43,0 ± 7,07)	24–67 (50,0 ± 4,95)
Возраст манифестации ЭОП, лет	25–52 (37,6 ± 7,78)	23–63 (46,0 ± 6,36)
CAS:		
▪ активная	2	14
▪ неактивная	6	6
Полиморфизм NR3C1 (отсутствие мутаций/гетеро- и гомозиготные мутации):		
▪ NR3C1 40761A>G/rs56149945	5/3	15/5
▪ NR3C1 41503C>G/rs41423247	6/2	15/5
▪ NR3C1 39739G>A/rs6189	4/4	12/8
▪ NR3C1 39741G>A/rs6190	7/1	20/0

в орбитальных тканях на фоне высокого уровня АТ к рТТГ [3]. Антитела к рецепторам ТТГ гетерогенны по своему характеру, антитела первого типа – стимулирующие, подобно ТТГ, связываются с тиреоидными клетками и стимулируют их, антитела второго типа – тормозящие, блокируют стимуляцию ЩЖ. Но в целом преобладают антитела стимулирующего действия. Причиной развития болезни Грейвса является аутоиммунный процесс с образованием именно стимулирующих антител к рецептору ТТГ. Патогенетическая роль данных антител впервые была доказана в 1956 г., когда D.D. Adams воспроизвел клиническую картину болезни Грейвса путем инъекции плазмы от больного. Поскольку рецептор ТТГ располагается не только на клетках щитовидной железы, но также на фибробластах, адипоцитах и лимфоцитах, одним из экстра-тиреоидных проявлений считается ЭОП, что обусловлено связыванием антител с указанными клетками в ретробульбарной клетчатке и экстраокулярных мышцах. Высокий титр антител к рецептору ТТГ (> 10–15 МЕ/л) коррелирует с тяжестью и неблагоприятным течением болезни. По мнению Н.А. Дрехгаге, ЩЖ и орбитальные ткани имеют одинаковые антигены, а ЭОП может развиваться вследствие перекрестного реагирования антител к ан-

тигенам ЩЖ с тканями орбиты [4]. Посредством антител аутоиммунная активация фибробластов орбиты приводит к усиленному адипогенезу, избыточному синтезу гидрофильных глюкозаминогликанов и экспрессии иммуномодуляторов в орбите. Как следствие – отек и увеличение в объеме мягких тканей орбиты с развитием экзофтальма, нарушение подвижности глаз, компрессия зрительного нерва и изъязвление роговицы [5]. Из 28 исследованных пациентов у 20 (71%) уровень АТ к рТТГ составил от 2,23 до 180,0 МЕ/л (25,94 ± 1,54 МЕ/л), что соответствует данным других исследований [1, 6]. Так, в исследовании Н.А. Петуниной и соавт. антитела к рТТГ оказались положительными у 87,7% пациентов с ЭОП [6]. У 16 пациентов диагностирована ЭОП в активной стадии (CAS – от 3 до 7 баллов). У 14 из них уровень АТ к рТТГ составил от 2,7 до 180,0 МЕ/л (в среднем 19,9 ± 1,54 МЕ/л), и только у двух больных он составил 0,6 МЕ/л и 0,7 МЕ/л, что соответствует норме. По мнению Н.Ю. Свириденко и соавт., уровень АТ к рТТГ и частота их выявления у пациентов с активной фазой ЭОП существенно выше, чем у пациентов с неактивной фазой (при тиреотоксикозе – 21,2 и 7,5, гипотиреозе – 11,6 и 4,6, эутиреозе – 12,3 и 6,6 соответственно, для всех сравнений  $p \leq 0,0001$ ) [7], что отмечалось и в данном исследовании.

Из 12 пациентов с неактивной стадией ЭОП у шести уровень АТ к рТТГ превысил норму (7,3 ± 4,18 МЕ/л), у шести находился в пределах нормы (0,6 ± 0,26 МЕ/л), что также соответствует результатам более ранних исследований (табл. 1) [1, 6, 7]. В настоящее время область применения ГК чрезвычайно широка. ГК – самые мощные и универсальные противовоспалительные средства с выраженной иммуномодулирующей активностью. Благодаря ГК достигнут значительный прогресс в лечении многих аутоиммунных и аллергических заболеваний. При системной склеродермии, системных васкулитах, ЭОП, ревматической полимиалгии, дерматомиозитах и полимиозитах, гигантоклеточном артериите, диффузном эозинофильном фасциите ГК признаны препаратами выбора. ГК действуют на клетки-мишени в основном через внутриклеточные рецепторы и регулируют экспрессию разных генов. Однако ГК не всегда эффективны из-за резистентности клеток-мишеней. Резистентность может быть обусловлена множеством причин как функционального, так и генетического характера [8]. Как известно, ГК, будучи активными иммунодепрессантами, являются золотым стандартом лечения ЭОП. ГК в высокой концентрации тормозят иммунологический ответ организма, влияют на процессинг антигена макрофагами, выработку антител В-лимфоцитами, супрессорную и хелперную функции Т-лимфоцитов и метаболизм антител. Иммунодепрессивный эффект достигается за счет снижения количества Т-лимфоцитов (хелперов) в крови и уменьшения их влияния на выработку иммуноглобулинов и содержания В-лимфоцитов [9, 10]. Считается, что действие ГК реализуется посредством рецепторов ГК и гена NR3C1, кодирующего данный рецептор, который может быть представлен в виде различных полиморфизмов. Описаны несколько полиморфизмов гена РГК, связанных с изменением



чувствительности к ГК. Наиболее распространенными и изученными являются полиморфные варианты гена NR3C1 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39739G>A/rs6189, 39741G>A/rs6190. Наличие полиморфизмов 40761A>G/rs56149945, 39739G>A/rs6189, 39741G>A/rs6190 связывают со снижением чувствительности ГК вплоть до резистентности, а полиморфизм 41503C>G/rs41423247 – с повышенной чувствительностью к ГК [11, 12]. В исследовании О.С. Торповой полученные результаты фармакогенетического тестирования по гену NR3C1 (полиморфного варианта rs6190) не позволяют достоверно подтвердить влияние полиморфизма исследуемого гена на эффективность ГКТ у больных ЭОП [12].

Данные Национального института здоровья США свидетельствуют о наличии 2571 полиморфизма гена NR3C1 по типу замены единичного нуклеотида (single nucleotide polymorphism, SNP). Некоторые из полиморфизмов гена нарушают структуру белка, приводя к развитию семейных генерализованных форм глюкокортикоидной резистентности [11]. Несмотря на активное изучение, многие звенья патогенеза ЭОП до настоящего времени детально не изучены. В связи с этим в данном исследовании проанализирована встречаемость некоторых полиморфизмов гена NR3C1 в зависимости от уровня АТ к рецептору ТТГ до начала лечения и ответа на ГКТ.

При изучении полиморфизмов гена NR3C1 считали, что дикий вариант – наиболее распространенный полиморфизм в природной популяции фенотипа, то есть аллель, который чаще встречается в свободноживущей популяции, с отсутствием мутаций. Для полиморфизма гена NR3C1 40761A>G/rs56149945 дикий тип обозначается АА, недикий – АG и GГ.

У 27 пациентов обеих групп полиморфизм гена NR3C1 39741G>A/rs6190 представлен без мутаций и только у одного пациента из первой группы в виде гетерози-

Таблица 2. Встречаемость полиморфизма гена РГК у пациентов первой группы с нормальным уровнем АТ к рТТГ (n = 8)

Полиморфизм NR3C1	Положительный эффект от ГКТ (n = 8)	
	отсутствие мутаций	гетеро- и гомозиготные мутации
NR3C1 40761A>G/rs56149945	5	3
NR3C1 41503C>G/rs41423247	6	2
NR3C1 39739G>A/rs6189	4	4
NR3C1 39741G>A/rs6190	8	0

Таблица 3. Встречаемость полиморфизма гена РГК у пациентов второй группы с высоким уровнем АТ к рТТГ (n = 20)

Полиморфизм NR3C1	Положительный эффект от ГКТ (n = 18)		Отрицательный эффект от ГКТ (n = 2)	
	отсутствие мутаций	гетеро- и гомозиготные мутации	отсутствие мутаций	гетеро- и гомозиготные мутации
NR3C1 40761A>G/rs56149945	13	5	2	0
NR3C1 41503C>G/rs41423247	13	5	2	0
NR3C1 39739G>A/rs6189	11	7	1	1
NR3C1 39741G>A/rs6190	18	0	2	0

готной мутации. Полиморфизмы гена NR3C1 40761A>G/rs56149945 и NR3C1 41503C>G/rs41423247 также чаще регистрировались в обеих группах преимущественно в диком типе. Полиморфизм РГК NR3C1 39739G>A/rs6189 во второй группе встречался в основном без мутации, в то время как в первой группе частота дикого и недикого типов того же полиморфизма РГК NR3C1 была одинаковой (табл. 1). В обеих группах, с высоким и нормальным уровнем АТ к рТТГ, при расчете показателя встречаемости типов полиморфизмов гена РГК не выявлено статистически достоверных различий (p > 0,05). Таким образом, полученные данные отрицают связь между уровнем АТ к рТТГ и наличием полиморфизмов гена РГК, что позволяет предположить отсутствие роли полиморфизмов гена РГК в патогенезе ЭОП.

Всем больным проведено лечение ЭОП, которое включало только ГКТ. У 26 пациентов отмечалась положительная динамика от проводимой ГКТ: у всех пациентов первой группы (восемь пациентов с нормальным уровнем АТ к рТТГ) и 18 пациентов второй группы (с повышенным уровнем АТ к рТТГ). У двух пациентов вто-

рой группы эффекта от лечения не зафиксировано (табл. 2 и 3). Результаты МГИ подтвердили отсутствие связи между уровнем АТ к рТТГ, наличием полиморфизмов гена РГК и ответом на проводимую ГКТ (p > 0,05). Однако обращают на себя внимание восемь пациентов второй группы (высокий уровень АТ к рТТГ) с выявленным недиким типом полиморфизма гена NR3C1 39739G>A/rs6189. Установленные различия позволяют предположить актуальность дальнейшего исследования данного полиморфизма на большей выборке пациентов.

Основную роль в реализации эффектов ГК играют внутриклеточные рецепторы, которые представляют собой цитозольные белки, способные связываться с ДНК, из семейства лигандчувствительных регуляторов транскрипции. К этому же семейству относят рецепторы минералокортикоидов, тиреоидных гормонов, ретиноидов и витамина D [13]. В геноме человека внутриклеточные рецепторы регулируют экспрессию 10–20% генов. ГК проникают в клетку-мишени, связываются в цитозоле с внутриклеточными рецепторами и образуют гормонрецепторные комплексы. Эти комплексы по-



Таблица 4. Встречаемость полиморфизма гена РГК у пациентов в зависимости от проведенной ранее ГКТ

Полиморфизм NR3C1 (отсутствие мутаций/гетеро- и гомозиготные мутации)	Группа А (n = 20)	Группа В (n = 8)
NR3C1 40761A>G/rs56149945	13/7	7/1
NR3C1 41503C>G/rs41423247	15/5	6/2
NR3C1 39739G>A/rs6189	12/8	4/4
NR3C1 39741G>A/rs6190	20/0	8/0

ступают в ядро, связываются с гормончувствительными элементами определенных генов и активируют либо подавляют их транскрипцию, что приводит к функциональным и морфологическим изменениям в клетках-мишенях [14]. В некоторых клетках обнаружены и рецепторы ГК на плазматической мембране. Показано, что такие рецепторы опосредуют быстрые, внегеномные эффекты ГК. Негеномный противовоспалительный эффект ГК связывают со стабилизацией лизосомальных мембран, уменьшением проницаемости клеточных мембран, снижением капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, уменьшением набухания эндотелиальных клеток, снижением способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, торможением роста фибробластов, подавлением синтеза коллагена и мукополисахаридов, сужением сосудов в очаге воспаления и понижением их проницаемости (частично за счет ингибиции синтеза простагландинов), уменьшением в очаге воспаления количества моноцитов и мононуклеарных клеток, а также воздействием на полиморфноядерные лейкоциты [15]. У разных людей внутриклеточные рецепторы функционируют по-разному и иногда их функция нарушается. По этим причинам ГК в ряде случаев оказываются неэффективными. В процессе изучения причин неэффективности ГК у некоторых больных сформировалось понятие рефрактерности к ГК [8]. По данным литературы, выделяют две формы рефрактерности к ГК – геномную и негеномную. В основе геномной (первичной) рефрактерности

лежит снижение чувствительности к ГК, отсутствие эффекта от их применения обусловлено генетической вариабельностью, в том числе полиморфизмом на уровне гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 [16]. При вторичной рефрактерности (ятрогенной) пациенты отмечают незначительный, непродолжительный положительный эффект от терапии ГК при их многократном бессистемном назначении в неадекватных дозах, в том числе на фоне декомпенсации функции ЩЖ [17]. По мнению А.И. Дядык и соавт. (2010 г.), наиболее мощный иммунодепрессивный эффект *in vitro* демонстрируют метилпреднизолон и бетаметазон, промежуточный – дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, наименьший – преднизолон. Безусловно, в зависимости от характера, остроты и тяжести заболевания, а также вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов и систем разнятся как пути введения ГК, так и их дозы [15]. Прерывистые схемы применения ГК можно считать наиболее перспективными – за счет увеличения суточной дозы препарат принимается не каждый день. Наиболее эффективной представляется внутривенная пульс-терапия максимальными дозами [18]. Среди 28 пациентов, включенных в исследование, 20 больным ранее проводили лечение ЭОП ГК (группа А), восемь пациентов не получали ГКТ до момента обращения в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца (группа В). Показатели встречаемости полиморфизмов гена РГК в этих группах приведены в табл. 4. В группе А пульс-терапию ГК получали 11 пациентов, пероральные ГК – десять пациентов,

локальное введение ГК – десять больных с использованием различных режимов, комбинаций методов введения ГК и доз. Современная ГКТ отличается многообразием форм: системное (пероральное или парентеральное) введение препаратов, локальная терапия (пара-, ретробульбарно) или местная (мазь, капли). Важным этапом на пути повышения эффективности ГКТ стало внедрение в клиническую практику метода пульс-терапии, под которым подразумевают внутривенное введение высоких доз ГК. Большой интерес представляют полученные данные об эффектах ГКТ в зависимости от доз [19]. В низких концентрациях (> 10–12 моль/л) ГК реализуют свое действие за счет так называемых геномных эффектов, в средних концентрациях (> 10–9 моль/л) – за счет как геномных, так и рецепторопосредованных. В высоких концентрациях (> 10–4 моль/л) наряду с перечисленными выше эффектами определенную роль играет способность ГК влиять на физико-химические свойства биомембран клеток-мишеней. Эти данные в определенной степени позволяют объяснить различия в противовоспалительной и иммуномодулирующей активности ГК при назначении больным в низких (< 10 мг/сут), средних/высоких (~ 1 мг/кг/сут) дозах или пульс-терапии (1 г/сут). В последние годы особое внимание исследователей привлекает проблема резистентности к ГК. Полагают, что частота резистентности в популяции достаточно высокая и затрагивает не менее 25% здоровых индивидуумов. В основе резистентности к ГК лежат разнообразные, пока еще недостаточно изученные механизмы, регистрируемые на клеточном, молекулярном и рецепторном уровнях [20]. В группе А среди ранее получавших ГКТ у 15 пациентов отмечалась положительная динамика на фоне лечения. У пяти пациентов не зарегистрировано эффекта от терапии, проведенной на базе НМИЦ глазных болезней



им. Гельмгольца. При анализе результатов достоверной разницы ( $p > 0,05$ ) между обеими группами не выявлено. Во всех полиморфизмах гена РГК преобладал дикий тип, в том числе в полиморфизме гена NR3C1 39741G>A/rs6190 – 100% случаев (табл. 5).

В группе В (ранее не получавших ГКТ) у пяти пациентов отмечался положительный ответ на проведенное лечение, у троих эффекта от лечения не зафиксировано. При анализе полученных данных (табл. 6) статистически значимых различий между двумя группами А и В не выявлено ( $p > 0,05$ ). У трех пациентов группы В без эффекта от лечения можно предположить наличие первичной рефрактерности к ГК. У этих пациентов полиморфизмы гена РГК NR3C1 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39741G>A/rs6190 встречались только в диком типе, а полиморфизм 39739G>A/rs6189 представлен в гетерозиготном типе. Возможно, такой полиморфизм играет роль в развитии первичной резистентности к ГК. Следует отметить, что у пяти пациентов группы А с отсутствием эффекта от ГКТ может иметь место вторичная резистентность к ГК. Однако у 15 пациентов группы А, получавших ранее ГК, наблюдался положительный эффект от терапии, а МГИ подтвердило наличие полиморфизмов гена РГК NR3C1 40761A>G/rs56149945 и 41503C>G/rs41423247 (встре-

Таблица 5. Встречаемость полиморфизма гена РГК у пациентов группы А

Полиморфизм NR3C1	Положительный эффект после ГКТ (n = 15)		Отсутствие эффекта после ГКТ (n = 5)	
	отсутствие мутаций	гетеро- и гомозиготные мутации	отсутствие мутаций	гетеро- и гомозиготные мутации
NR3C1 40761A>G/rs56149945	10	5	3	2
NR3C1 41503C>G/rs41423247	11	4	4	1
NR3C1 39739G>A/rs6189	10	5	2	3
NR3C1 39741G>A/rs6190	15	0	5	0

Таблица 6. Встречаемость полиморфизма гена РГК у пациентов группы В

Полиморфизм NR3C1	Положительный эффект после ГКТ (n = 5)		Отсутствие эффекта после ГКТ (n = 3)	
	отсутствие мутаций	гетеро- и гомозиготные мутации	отсутствие мутаций	гетеро- и гомозиготные мутации
NR3C1 40761A>G/rs56149945	4	1	3	0
NR3C1 41503C>G/rs41423247	3	2	3	0
NR3C1 39739G>A/rs6189	2	3	2	1
NR3C1 39741G>A/rs6190	5	0	3	0

чались исключительно в диком типе у пациентов с отсутствием эффекта от ГКТ в группе В), что может свидетельствовать об их роли в повышенной чувствительности к ГК.

### Выводы

Результаты предварительных исследований позволяют утверждать, что уровень АТ к рТТГ и частота их выявления у пациентов с активной фазой ЭОП существенно выше, чем у пациентов с неактивной фазой ЭОП. При этом взаимосвязи между уровнем АТ к рТТГ, полиморфизмами РГК

и ответом на проведенную ГКТ не выявлено. Исходя из анализа полученных результатов, можно предположить, что наличие полиморфизма гена рецептора ГК (NR3C1 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39739G>A/rs6189, 39741G>A/rs6190) не является одним из возможных звеньев патогенеза ЭОП. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение полиморфизмов гена РГК (NR3C1 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39739G>A/rs6189) для определения причин повышенной чувствительности или резистентности к ГК. ☉

### Литература

1. Мартиросян Н.С. Иммуногенетические маркеры диагностики и прогнозирования течения эндокринной офтальмопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016.
2. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K. et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy // Eur. Thyroid J. 2016. Vol. 5. № 1. P. 9–26.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2015. № 1. С. 61–74.
4. Drexhage H.A. Are there more than antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor that meet the eye in Graves' disease? // Endocrinology. 2006. Vol. 147. № 1. P. 9–12.
5. Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиций офтальмолога и эндокринолога // РМЖ. 2000. № 1. С. 11.
6. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. и др. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии и болезни Грейвса // Доктор.ру. 2015. № 14. С. 55–58.
7. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М. и др. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Проблемы эндокринологии. 2011. № 2. С. 23–26.



8. Шимановский Н.Л. Резистентность к глюкокортикоидам: механизмы и клиническое значение // Фарматека. 2005. Т. 102. № 7. С. 30–33.
9. Bahn R.S. Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 8. P. 726–738.
10. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике. Благовещенск, 2006.
11. Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В. Ген глюкокортикоидного рецептора: структура, полиморфизм и клинические ассоциации // GeorGian Medical News. 2013. № 6 (219). С. 53–58.
12. Торопова О.С., Бровкина А.Ф., Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование по гену глюкокортикоидного рецептора и цитохрома P450 больных эндокринной офтальмопатией // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 2 (31). С. 93–95.
13. Schaaf M., Cidlowski J.A. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2003. Vol. 83. № 1–5. P. 37–48.
14. DeRijk R.H., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2002. Vol. 81. № 2. P. 103–122.
15. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике // Новости медицины и фармации. 2010. № 6. С. 312.
16. Romero-Kusabara I.L., Filho J.V., Scalissi N.M. et al. Distinct inflammatory gene expression in extraocular muscle and fat from patients with Graves' orbitopathy // Eur. J. Endocrinol. 2017. Vol. 176. № 4. P. 481–488.
17. Сирмайс О.С. Клинико-диагностические критерии и причины развития рефрактерных форм эндокринной офтальмопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
18. Городецкий В.В., Тополянский А.В., Лаптев А.О. Глюкокортикоидная терапия сегодня: эффективность и безопасность // Лечащий врач. 2002. № 3.
19. Norbito G., Belvilacqua M., Vago T., Clerici M. Glucocorticoids and Th-1, Th-2 type cytokines in rheumatoid arthritis, asthma, atopic dermatitis and AIDS // Clin. Exp. Rheumatol. 1997. Vol. 15. № 3. P. 315–323.
20. Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. С. 237–249.

## Relationship Between the Level of Antibodies to TSH Receptors, the Presence of Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphism and the Effect of Glucocorticoid Therapy in Patients with Grave`s Ophthalmopathy

O.G. Panteleyeva, PhD<sup>1</sup>, F.Kh. Batyrbekova<sup>1</sup>, S.V. Saakyan, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.Yu. Tsygankov, PhD<sup>1</sup>, O.S. Sirmays, PhD<sup>1</sup>, A.M. Burdenny, PhD<sup>2</sup>, V.I. Loginov, PhD<sup>2</sup>, N.S. Martirosyan, PhD<sup>3</sup>, N.A. Petunina, RASci Corr.-Mem., PhD, Prof.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

<sup>2</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology

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

Contact person: Fatima H. Batyrbekova, juldus07@mail.ru

**Purpose** – to study the relationship between the level of antibodies to TSH receptors, the presence of glucocorticoid (GC) receptor gene polymorphism and the effect of glucocorticoid therapy (GCT) in patients with Grave`s ophthalmopathy.

**Material and methods.** The study included 28 patients with Grave`s ophthalmopathy. Blood samples were taken to determine the level of antibodies to TSH receptors in the blood serum and a molecular genetic study (MG) to determine the polymorphism of the GC receptor of NR3C1 gene. Patients were divided into groups and the incidence of GC receptor gene polymorphisms was calculated depending on the level of antibodies to TSH receptors, the effect of the treatment, and the presence of GCT.

**Results.** The obtained data deny the relationship between the level of antibodies to TSH receptors and the presence of GC receptor gene polymorphisms. The results of MG confirmed the absence of a relationship between the level of antibodies to TSH receptors, the presence of GC receptor gene polymorphisms, and the therapeutic response to GCT ( $p > 0.05$ ). The presence of the NR3C1 39739G>A/rs6189 polymorphism in patients without effect from the first GCT may indicate primary resistance. The presence of the polymorphism NR3C1 40761A>G/rs56149945 and NR3C1 41503C>G/rs41423247 in patients with a positive effect from the next GCT may indicate an increased sensitivity to GC.

**Conclusion.** There was no correlation between the level of antibodies to TSH receptors, GC receptor gene polymorphisms and the response to GCT. The role of GC receptor gene polymorphism in the pathogenesis of Grave`s ophthalmopathy development was not revealed. At the same time, further study of the GC receptor gene polymorphisms is required to determine the causes of increased sensitivity or resistance to GC.

**Key words:** receptor ophthalmopathy, glucocorticoids, antibodies to the TSH receptor, glucocorticoid receptor, polymorphism, Grave`s ophthalmopathy

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

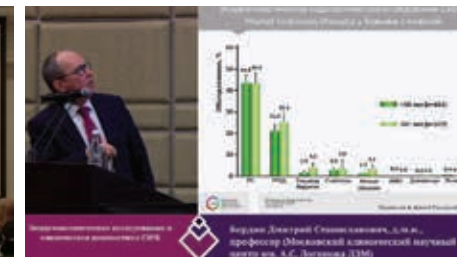


Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





<sup>1</sup> Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

<sup>2</sup> Центр глазного протезирования, Москва

# Способы повышения эффективности глазного протезирования у пациентов с сахарным диабетом

Н.С. Аль Хатиб<sup>1</sup>, М.А. Фролов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, В.В. Шклярчук, к.м.н.<sup>1,2</sup>, К.Н. Одинаева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Нашаат Султан Аффиф Аль Хатиб, Lnsa\_109@yahoo.com

Для цитирования: Аль Хатиб Н.С., Фролов М.А., Шклярчук В.В., Одинаева К.Н. Способы повышения эффективности глазного протезирования у пациентов с сахарным диабетом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 35. С. 22–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-35-22-24

**Цель** – изучить влияние сахарного диабета (СД) на эффективность глазного протезирования и разработать медикаментозные рекомендации.

**Материал и методы.** Пациентов разделили на две группы. Первую группу составили пациенты с анофтальмом и сопутствующим СД, вторую – пациенты с анофтальмом без СД. Всем пациентам проведены биомикроскопия конъюнктивальной полости с определением pH ее отделяемого, бактериальный посев отделяемого конъюнктивальной полости. Проанализированы сроки постоперационного заживления раны, первичного протезирования, плановой замены глазного протеза.

**Результаты.** Выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, использующих глазной протез, кислотно-щелочной баланс конъюнктивальной полости сдвинут в щелочную сторону, срок заживления ран после удаления глаза удлинён, срок эксплуатации глазных протезов сокращён.

**Выводы.** Соблюдение срока первичного протезирования после удаления глаза, контроль уровня гликированного гемоглобина под наблюдением эндокринолога и следование медикаментозным рекомендациям по уходу за конъюнктивальной полостью и глазным протезом – важные составляющие повышения функционального и косметического эффекта глазного протезирования у пациентов с сахарным диабетом. От соблюдения этих условий зависят сохранение размеров конъюнктивальной полости, правильность формирования сводов и тонуса век.

**Ключевые слова:** глазное протезирование, анофтальм, сахарный диабет

## Актуальность

Сахарный диабет – системное заболевание, ухудшающее состояние сосудов всего организма. На фоне этой патологии нередко возникают проблемы с органом зрения.

Согласно статистике, на территории Российской Федерации свыше 450 000 пациентов нуждаются в глазном протезировании, распространённость анофтальма

достигает 24,47 на 10 тыс. населения [1, 2].

В мире сахарным диабетом (СД) страдают 5% населения, ещё 25% являются носителями заболевания. Распространённость СД увеличивается, и, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. СД станет седьмой ведущей причиной смерти в мире [3].

Глазное протезирование – единственный метод медико-социальной реабилитации пациентов с анофтальмом [4–6]. Качественный функциональный и косметический эффект достигается благодаря соблюдению правил гигиены конъюнктивальной полости, а также своевременной замене глазного протеза [4, 5].

**Цель** – изучить влияние СД на эффективность глазного протезирования.





зирования и разработать медикаментозные рекомендации.

## Материал и методы

Работа проводилась на кафедре глазных болезней Российского университета дружбы народов и в Центре глазного протезирования г. Москвы с сентября 2018 г. по настоящее время.

Под нашим наблюдением находились 90 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст – 59 лет). Пациентов разделили на две группы. Первую (основную) группу составили 47 пациентов с анофтальмом с сопутствующим СД, вторую (контрольную) – 43 пациента с анофтальмом без СД. Всем пациентам проведены биомикроскопия конъюнктивальной полости, определение кислотно-щелочного баланса ее отделяемого с помощью рН-метрических полосок Лахема (Lachema), рН-Q/3211821AV001-2002, оценка косметического эффекта протезирования, ощущения и комфорта, бактериальный посев отделяемого конъюнктивальной полости. Кроме того, проанализированы сроки постоперационного заживления раны, первичного протезирования, плановой замены глазного протеза. Материал обрабатывали статистически с использованием компьютерных программ на базе процессора электронных таблиц Excel.

## Результаты и обсуждение

Показатели рН содержимого конъюнктивальной полости у пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 1. Анализ сроков первичного протезирования показал, что в основной группе (n = 47) в шести (12,8%) случаях первичное протезирование выполнено в рекомендованные сроки – до четырех недель после удаления глаза, в 41 (87,2%) – от четырех до 24 недель. Сдвиг срока первичного протезирования связан с удлинением периода заживления постоперационной конъюнктивальной раны. Наличие швов в конъюнктивальной полости затрудняло выбор глазного протеза. В контрольной

Таблица 1. рН содержимого конъюнктивальной полости у пациентов основной и контрольной групп

Группа	рН			
	7–7,5	8–8,5	9–9,5	10–11
Основная (n = 47)	–	9 (19,1%)	21 (44,7%)	17 (36,2%)
Контрольная (n = 43)	29 (67,4%)	14 (32,6%)	–	–

Таблица 2. Срок эксплуатации глазного протеза

Вид протеза	До совместной работы с эндокринологом и выполнения рекомендаций	После совместной работы с эндокринологом и выполнения рекомендаций
Стекланный	8–9 месяцев	12–13 месяцев
Пластмассовый	15–18 месяцев	20–22 месяца

группе у 37 (86,0%) пациентов первичное протезирование выполнено в рекомендованные сроки – до четырех недель, у шести (14,0%) – от четырех до 24 недель.

У пациентов основной группы сдвиг показателей рН конъюнктивальной полости в щелочную сторону способствовал заживлению послеоперационной раны на фоне хронического воспаления, которое сопровождалось постоянным сукровичным отделяемым в конъюнктивальной полости. Наличие протеза увеличивало количество отложений на его поверхности, протез становился шершавым и приобретал изношенный вид. В результате срок плановой замены глазного протеза сокращался: 8–10 месяцев – для стекланных протезов, 1,3–1,5 года – для пластмассовых протезов (рекомендованные сроки замены глазного протеза составляют 1–1,5 и 2–2,5 года соответственно).

Таким образом, у пациентов с СД снижается качество протезирования и уменьшаются сроки замены глазного протеза.

После проведения указанных выше исследований и получения результатов пациентам основной группы были даны следующие рекомендации по уходу за конъюнктивальной полостью и глазным протезом на срок одной замены глазного протеза (один год – для стекланный протеза и два года – для пластмассового протеза):

- консультация эндокринолога для контроля уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в пределах 7,5%;

- промывание конъюнктивальной полости многофункциональным раствором Ну-Care (Cooper Vision) для очищения от сукровицы конъюнктивальной полости и ее дезинфекции;
- Окуметил по схеме: одна капля три раза в день в течение двух дней, два раза в день – одна неделя, один раз в день – одна неделя. Курс повторять каждые два-три месяца для снятия отека, гиперемии конъюнктивы;
- Декса-Гентамицин четыре раза в день 14 дней;
- слезозаменители с содержанием гиалуроновой кислоты три раза в день постоянно с целью увлажнения конъюнктивальной полости и нормализации уровня рН;
- метаболитики: Тауфон или таурин (4%-ный раствор по одной-две капли три раза в день три месяца, курс повторять с месячным интервалом);
- антиоксидант Эмоксипин (1%-ный раствор по одной-две капли два раза в день в течение месяца, курс повторять три раза в год).

Рекомендации по уходу за глазным протезом сводились к следующему. В многофункциональный раствор Ну-Care протез опускается два раза в неделю на два-три часа для дезинфекции и очищения поверхности от отложений. После выполнения всех рекомендаций жалобы на отек, гиперемии конъюнктивы, чувство инородного тела и сухости, слизисто-гнойное отделяемое отмечались в четыре раза реже,



чем до выполнения указанных рекомендаций. Кроме того, срок эксплуатации глазного протеза увеличился и приблизился к рекомендованному (табл. 2).

### Заключение

Пациенты с СД требуют особого внимания. Первичное протезирование в рекомендованные сроки после операции влияет на правильность формирования сводов, сохранение размеров конъюнктивальной полости, тонуса века и, как следствие, достижение хорошего косметического эффекта.

У пациентов с анофтальмом, осложненным СД, рН конъюнктивальной полости сдвигается в щелочную сторону, что поддерживает вялотекущий воспалительный процесс, который сопровождается сукровичным отделяемым из конъюнктивальной полости. Как следствие – быстрое изнашивание глазного протеза и уменьшение срока его эксплуатации. Соблюдение срока плановой замены глазного протеза у пациентов с СД позволяет предупредить хронические воспалительные процессы конъюнктивальной полости, нормализовать ее рН и по-

высить комфортность ношения глазного протеза.

Тесная взаимосвязь офтальмолога и эндокринолога является важным условием комплексного лечения пациентов с СД. Нормализация уровня сахара в крови до и после энуклеации глазного яблока способствует быстрому заживлению послеоперационной раны и проведению первичного протезирования в рекомендованный срок. Выполнение указанных рекомендаций помогает достичь наилучшего функционального и косметического эффекта глазного протезирования. ☺

### Литература

1. Лаврентьева Н.В. Медицинская реабилитация с анофтальмом и анализ состояния глазопротезной помощи на территории Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
2. Федеральные клинические рекомендации. Энуклеация, эвисцерация: показания, хирургическая техника, реабилитация. М., 2015.
3. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 9. P. 2130–2135.
4. Перфильева Е.А., Фролов М.А., Шклярчук В.В. Особенности глазного протезирования в детском возрасте. М.: Офтальмология, 2015. С. 301.
5. Перфильева Е.А., Фролов М.А., Шклярчук В.В. Эффективность глазного протезирования. Постерный доклад «Актуальные вопросы офтальмологии». МНТК Микрохирургия глаза им. С.Н. Федорова, 2014.
6. Шклярчук В.В. Проблемы и пути повышения эффективности глазного протезирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.

### Ways to Improve the Effectiveness of Ocular Prosthetics in Patients with Diabetes Mellitus

N.S. Al Khateeb<sup>1</sup>, M.A. Frolov, PhD, Prof.<sup>1</sup>, V.V. Shklyaruk, PhD<sup>1,2</sup>, K.N. Odinaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian State University of People's Friendship Medical Institute of FSAEIO HE

<sup>2</sup> Center for Ocular Prosthetics, Moscow

Contact person: Nashaat Sultan Afif Al Khateeb, Lnsa\_109@yahoo.com

**Purpose.** To study the influence of diabetes mellitus on the effectiveness of ocular prosthetics and to develop medical recommendations.

**Material and methods.** The patients were divided into two groups: group – patients with anophthalmos and without diabetes, group – patients with anophthalmos and with diabetes disease. All patients were examined by the following methods: biomicroscopy of the conjunctival cavity, pH measurement conjunctival discharge cavity, bacterial inoculation of the conjunctival discharge cavity. And also the analyzed timing of: postoperative wound healing, primary prosthetics, planned replacement of an eye prosthesis.

**Results.** As a result of our study, it was revealed that in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus using an ocular prosthesis, the acid-base balance of the conjunctival cavity is shifted to the alkaline side, the time for wound healing after eye removal is lengthened, and the service life of the eye prostheses was shifted to shorter ones.

**Conclusions.** Compliance with the terms of primary prosthetics after eye removal, control of the level of glycated hemoglobin under the supervision of an endocrinologist and the implementation of medical recommendations for the care of the conjunctival cavity and ocular prosthesis are important conditions for increasing the functional and cosmetic effect of ocular prosthetics in patients with diabetes mellitus, the preservation of the size of the conjunctival cavity, the correct formation of the fornices and the tone of the eyelids depends on this.

**Key words:** ocular prosthetics, anophthalmia, diabetes mellitus

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

### uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

**5105**  
статей

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



# Клинико-функциональные результаты факоэмульсификации катаракты у пациентов после межслойной кератопластики

Е.С. Беляева, М.А. Фролов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Беляева, 191193@mail.ru

Для цитирования: Беляева Е.С., Фролов М.А. Клинико-функциональные результаты факоэмульсификации катаракты у пациентов после межслойной кератопластики // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 35. С. 26–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-35-26-27

**Цель** – изучить клинико-функциональные результаты факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярных линз у пациентов, перенесших межслойную кератопластику.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты хирургического лечения осложненной катаракты у 10 пациентов (13 глаз) в возрасте от 55 до 68 лет. Все пациенты получали одинаковое медикаментозное сопровождение на до- и послеоперационном этапе. Полученные результаты оценивались через один, три, шесть месяцев и в отдаленные сроки после операции.

**Результаты.** Острота зрения без коррекции и с максимальной коррекцией после факоэмульсификации катаракты составила  $0,1 \pm 0,05$  и  $0,8 \pm 0,05$  соответственно. Отклонение цилиндрического компонента наблюдалось в 60% случаев, гиперметропический сдвиг рефракции – в 65%. Зрительные функции и кератометрические данные стабилизировались в среднем на шестом месяце после экстракции катаракты.

**Выводы.** Использование современных кератотопографов и формул третьего поколения для расчета интраокулярной линзы позволяет достичь высоких функциональных результатов после факоэмульсификации катаракты у пациентов с межслойной кератопластикой в анамнезе.

**Ключевые слова:** факоэмульсификация катаракты, межслойная кератопластика

Межслойная аллокератопластика представляет собой пересадку роговицы донора между слоями роговицы реципиента, в результате чего изменяется ее преломляющая сила [1].

Многие пациенты, перенесшие межслойную кератопластику, в настоящее время приближаются к периоду жизни, когда возникают возрастные изменения в хрусталике и развивается катаракта. Для таких глаз характерны послеоперационные анатомо-топографические изменения характеристик роговицы, приводящие к ошибкам при расчете кератометрических данных в стандартных методах предоперационного обследования и силы интраокулярной линзы (ИОЛ). Кроме того, пациенты с кераторефракционной операцией в анамнезе предъявляют повышенные требования к качеству зрения.

Серьезной проблемой является точность расчета силы ИОЛ после кераторефракционных операций. Это связано с получе-

нием недостоверных кератометрических показателей, приводящих к недооценке силы ИОЛ, и сдвигом послеоперационной рефракции в сторону гиперметропии [2]. Кератотопография позволяет получить наиболее точные данные об оптической силе роговицы [3].

**Цель** – изучить клинико-функциональные результаты ультразвуковой факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ на глазах с межслойной аллокератопластикой.

## Материал и методы

В исследование вошли десять пациентов (шесть мужчин и четыре женщины) (13 глаз) в возрасте от 55 до 68 лет (средний возраст –  $64 \pm 5,4$  года) с катарактой и межслойной кератопластикой в анамнезе. 80% пациентов перед выполнением кератопластики проводилась склеропластика для стабилизации зрительных функций. Критериями исключения служили наличие новообразований и травм глаз в анамнезе, нарушения

прозрачности роговицы, затрудняющие визуализацию глублежащих сред (бельма, дистрофии). Пациенты проходили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, рефрактометрию, тонометрию, эндотелиальную микроскопию, биомикроскопию, пахиметрию, оптическую когерентную томографию роговицы, кератотопографию на аппарате Pentacam. Экстракция катаракты проводилась методом факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ на аппарате Infinity (Alcon) по стандартной методике. Для расчета оптической силы ИОЛ использовали формулу HofferQ и кератометрические данные, полученные с помощью кератотопографии. Имплантировались эластичные монокулярные линзы Alcon Acrysof IQ. Полученные результаты оценивали через один, три, шесть месяцев и в отдаленные сроки после операции. Предоперационная подготовка заключалась в применении накануне операции инстилляций нестероидных



противовоспалительных препаратов (Индоколлир 0,1%) по одной капле три раза в день, а утром в день операции – мидриатика Мидримакс по одной капле трехкратно за 30 минут до операции. В послеоперационном периоде всем пациентам назначали комбинированный препарат Макситрол в течение четырех недель по убывающей схеме, корнеопротектор Корнергель четыре раза в день до шести недель, в целях профилактики послеоперационной офтальмогипертензии неселективный бета-адреноблокатор Тимолол 0,5% по одной капле два раза в сутки семь дней, слезозаместители длительно.

### Результаты

Осложнения в раннем послеоперационном периоде в виде отека роговицы наблюдались в четырех случаях. В двух случаях зафиксировано расхождение кератотомического рубца до 0,2 мм, не требовавшего наложения швов. Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) улучшилась с  $0,1 \pm 0,05$  (до операции) до  $0,8 \pm 0,05$  (после операции) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика остроты зрения после операции

Параметр	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 год
Острота зрения без коррекции	$0,4 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,12$	$0,7 \pm 0,05$
Острота зрения с коррекцией	$0,69 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,07$	$0,8 \pm 0,86$	$0,8 \pm 0,12$

Таблица 2. Изменения послеоперационной рефракции

Параметр	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 год
Сферозэквивалент, дптр	$-2,91 \pm 0,12$	$-1,95 \pm 0,63$	$-0,65 \pm 0,12$	$-0,15 \pm 0,12$
Сферический компонент, дптр	$-1,15 \pm 0,12$	$-0,91 \pm 0,31$	$0,49 \pm 0,86$	$0,15 \pm 0,12$
Цилиндрический компонент, дптр	$-4,15 \pm 0,32$	$-3,15 \pm 0,42$	$-3,05 \pm 0,26$	$-2,95 \pm 0,12$

В отдаленном периоде статистически значимого снижения МКОЗ не отмечалось. Отклонение цилиндрического компонента зарегистрировано в 60% случаев, гиперметропический сдвиг рефракции – в 65%, что могло быть связано с неточностями расчета ИОЛ. Недостаточный функциональный результат также обусловлен сопутствующей патологией глазного дна.

Изменения послеоперационной рефракции представлены в табл. 2.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что зрительные функции и кератометрические данные стабилизируются в среднем через

шесть месяцев после экстракции катаракты.

### Выводы

Использование бесконтактных лазерных интерферометров для измерения переднезаднего размера глаза, современных кератотопографов для измерения рефракционной способности роговицы, формулы третьего поколения с поправочным коэффициентом для расчета оптической силы ИОЛ позволяет избежать гиперметропического сдвига в послеоперационном периоде экстракции катаракты у пациентов с межслойной кератопластикой в анамнезе. ●

### Литература

1. Душин Н.В., Фролов М.А., Гончар П.А. Кератопластика в лечении заболеваний глаз (оптическая, рефракционная, лечебная, косметическая). Учебное пособие. М.: РУДН, 2008. С. 80–83.
2. Hoffer K.J. Calculating corneal power after refractive surgery // Cataract Refract. Surg. Today. 2004.
3. Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая кернеотопография и aberрометрия. М.: ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», 2008.

## Clinical and Functional Results of Cataract Phacoemulsification in Patients After Lamellar Keratoplasty

Ye.S. Belyaeva, M.A. Frolov, PhD, Prof.

Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Yelena S. Belyaeva, 191193@mail.ru

**Purpose.** To evaluate the clinical and functional results of cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation in patients undergoing lamellar keratoplasty.

**Material and methods.** The results of surgical treatment of complicated cataract in 10 patients (13 eyes) at the age from 55 to 68 years were analyzed. All patients received the same medical support at the pre- and postoperative stage. The results were evaluated after 1, 3, 6 months and in the long term after operation.

**Results.** Visual acuity without correction and with maximum correction after cataract phacoemulsification was  $0.1 \pm 0.05$  and  $0.8 \pm 0.05$  respectively. The deflection of the cylindrical component was observed in 60% of cases, the hyperopic refractive shift – in 65%. Stabilization of visual functions and keratometric data occurred on average 6 months after cataract extraction.

**Conclusion.** The results obtained indicate that the use of modern keratotopographers and the use of third-generation formulas for intraocular lens power calculating allows achieving high functional results after phacoemulsification of cataract in patients with a history of lamellar keratoplasty.

**Key words:** phacoemulsification of cataract, interlayer keratoplasty



## Терапия глаукомы в российских и международных клинических рекомендациях: точки соприкосновения

*Глаукома представляет собой серьезную медико-социальную проблему в силу широкой распространенности и высокого риска инвалидизации из-за развития необратимой слепоты. Своевременно начатое лечение и адекватный контроль внутриглазного давления, в соответствии с ведущими клиническими рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины, помогают стабилизировать течение заболевания и сохранить зрение пациентов с глаукомой. В связи с этим особый интерес представляет вебинар «Терапия глаукомы в российских и международных клинических рекомендациях: точки соприкосновения», проведенный Ильмирой Рифовной ГАЗИЗОВОЙ, д.м.н., врачом-офтальмологом Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, членом Европейского глаукомного общества (EGS), соавтором Европейского путеводителя по глаукоме 2020 г. Она обозначила наиболее важные тенденции в ведении пациентов с глаукомой, закрепленные в европейских и отечественных руководствах, акцентировав внимание на преимуществах фиксированных комбинаций гипотензивных агентов в аспекте повышения эффективности и приверженности лечению.*

Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE-2008) по ведению пациентов с глаукомой, разработанных на основании данных доказательной медицины, при установлении диагноза глаукомы ранней или умеренной стадии в качестве стартового лечения назначается гипотензивная терапия аналогами простагландинов. Пациентам с тяжелой формой глаукомы должно быть предложено раннее оперативное лечение с фармакологической поддержкой Митомидином-С или 5-фторурацилом. Митомидин-С в России не разрешен к применению, поэтому не представлен в отечественных клинических рекомендациях. Пациентов необходимо информировать о рисках и преимуществах хирургического лечения. Перед хирургическим лечением обязательно проводится медикаментозная терапия аналогами простагландинов. Пациенты должны неукоснительно придерживаться назначенной медикаментозной терапии. Исключения составляют ситуации, когда на фоне лечения не удается достигнуть

целевого уровня внутриглазного давления (ВГД) либо наблюдается подтвержденное прогрессирующее изменение диска зрительного нерва, прогрессирующее дефекта поля зрения или непереносимость препарата. В таких случаях сначала следует проверить комплаенс и технику капельной инстилляций. Затем, если техника не нарушена и комплаенс соблюдается, можно рассмотреть вопрос о переводе пациента на монотерапию другим препаратом, назначении лазерной терапии или проведении операции. Обычно хирургическое лечение назначается при неэффективности медикаментозного и лазерного методов. При агрессивном течении глаукомы, высоком ВГД, ухудшении поля зрения или морфометрических повреждениях диска зрительного нерва, несмотря на лечение, пациенту предлагают антиглаукомную операцию. При непереносимости назначенного препарата необходимо рассмотреть альтернативную монотерапию. В случае установленной аллергической реакции именно на консервант, а не на основной препарат можно перейти на бесконсервантную терапию.

Если после проведенного оперативного лечения целевой уровень ВГД не достигается, пациенту дополнительно назначают гипотензивную терапию аналогами простагландинов. В случае, когда превышение целевого уровня ВГД, даже с учетом гипотензивной терапии, сохраняется, целесообразно выполнение реоперации либо лазерной терапии.

Пациент по каким-либо причинам может отказаться от хирургического лечения. Тогда рассматривается возможность проведения альтернативной медикаментозной терапии или лазерного лечения. При назначении медикаментозной терапии необходимо принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний или потенциально опасных лекарственных взаимодействий.

Актуальность рекомендаций NICE-2008 для офтальмологического сообщества докладчик продемонстрировала на примере путеводителей по глаукоме двух европейских стран.

В путеводителе по глаукоме Ассоциации офтальмологов Великобритании 2016 г., разработанном на основе руководства NICE-2008,



в частности, сказано следующее. Поскольку потерю зрения из-за глаукомы восстановить невозможно, лечение должно быть направлено на предотвращение или минимизацию дальнейшего глаукомного повреждения у лиц с уже установленным диагнозом или на предотвращение их у лиц с риском развития глаукомы.

Единственной подтвержденной стратегией лечения глаукомы является снижение уровня ВГД с помощью гипотензивной терапии путем инстилляций глазных капель, лазерной трабекулопластики (ALT, SLT), хирургического вмешательства, чаще путем трабекулэктомии. Пациентам с риском значительной потери зрения в течение ожидаемой продолжительности жизни в качестве препаратов первой линии рекомендуются аналоги простагландинов.

По мнению И.Р. Газизовой, одними из наиболее приближенных к клинической практике с точным, схематичным представлением тактики ведения пациентов являются рекомендации Общества глаукоматологов Финляндии. В них прописано, что целью лечения является предотвращение нарушения зрения, вызванного глаукомой. Целью снижения ВГД должно стать достижение его целевого уровня, на фоне которого повреждения не возникают или не прогрессируют. Однако прогрессирование может быть медленным, поэтому каждый раз во время обследования необходимо обновлять уровень целевого давления, отслеживая прогрессирование структурных аномалий и нарушений полей зрения.

Согласно финским рекомендациям, при постановке диагноза лечение можно начинать с гипотензивной терапии аналогами простагландинов или с помощью лазерной трабекулопластики. При неэффективности аналога простагландина рекомендуются перевод пациента на другой препарат монотерапии или использование лекарственной

комбинации, наиболее предпочтительной в качестве аддитивной терапии. Важный момент: комбинировать два лекарственных средства из одной и той же фармакологической группы нельзя.

В случае недостижения целевого уровня ВГД рекомендуется усилить комбинацию дополнительным препаратом и рассмотреть возможность выполнения лазерного или хирургического вмешательства. Следует также учитывать необходимость хирургического лечения глаукомы и катаракты. Поясняя эту рекомендацию, докладчик сослалась на данные литературы, свидетельствующие о том, что операция при катаракте может применяться как метод хирургического лечения глаукомы.

В 2019 г. И.Р. Газизова в качестве эксперта Российского глаукомного общества участвовала в разработке путеводителя по глаукоме Европейского глаукомного общества (5-е издание), официальное представление которого состоится на XIV Съезде европейских глаукоматологов в декабре текущего года. В настоящее время в распоряжении офтальмологов имеются рекомендации EGS 2014 г., в том числе на русском языке. В них каждая рекомендация имеет свой уровень убедительности и достоверности доказательства.

В соответствии с рекомендациями EGS 2014 г., пациентам с впервые выявленной глаукомой назначают монотерапию аналогом простагландина либо другим препаратом первого выбора. Если целевого уровня ВГД достигнуть не удается или лекарственное средство плохо переносится, можно заменить препарат монотерапии (уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендации – D) или использовать лазерную трабекулопластику.

Докладчик констатировала, что рекомендация, касающаяся применения лазерной трабекулопластики, имеет самый высокий уровень

доказательности и достоверности (IA). Хорошим уровнем доказательности и достоверности подкреплена и рекомендация по применению фиксированных лекарственных комбинаций при неэффективности монотерапии (IV).

Какие основные тренды гипотензивной терапии будут представлены в новых рекомендациях Европейского глаукомного общества? Во-первых, при постановке диагноза стартовой терапией с высоким уровнем доказательности призна на гипотензивная местная терапия аналогами простагландинов. Во-вторых, селективная лазерная трабекулопластика наряду с медикаментозным лечением также может применяться в качестве стартовой терапии у пациентов с впервые выявленной глаукомой. В-третьих, расширяются методы хирургического вмешательства. Речь идет о применении антиметаболитов, комбинации факэмульсификации и микроинвазивной хирургии глаукомы, использовании микроинвазивной хирургии глаукомы при одномоментной хирургии катаракты. Безусловно, главным руководством для российских офтальмологов являются клинические рекомендации по ведению пациентов с глаукомой Минздрава России<sup>1</sup>. Проект рекомендаций последнего пересмотра был размещен в интернете, чтобы все заинтересованные лица смогли принять участие в его обсуждении. В декабре 2020 г. проект клинических рекомендаций будет рассмотрен профильной комиссией Минздрава России. Разработчиками клинических рекомендаций выступили общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России» и межрегиональная общественная организация «Глаукомное общество».

Согласно обновленной версии, всем пациентам с первичной открытоугольной глаукомой (по

<sup>1</sup> Национальное руководство по глаукоме / под ред. Е.А. Егорова. М., 2019.



Международной классификации болезней – Н40.1) рекомендуется назначать местную гипотензивную терапию с целью снижения ВГД. В комментариях уточняется: хотя лазерное и хирургическое лечение способно эффективно уменьшать ВГД, во всем мире при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) стартовой по-прежнему признается терапия с помощью гипотензивных капель из-за благоприятного соотношения «польза – риск».

Таким образом, при постановке диагноза лечение пациентов с целью снижения ВГД и достижения его целевого уровня начинается с монотерапии лекарственными средствами первого выбора, среди которых приоритет отдан аналогам простагландинов. Кроме того, могут использоваться простамида, селективные и неселективные бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, адреномиметики и др. Однако в комментарии подчеркивается, что максимальной гипотензивной активностью характеризуются аналоги простагландинов и простамида.

Среди аналогов простагландинов наибольшее распространение в офтальмологической практике получил латанопрост. Клиническая эффективность латанопроста, входящего в состав оригинального препарата Ксалатан<sup>2</sup>, при глаукоме подтверждена результатами большого количества исследований. Причем научный интерес к этой молекуле с годами не снижается. В рекомендациях сказано, что при лечении глаукомы необходимо стремиться к снижению уровня ВГД на 30% от исходного. Препарат Ксалатан снижает уровень ВГД на 37% от исходного уже к 15-му дню терапии. На это указывают результаты международного слепого проспективного многоцентрового рандомизированного исследования. При использовании препарата Ксалатан в качестве стартовой терапии

глаукомы крайне редко возникает необходимость менять схему лечения. Установлено, что большинство пациентов (53%) продолжают монотерапию Ксалатаном в течение двух лет, не требуя усиления терапии, замены препарата или хирургических вмешательств.

Согласно новым российским клиническим рекомендациям, целью лечения глаукомы является поддержание зрительных функций и связанного с этим качества жизни, что тождественно целям, обозначенным в указанных выше международных путеводителях по глаукоме. В связи с этим особый интерес представляют результаты рандомизированного тройного слепого плацебоконтролируемого исследования UKGTS по оценке эффективности медикаментозного лечения глаукомы. В исследовании препарат Ксалатан эффективно препятствовал прогрессированию потери поля зрения, статистически достоверно замедляя развитие нарушений поля зрения по сравнению с контролем.

В обновленных российских рекомендациях прописано, что при неэффективности монотерапии в достижении целевого ВГД следует переходить на комбинированную терапию. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям (ФК), в состав которых входят два гипотензивных препарата из разных групп, обеспечивающих аддитивный эффект. Способность терапии фиксированной комбинацией более эффективно снижать уровень ВГД по сравнению с терапией нефиксированной комбинацией И.Р. Газизова проиллюстрировала на примере собственного исследования. Его целью стала оценка эффективности и безопасности терапии фиксированной и нефиксированной комбинацией латанопроста 0,005% и тимолола 0,5% при переходе с монотерапии в качестве

усиления гипотензивного лечения пациентов с ПОУГ.

В четырехнедельное клиническое исследование были включены 54 пациента (93 глаза) с ПОУГ, которые в зависимости от назначенного медикаментозного режима были разделены на три группы. В первой группе ФК «латанопрост + тимолол» назначалась утром (в 08.00). Во второй группе проводились вечерние (20.00) инстилляции ФК «латанопрост + тимолол». В третьей группе применялась нефиксированная комбинация по схеме: латанопрост 0,005% вечером (20.00), тимолол 0,5% утром (08.00) и вечером (20.15).

В качестве ФК «латанопрост + тимолол» пациентам назначали Ксалаком<sup>3</sup>. Выбор препарата был обусловлен его хорошей эффективностью в снижении уровня ВГД и поддержанием достигнутого уровня в течение суток.

При переводе (усилении режима) с монотерапии на инстилляцию двух препаратов (латанопроста и тимолола) во всех группах наблюдалось дополнительное снижение уровня ВГД независимо от режима и кратности приема. Однако отмечалась более высокая эффективность ФК Ксалакома, применяемого в вечернее время. И.Р. Газизова связывает это с лучшим контролем суточных колебаний ВГД, особенно в утренние часы.

Во всех группах зафиксирована хорошая переносимость глазных капель, в то время как приверженность ФК была выше, чем при раздельном закапывании латанопроста и тимолола.

Завершая выступление, И.Р. Газизова констатировала, что ФК в медикаментозном лечении глаукомы отводится все более значимая роль. Среди ФК одну из центральных позиций по праву занимает препарат Ксалаком, характеризующийся высокой эффективностью в достижении контроля уровня ВГД и хорошей переносимостью. ☺

<sup>2</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксалатан® П N012867/01.

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксалаком® П N013924/01.



## многолетний мировой опыт использования, доказавший долгосрочную эффективность в лечении пациентов с глаукомой на разных стадиях<sup>1-5</sup>



### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КСАЛАТОМ® (XALACOM®)

**Торговое название препарата:** КСАЛАТОМ®. **Международное непатентованное название:** латанопрол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав:** 1 мл раствора содержит: активное вещество: латанопрол – 50мкг; вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия дигидрофосфат (моногидрат), натрия гидрофосфат (безводный), бензалкония хлорид, вода для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство – простагландин F<sub>2α</sub> аналог синтетический. **Фармакодинамика.** Латанопрол – аналог простагландина F<sub>2α</sub> – является селективным агонистом рецепторов FP (простагландин F) и снижает внутриглазное давление (ВГД) за счет увеличения оттока водянистой влаги, главным образом, увеосклеральным путем, а также через трабекулярную сеть. Снижение ВГД начинается приблизительно через 3–4 ч после введения препарата, максимальный эффект наблюдается через 8–2 ч, действие сохраняется в течение не менее 24 ч. При применении в терапевтических дозах латанопрол не оказывает значимого фармакологического эффекта на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. **Фармакокинетика.** Латанопрол, являясь пролекарством, становится биологически активным после гидролиза до кислотной формы. **Выведение:** Период полувыведения из плазмы составляет 17 мин. Исследования на животных показали, что основные метаболиты (1, 2-динор- и 1, 2, 3, 4-трансформатолиты) не обладают (или обладают низкой) биологической активностью и выводятся преимущественно с мочой. **Дети.** Экспозиция латанопрола приблизительно в 2 раза выше у детей в возрасте от 3 до 12 лет по сравнению с взрослыми пациентами и в 6 раз выше у детей в возрасте младше 3 лет. Однако профиль безопасности препарата не отличается у детей и взрослых. Продолжительность сохранения максимальной концентрации кислоты латанопрола в плазме крови составляет 5 минут для всех возрастных групп. **Показания к применению.** Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у взрослых и детей (в возрасте старше 1 года) с открытоугольной глаукомой или повышенным офтальмотонусом. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к латанопролу или другим компонентам препарата. Возраст до 1 года (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы.** **Режим дозирования у взрослых (включая пожилых):** по одной капле в пораженный глаз(а) один раз в день. Оптимальный эффект достигается при применении препарата вечером. Не следует осуществлять инстилляцию препарата чаще, чем 1 раз в день, поскольку показано, что более частое введение снижает гипотензивный эффект. При пропуске одной дозы лечение продолжают по обычной схеме. Как при применении любых глазных капель, с целью снижения возможного системного эффекта препарата, сразу после инстилляционной каждой капли рекомендуется в течение 1 минуты надавливать на нижнюю слезную точку, расположенную у внутреннего угла глаза на нижнем веке. Эту процедуру необходимо выполнять непосредственно после инстилляционной. Перед инстилляцией необходимо снять контактные линзы и установить их не раньше, чем через 15 мин после введения. Если одновременно необходимо применять другие глазные капли, их применение следует разграничить 5-минутным интервалом. **Режим дозирования у детей:** латанопрол применяют у детей в той же дозе, что и у взрослых. Данные о применении препарата у недоношенных (гестационный возраст < 36 недель) отсутствуют. Данные у детей < 1 года сильно ограничены. **Побочное действие.** Большинство нежелательных реакций отмечалось со стороны органа зрения. В открытом 5-летнем исследовании безопасности у 33 % развилась пигментация радужной оболочки. Прочие нежелательные реакции со стороны органа зрения, как правило, транзиторны и отмечаются непосредственно после инстилляционной. **Зарегистрированы следующие нежелательные реакции, относящиеся к применению препарата:** *Со стороны органа зрения:* Очень часто: гиперпигментация радужной оболочки, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз от легкой до средней степени (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела), изменение ресниц (увеличение длины, толщины, количества и пигментации). Часто: преходящие точечные эрозии эпителия (преимущественно бессимптомные), блефарит, боль в глазу. **Дети.** Согласно результатам двух краткосрочных (< 12 недель) клинических исследований у 93 детей профиль безопасности латанопрола у детей не отличался от профиля безопасности у взрослых. Профиль безопасности между различными возрастными группами у детей сопоставим. По сравнению с взрослой популяцией, у детей наиболее часто отмечались назофарингит и лихорадка. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При одновременном закапывании в глаза двух аналогов простагландин-ов описано парадоксальное повышение ВГД, поэтому одновременное применение двух и более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется. Фармацевтически несовместим с глазными каплями, содержащими тиомерсан – преципитация. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.** Как и при применении других офтальмологических лекарственных препаратов, возможно временное нарушение зрения; до его восстановления управлять транспортными средствами или работать с механизмами не рекомендуется. **Форма выпуска.** Капли глазные 0,005 %; по 2,5 мл раствора (глазных капель) во флаконе-капельнице (полиэтилен низкой плотности) с завинчивающимся колпачком и предохранительным колпачком без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 или 3 флакона-капельницы с инструкцией по применению в картонной пачке. На лицевой стороне картонной пачки, с целью контроля первого вскрытия, наносится перфорированная строчка, напоминающая очертание полукольца; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата. **Срок годности.** 3 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4-х недель. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия хранения.** Хранить при температуре + 2 – + 8 °С в защищенном от света месте. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше + 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек.** по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П N012867/01.

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КСАЛАКОМ® (XALACOM®)

**Регистрационный номер:** П N013924/01. **Торговое название препарата:** КСАЛАКОМ®. **Международное непатентованное название или группировочное название:** латанопрол + тимолол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Описание.** Прозрачный бесцветный раствор. **Состав:** 1 мл раствора содержит: активные вещества: латанопрол – 50 мкг, тимолола малеат – 6,83 мг (эквивалентно 5 мг тимолола); вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (в виде 50% раствора) 200 мкг, натрия гидрофосфат безводный 2,89 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 6,39 мг, натрия хлорид 4,10 мг, вода для инъекций до 1 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство комбинированное (простагландин F<sub>2α</sub> аналог синтетический + β-адреноблокатор). **Код АТХ:** S01ED51. **Показания к применению.** Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертонией при недостаточной эффективности монотерапии отдельными компонентами препарата. **Противопоказания.** Реактивные заболевания дыхательных путей, в т.ч. бронхиальная астма (или указание на ее наличие в анамнезе), ХОБЛ тяжелого течения; синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II–III степени без контроля искусственного водителя ритма, клинически выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок; гиперчувствительность к латанопролу, тимололу или другим компонентам препарата, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Способ применения и дозы.** Взрослым (в том числе пожилыми) – по одной капле в пораженный глаз(а) один раз в сутки. Как при применении любых глазных капель, с целью снижения возможного системного эффекта препарата, сразу после инстилляционной каждой капли рекомендуется надавить на нижнюю слезную точку, расположенную у внутреннего угла глаза на нижнем веке. Это необходимо делать в течение 2 минут. **С осторожностью.** Воспалительная, неоваскулярная, закрытоугольная глаукома, открытоугольная глаукома в сочетании с псевдофакцией, пигментная глаукома (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); афакия, псевдофакия с разрывом задней капсулы хрусталика, пациенты с известными факторами риска макулярного отека (при лечении латанопролом описаны случаи развития макулярного отека, в том числе цистойдного); герпетическим кератитом в анамнезе; атриовентрикулярная блокада I степени (β-адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения импульса в сердечной мышце); нарушения периферического кровообращения (например, тяжелые формы синдрома Рейно или болезни Рейно). Следует избегать применения препарата Ксалаком® у пациентов с активной формой герпетического кератита и рецидивирующим герпетическим кератитом, особенно связанным с приемом аналогов простагландин F<sub>2α</sub>. Тимолол следует с осторожностью применять у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и только в случаях, когда потенциальная польза от применения препарата для пациента превышает риск. С осторожностью следует применять Ксалаком® у пациентов с заболеваниями роговицы, так как препарат может вызвать сухость слизистой оболочки глаз. **Побочное действие.** Представлены нежелательные реакции очень часто ≥ 10%, часто ≥ 1% и < 1%: *Со стороны органа зрения:* очень часто – усиление пигментации радужки, катаракта; часто – нарушение зрения, блефарит, катаракта, конъюнктивит, поражения конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражения роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза (в том числе ощущение жжения и зуд в глазах), боль в глазах, фотобоязнь, выпадение ресниц, повышенное слезообразование, инфекционные и паразитарные заболевания; часто – синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – сахарный диабет, гиперхолестеринемия. **Нарушения со стороны психики:** часто – депрессия. **Со стороны нервной системы:** часто – головная боль. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто – повышение артериального давления. **Со стороны кожных покровов и подкожных тканей:** часто – сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматозалязия и др.), заболевания кожи. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто – артрит. Более подробно о других нежелательных явлениях, которые наблюдались при монотерапии отдельными компонентами препарата Ксалаком® (помимо указанных выше) необходимо ознакомиться в полной инструкции по применению препарата Ксалаком®. **Влияние на управление транспортными средствами и выполнение потенциально опасных видов деятельности.** Применение глазных капель может вызвать переходящее затуманивание зрения. Пока этот эффект не исчезнет, пациентам не следует управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой. **Форма выпуска.** Капли глазные; по 2,5 мл раствора (капель глазных) во флаконе-капельнице (полиэтилен низкой плотности) с завинчивающимся колпачком и предохранительным колпачком без резьбы с контролем первого вскрытия, по 1 флакону-капельнице с инструкцией по применению в картонной пачке. **Срок годности.** 2 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4-х недель. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия хранения.** Хранить при температуре + 2 – + 8 °С в защищенном от света месте. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше + 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению П N013924/01.



Вебинар «Терапия глаукомы в российских и международных клинических рекомендациях: точки соприкосновения».  
 Ильямира Рифовна Газизова

1. Национальное руководство по глаукоме. Под редакцией профессора Е.А. Егорова. 2019.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксалатан® П N012867/01.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксалаком® П N013924/01.
4. Alm A. et al. A 5-Year, Multicenter, Open-Label, Safety Study of Adjunctive Latanoprost Therapy for Glaucoma. Arch Ophthalmol. 2004 July 12 (7): 957-965.
5. Alm A. et al. Five-year, Multicenter Safety Study of Fixed-combination Latanoprost/Timolol (Xalacom) for Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension. J. Glaucoma, Volume 20, Number 4, April/May 2011.

ООО «Пфайзер» 123112, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на набережной» (блок С), 22 этаж  
 Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00  
 Юридическое лицо ООО «Пфайзер» входит в группу компаний Viatris  
 Служба медицинской информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com  
 Доступ к информации о рецептурных препаратах на сайте: www.pfizermedinfo.ru





# Факторы риска развития возрастной макулярной дегенерации и состояние корнеосклеральной оболочки при разных формах глаукомы

В рамках IX Научно-практической конференции «Офтальмологические образовательные университеты» при поддержке компании «Бауш Хелс» 11 ноября 2020 г. прозвучали лекции экспертов в области офтальмологии, посвященные диагностике, факторам риска и особенностям лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, а также состоянию корнеосклеральной оболочки при разных формах глаукомы. По мнению докладчиков, прием нутрицевтиков способствует сохранению зрительных функций и замедлению риска прогрессирования макулярных дегенераций. В целях профилактики дистрофических изменений и улучшения функционального состояния сетчатки глаз целесообразно назначение витаминно-минерального комплекса Визлея.

## Расширение представлений о факторах риска возрастной макулярной дегенерации на современном этапе

Врач-офтальмолог отделения оперативной и клинической офтальмологии ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук», к.м.н. Марина Маратовна АРХИПОВА рассказала о факторах риска развития возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Согласно отечественным клиническим рекомендациям 2020 г., выделяют неуправляемые и управляемые факторы риска ВМД. К неуправляемым относят возраст, пол, расовую принадлежность, семейный анамнез, генетическую предрасположенность, к управляемым факторам, на которые можно влиять, – курение, избыточную инсоляцию, артериальную гипертензию (АГ), нарушение липидного обмена и низкую концентрацию антиоксидантов в сыворотке крови. В международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению макулярной дегенерации, в частности Национального института здо-

ровья и качества медицинской помощи (NICE) 2018 г., к факторам риска ВМД также относят образ жизни, глазные факторы риска, медицинские факторы риска, хирургические вмешательства и фармакотерапию. По мнению международных экспертов, медицинские факторы риска ВМД – АГ, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет (СД).

Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на развитие ВМД изучали в ряде продолжительных многоцентровых исследований. Так, в десятилетнем исследовании с участием 5606 пациентов показано, что инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая атака в анамнезе повышают риск развития ВМД и служат предикторами возникновения влажных ретинальных друз<sup>1</sup>.

В другом десятилетнем исследовании сделан вывод, что высокое систолическое артериальное давление (АД),

прием блокаторов кальциевых каналов, ожирение приводят к более частому возникновению повреждений пигментного эпителия и развитию экссудативной ВМД, предположительно в связи с изменениями эластина и коллагена мембраны Бруха<sup>2</sup>. Кроме того, доказана роль атеросклероза и дислипидемии в развитии ВМД. Высокий уровень общего холестерина, особенно липопротеинов низкой плотности, связан с высоким риском возникновения и прогрессирования ВМД, как географической атрофии, так и неоваскулярных форм. Недостаток липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ассоциируется с низкой экспрессией гена печеночной липазы у пациентов с ВМД. Недостаток ЛПВП приводит к развитию воспаления и неангиогенеза в тканях глаза при ВМД и ряде заболеваний, связанных с сосудистой патологией<sup>3</sup>.

Как известно, гипергомоцистеинемия способствует развитию ряда сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, тромбоз, СД, а также нейродегенеративных заболеваний:

<sup>1</sup> Tan J.S.L., Mitchell P., Smith W., Wang J.J. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study // *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114. № 6. P. 1143–1150.

<sup>2</sup> Klein R., Klein B.E.K., Tomany S.C., Cruickshanks K.J. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study // *Ophthalmology*. 2003. Vol. 110. № 4. P. 636–643.

<sup>3</sup> Reynolds R., Rosner B., Seddon J.M. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. № 10. P. 1989–1995.



болезни Альцгеймера, цереброваскулярной болезни и др. Исследования показали, что гипергомоцистеинемия повышает риск развития ВМД. Гомоцистеин нарушает работу гематоцилиарного барьера за счет окислительного стресса, активации воспаления и нарушения белков межклеточного контакта в пигментном эпителии сетчатки и эндотелиальной дисфункции. Дефицит метионина, фолиевой кислоты, витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub> приводит к гипергомоцистеинемии. Важно выявлять и купировать дефицитные состояния для предотвращения осложнений.

Обобщенные данные исследований подтвердили, что СД повышает риск развития экссудативных неоваскулярных форм ВМД. Среди пациентов с СД распространены гиповитаминоз В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub><sup>4</sup>. Как правило, это пациенты, принимающие метформин. Соответственно дефицит витаминов группы В приводит к нарушению обмена гомоцистеина и срыву гематоцилиарного барьера.

Опубликованы данные, свидетельствующие о снижении уровня каротиноидов у пациентов с диабетической ретинопатией. У больных диабетической ретинопатией достоверно снижается уровень таких каротиноидов, как лютеин, зеаксантин, ликопин. В свою очередь повышенные уровни проВит-А-каротиноидов – альфа-, бета-каротина и криптоксантина увеличивают риск развития диабетической ретинопатии.

Системный обзор 25 исследований показал, что на фоне применения

комплексов, содержащих лютеин, зеаксантин, с витаминами снижается риск прогрессирования диабетической ретинопатии и повышаются зрительные функции у больных СД<sup>5</sup>. Таким образом, при ведении пациентов с ВМД, имеющих сопутствующую патологию, следует учитывать препараты, которые они принимают. Как известно, среди основных групп препаратов, назначаемых пациентам с ВМД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, есть те, которые ухудшают течение и повышают риск прогрессирования ВМД, и те, которые снижают риск прогрессирования ВМД. Результаты исследования свидетельствуют, что прием сосудорасширяющих препаратов повышает риск развития ранних форм ВМД на 72%, а применение бета-блокаторов увеличивает частоту возникновения экссудативных форм ВМД на 71%. Длительный прием высоких доз никотиновой кислоты вызывает простагландинопосредованную вазодилатацию мелких периферических сосудов и может приводить к развитию макулярног отека<sup>6,7</sup>.

Применение высоких доз аторвастатина у пациентов с ВМД способствует регрессу влажных друз и отслойке пигментного эпителия без развития атрофии и с повышением остроты зрения в 43,5% случаев.

Результаты других исследований с участием пациентов с промежуточными и далеко зашедшими стадиями ВМД показали, что прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

(ПНЖК) снижает риск прогрессирования поздних форм ВМД на 30%<sup>8</sup>.

Не так однозначны результаты исследования взаимосвязи применения аспирина и формирования ВМД. По мнению одних исследователей, регулярное применение аспирина ассоциируется с повышением риска развития неоваскулярных форм ВМД и имеет дозозависимый эффект<sup>9</sup>. По мнению других, использование аспирина не повышает риск развития географической атрофии<sup>10</sup>.

Последние данные демонстрируют, что прием антикоагулянтов и антиагрегантной терапии повышает риск развития кровоизлияний примерно в два раза, особенно у пациентов с АГ. Однако у ряда пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отменить прием данной группы препаратов невозможно, поэтому вопросы адекватной дозировки или смены препарата должны обсуждаться с кардиологом. Конечно, пациенты с ВМД, принимающие антикоагулянты и антиагреганты, нуждаются в регулярном мониторинге состояния.

Вопросам влияния ноотропов на течение ВМД посвящено не так много исследований. Ученые, оценивавшие влияние винпоцетина на течение ВМД, пришли к выводу, что системный прием препарата подавляет хроническое воспаление в клетках пигментного эпителия при ВМД. Данный терапевтический подход может положительно влиять на течение ВМД<sup>11</sup>.

Как уже отмечалось, витамины группы В имеют большое значение в регуляции гематоцилиарного барьера,

<sup>4</sup> Chen X., Rong S.S., Xu Q. et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 9. P. e108196.

<sup>5</sup> Brazionis L., Rowley K., Itsiopoulos C., O'Dea K. Plasma carotenoids and diabetic retinopathy // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 101. № 2. P. 270–277.

<sup>6</sup> Klein R., Myers C., Klein B. Vasodilators, blood pressure-lowering medications, and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 8. P. 1604–1611.

<sup>7</sup> Dajani H.M., Lauer A.K. Optical coherence tomography findings in niacin maculopathy // Can. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 41. № 2. P. 197–200.

<sup>8</sup> Sangiovanni J.P., Agrón E., Meleth A.D. et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol. 90. № 6. P. 1601–1607.

<sup>9</sup> Liew G., Mitchell P., Wong T.Y. et al. The association of aspirin use with age-related macular degeneration // JAMA Intern. Med. 2013. Vol. 173. № 4. P. 258–264.

<sup>10</sup> De Jong P.T.V.M., Chakravarthy U., Rahu M. et al. Associations between aspirin use and aging macula disorder: the European Eye Study // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 1. P. 112–118.

<sup>11</sup> Liu R.T., Wang A., To E. et al. Vinpocetine inhibits amyloid-beta induced activation of NF-κB, NLRP3 inflammasome and cytokine production in retinal pigment epithelial cells // Exp. Eye Res. 2014. Vol. 127. P. 49–58.



## IX Научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты»

снижении уровня гомоцистеина. По данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 5442 женщин с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ежедневный прием фолиевой кислоты ( $V_9$ )/витамина  $V_6$ /витамина  $V_{12}$  способен снизить риск развития ВМД на 35–40%<sup>12</sup>. Применению нутрицевтиков у больных ВМД посвящен ряд исследований, в частности масштабные многоцентровые международные исследования: AREDS, LUNA, CARMA, AREDS. Так, по данным исследования AREDS, прием лютеина и зеаксантина одновременно с витаминами С, Е и цинком значительно снижает риск развития ВМД сетчатки у пациентов. Разработанная в ходе исследования AREDS формула, содержащая минералы, витамины-антиоксиданты и каротиноиды, входит в витаминно-минеральный комплекс Окувайт Форте, который успешно применяется в клинической практике.

Отметим, что не все каротиноиды одинаково усваиваются и достигают сетчатки. Дело в том, что у пациентов с дислипидемией, СД, которые принимают статины, процесс усвояемости каротиноидов может страдать из-за недостаточности печеночной липазы, генетически детерминированной. Технология микрокапсулирования в Окувайт форте позволяет увеличить биодоступность каротиноидов. Микрокапсулы с высоким содержанием лютеина и зеаксантина обеспечивают контролируемое и постепенное высвобождение, что не только повышает биодоступность, но и снижает риск негативного влияния на желудочно-кишечный тракт.

Витаминно-минеральный комплекс Визлея предназначен для восполнения дефицита биологически активных веществ в качестве источника каротиноидов (лютеина, зеаксантина), троксерутина, дополнительного источника витаминов группы В ( $V_1$ ,  $V_2$ , ниацина ( $V_3$ ),  $V_5$ ,  $V_6$ , фолиевой кислоты ( $V_9$ ),  $V_{12}$ ), витаминов С и Е, микроэлементов (цинка, меди, селе-

на), ПНЖК омега-3 (докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот). Состав препарата не имеет аналогов. Троксирутин в составе препарата Визлея способствует стабилизации клеточных мембран, что препятствует разрушению клеток кровеносных сосудов, оказывает ангиопротекторное действие вместе с витамином С. Витамины группы В, С, Е, микроэлементы улучшают регенерацию волокон нервных клеток, нормализуют метаболические процессы в тканях, снижают воздействие вредных факторов, оказывают антиоксидантное действие. Омега-3 кислоты способствуют нормализации обмена веществ в организме, усвояемости и синтезу полезных веществ, предотвращают развитие возрастных дегенеративных изменений сетчатки. Препарат Визлея удобен в использовании, принимается один раз в день. Витаминно-минеральный комплекс Визлея рекомендован в качестве БАД к пище для пациентов с ВМД и сопутствующими заболеваниями, такими как СД, АГ, глаукома, ишемическая нейропатия, пациентам с окклюзиями вен сетчатки, наследственными и генетическими заболеваниями сетчатки, повреждениями зрительного нерва.

Докладчик привела несколько примеров ведения пациентов с ВМД на фоне сопутствующих заболеваний из реальной клинической практики.

*Клинический пример 1.* Пациент с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) IIa, незрелой катарактой на обоих глазах. ВМД: на левом глазу – хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ). Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение ритма сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, инфаркт миокарда год назад, гипертоническая болезнь 2–3-й степени. Постоянно принимает варфарин две таблетки в день, международное нормализованное отношение (МНО) крови – 3,0.

Выбор тактики ведения пациента осложняется наличием повышенных

значений МНО. Поскольку инфаркт миокарда был более шести месяцев назад, проведение антивазопролиферативной терапии, направленной на блокаду фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), – анти-VEGF-терапии возможно. Но из-за высокого уровня МНО сначала необходимо отменить варфарин, перевести на Клексан до достижения показателей МНО менее 1,5. После этого провести три еженедельные загрузочные инъекции анти-VEGF-препарата, далее – по режиму «лечить и увеличивать интервал» (treat-and-extend, T&E). Кроме того, пациенту необходима консультация кардиолога для решения вопроса о дозе препарата. Пациенту также можно порекомендовать БАД к пище Визлея (одна капсула в день).

*Клинический пример 2.* Пациент с незрелой катарактой, ПОУГ Ia на правом глазу. ВМД: активная ХНВ первого типа. Сопутствующая патология: ИБС: порок сердца, биопротезирование аортального клапана три года назад, гипертоническая болезнь 2–3-й степени. Кардиолог по месту жительства рекомендовал принимать препарат с антитромботическим действием Вессел дуэ (сулодексид). После госпитализации для лечения ВМД на фоне приема Вессел дуэ через месяц отмечалось прогрессирование экссудативной ВМД. Тактика лечения пациента прежде всего включала отмену препарата Вессел дуэ, причем без консультации кардиолога, поскольку протезирование аортального клапана в трехлетнем анамнезе не требует назначения антикоагулянтов. Показана срочная анти-VEGF-терапия, а также прием нутрицевтиков – Окувайт форте по одной таблетке в день (позже пациент перешел на прием препарата Визлея). На фоне лечения прогрессирование экссудативной ВМД удалось быстро купировать. После трех ежемесячных инъекций анти-VEGF-препарата наблюдался полный регресс геморрагической отслойки. За четыре года наблюдения суммарно пациент по-

<sup>12</sup> Christen W.G., Glynn R.J., Chew E.Y. et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169. № 4. P. 335–341.



лучил 15 инъекций анти-VEGF-препарата, систематически принимает Окувайт форте и препарат Визлея.

*Клинический пример 3.* Пациентка с незрелой катарактой, ВМД поздней стадии: неактивная ХНВ первого типа на обоих глазах. Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа средней тяжести течения, ИБС, гипертоническая болезнь 2-й степени, дислипидемия, ожирение 3-й степени. Пациентка регулярно наблюдалась в течение года без отрицательной динамики без проведения анти-VEGF-терапии, принимала дополнительно Окувайт форте. На фоне сильного стресса (умер муж) у пациентки произошла декомпенсация уровня АД и гликемии, возникла окклюзия ветви центральной вены сетчатки на левом глазу. Ей была проведена комбинированная терапия – анти-VEGF и отсроченная лазерная коагуляция в зоне ишемии для борьбы с васкуляризацией. Кроме того, пациентке проведено лечение в терапевтическом стационаре с целью компенсации СД и АГ. Спустя полтора года после компенсации наблюдались очередное ухудшение общего состояния (подъем уровня АД, глюкозы), активация ХНВ с геморрагической отслойкой. Пациентке назначили анти-VEGF-терапию (три инъекции) и лечение у эндокринолога и терапевта с целью компенсации СД и нормализации уровня АД. Через полтора года после анти-VEGF-терапии в режиме Т&Е (суммарно восемь инъекций) лечение прекращено. Пациентка принимает комплекс Визлея по одной капсуле в день постоянно,

контролирует уровень АД и глюкозы. Даже переболев коронавирусом, она не получила реактивации ХНВ.

*Клинический пример 4.* Пациентка с почти зрелой катарактой на правом глазу и начальной катарактой – на левом. ВМД; мягкие друзы. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2–3-й степени, нарушения сердечного ритма: постоянная форма фибрилляции предсердий. Три месяца назад пациентке проведена факэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). Зрение восстановилось, однако через год после ФЭК + ИОЛ произошла активация ВМД и ХНВ первого типа. Накануне пациентка перенесла микроинсульт, и ей назначили антиромботический и антикоагулянтный препарат Прадакса 110 мг один раз в день. Пациентка отказалась связать прием препарата с ухудшением состояния. Ей назначили анти-VEGF-терапию (четыре инъекции). После достижения улучшения зрения на правом глазу (ОД – 0,4) пациентка не наблюдалась в течение 11 месяцев. Ей не проводился режим Т&Е. После очередного гипертонического криза и приступа мерцательной аритмии пациентка снова обратилась за медицинской помощью. Выявлена геморрагическая форма ВМД с реактивацией. Кровоизлияние прогрессировало. На фоне анти-VEGR-терапии зафиксированы признаки улучшения, однако кардиолог увеличил дозу Прадаксы до двух таблеток в день, что повлекло за собой дальнейшее увеличение геморрагиче-

ской активности. Проведение анти-VEGR-терапии в данном случае было бесперспективным. Как показывают данные литературы и собственный опыт докладчика, использование антикоагулянтов у пациентов с субретинальными кровоизлияниями при полиповидной хориоидальной васкулопатии – особой форме ВМД повышает риск развития витреальных кровоизлияний на фоне анти-VEGF-инъекций. У таких пациентов нельзя прерывать лечение, как произошло в данном клиническом случае. Несмотря на высокий риск развития кровоизлияний, анти-VEGR-терапия позволяет в ряде случаев купировать такие состояния и предотвращать тяжелые геморрагические осложнения. Таким образом, для рациональной фармакотерапии при ВМД на фоне сопутствующей патологии можно без опасений применять нутрицевтики, антиоксиданты, метаболические, ноотропные препараты, витамины, ангиопротекторы, статины, биопептиды. Сосудорасширяющие, антиагрегационные, фибринолитические препараты, антикоагулянты следует использовать с осторожностью.

В заключение М.М. Архипова отметила, что при выборе метода терапии у пациентов с ВМД необходимо собрать подробный анамнез с учетом сопутствующих патологий для оценки риска реактивации или прогрессирования дистрофических изменений сетчатки. Лечение пациентов с ВМД подразумевает взаимодействие с врачами смежных специальностей: кардиологами, терапевтами, эндокринологами.

### Состояние корнеосклеральной оболочки при разных клинических формах глаукомы

Как отметила профессор кафедры офтальмологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующая диагностическим отделением в Глазном центре «Восток – Прозрение», д.м.н., профессор Лусине Левоновна АРУТЮНЯН, клинические формы

глаукомы можно представить как оптиконейропатию с различными специфичными структурными и функциональными изменениями. При структурных изменениях происходит прогрессивное повреждение ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов. Функциональные изменения характеризуются специфичными дефектами

в полях зрения. Внутриглазное давление (ВГД) является фактором риска развития глаукомы, причем выделяют как ВГД-зависимые, так и ВГД-независимые факторы риска, которые позволяют дифференцировать простую открытоугольную глаукому от глаукомы низкого давления.

В определенных ситуациях у больных заболевание прогрессирует даже на фоне сохранения целевого уровня ВГД. У 12–18% пациентов с глаукомой отмечается прогрес-



## IX Научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты»

сирование на фоне 30%-ного снижения ВГД. По другим данным, у 45% пациентов, у которых было достигнуто снижение среднего уровня ВГД на 25%, в течение шести лет наблюдается прогрессирование глаукомной оптической нейропатии<sup>13, 14</sup>.

По мнению зарубежных коллег, в частности доктора Дэвида Калкинса, председателя Научно-консультативного совета Catalyst For Cure, нейробиология – ведущее научное направление офтальмологии. Именно гибель нервных клеток (нейронов) зрительного нерва, а не повышение ВГД фатальна для больного глаукомой. Поэтому спасение нейронной сети становится сегодня приоритетным направлением у офтальмологов, имеющих дело с глаукомой разной клинической формы и стадии развития.

Гарри А. Куигли, профессор офтальмологии Института медицины им. Дж. Хопкинса, подтверждает, что «ремонт» ганглиев сетчатки – сложнейшая задача. При этом остается неясным, насколько тесно и как связаны ВГД и гибель нейронов. На основании данных, полученных в ходе клинических и экспериментальных исследований, профессор пришел к выводу, что глаукомные изменения в решетчатой пластинке обусловлены:

- ✓ клеточными процессами;
- ✓ ВГД;
- ✓ давлением спинномозговой жидкости;
- ✓ морфологией склеры и решетчатой пластинки;
- ✓ структурной жесткостью решетчатой пластинки<sup>15</sup>.

Ученые, впервые описавшие индекс кривизны решетчатой пластинки у пациентов с ПОУГ, установили, что положение решетки выражено не меняется с развитием глаукомного процесса. Количественная оценка кривизны решетчатой пластинки может облегчить оценку глаукоматозного изменения<sup>16</sup>.

В глазах с более сильным исходным задним изгибом решетчатой пластинки отмечается более выраженное прогрессирование поля зрения. В глазах с ПОУГ с большим задним изгибом решетчатой пластинки аксоны ганглиозных клеток сетчатки могут быть более уязвимы для дальнейшего глаукоматозного повреждения<sup>17</sup>.

Российские ученые измеряли и сравнивали толщину и глубину решетчатой пластинки склеры, ширину субарахноидального пространства зрительного нерва у больных с глаукомой низкого давления и здоровых лиц. Для оценки ширины субарахноидального пространства зрительного нерва использовали снимок поперечного среза зрительного нерва, выполненного в 3 мм за глазным яблоком с помощью магнитно-резонансного томографа. По данным исследования, у больных глаукомой низкого давления глубина решетчатой пластинки при меньшей ее толщине была достоверно больше, чем у здоровых лиц. Это может объяснить возникновение прогиба решетчатой пластинки и развитие глаукомной оптической нейропатии при нормальном уровне ВГД<sup>18</sup>.

Профессор представила результаты собственного исследования глубины решетчатой пластинки, в ходе которого дополнительно оценивали преламинарный слой нервных волокон у пациентов с разной клинической формой глаукомы (псевдоэксфолиативная глаукома, ПОУГ и глаукома низкого давления). Глубина решетчатой пластинки практически не отличалась в норме и у пациентов с простой открытоугольной глаукомой, глубже всех она была у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой. И наоборот – неглубокое залегание отмечалось у пациентов с глаукомой низкого давления. При этом толщина преламинарного слоя нервных волокон в два раза тоньше была при всех клинических формах глаукомы, но более выраженное снижение наблюдалось у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой.

В ходе исследования на примере конкретных клинических случаев продемонстрировано, что по показателям преламинарного слоя нервных волокон в ряде случаев можно проводить дифференциальную диагностику между нормой и началом глаукомного процесса. Таким образом, оценка биометрических параметров решетчатой пластинки может в определенных ситуациях способствовать правильной диагностике начальной стадии глаукомы.

Сегодня интерес вызывают исследования особенностей изменений ганглиозного комплекса сетчатки. Доказано, что воздействие стресса (ВГД, сосудистые изменения)

<sup>13</sup> The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group // *Am. J. Ophthalmol.* 1998. Vol. 126. № 4. P. 498–505.

<sup>14</sup> Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B. Early manifest glaucoma trial: design and baseline data // *Ophthalmology.* 1999. Vol. 106. № 11. P. 2144–2153.

<sup>15</sup> Quigley H.A. Author response: biomechanical responses of lamina cribrosa to intraocular pressure change assessed by optical coherence tomography in glaucoma eyes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017. Vol. 58. № 9. P. 3377.

<sup>16</sup> Kim Y.W., Jeoung J.W., Dai Woo Kim D.W. et al. Clinical assessment of lamina cribrosa curvature in eyes with primary open-angle glaucoma // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 3. P. e0150260.

<sup>17</sup> Ha A., Kim T.J., Girard M.J.A. et al. Baseline lamina cribrosa curvature and subsequent visual field progression rate in primary open-angle glaucoma // *Ophthalmology.* 2018. Vol. 125. № 12. P. 1898–1906.

<sup>18</sup> Волков В.В., Симакова И.Л., Куликов А.Н. и др. Новые морфометрические критерии в изучении патогенеза глаукомы нормального давления // *Вестник офтальмологии.* 2020. Т. 136. № 2. С. 49–55.



уменьшает количество глиальных клеток и повышает содержание глутамата в синаптической щели (контакте между клетками). Повышение концентрации внеклеточного глутамата провоцирует начало апоптоза ганглиозной клетки сетчатки и считается пусковым механизмом для развития нейродегенеративных заболеваний, в частности глаукомной оптической нейропатии.

Разработаны препараты, которые воздействуют на глутаматовую эксайтотоксичность. Препаратом нейропротектор бримонидин (Люксфен) является высокоселективным агонистом альфа-2-адренергических рецепторов. Он снижает не только ВГД, но и активный выброс глутамата.

В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 178 пациентов (54 глаза) с нормотензивной глаукомой сравнивали гипотензивный и нейропротекторный эффекты бримонидина и тимолола. Длительность наблюдения составила два с половиной года. Больных разделили на группы. В одной группе назначали бримонидин 0,2%-ный, в другой – тимолол 0,5%-ный. В ходе исследования оценивали гипотензивный эффект терапии и динамику состояния полей зрения<sup>19</sup>.

Анализ данных показал, что бримонидин и тимолол проявили одинаковый гипотензивный эффект, однако в группе бримонидина заболевание прогрессировало в четыре раза медленнее. По мнению авторов, это может быть связано с ВГД-независимыми эффектами бримонидина, отсутству-

ющими у тимолола. Исследование позволило выявить выраженный нейропротективный эффект бримонидина на протяжении длительного периода.

По данным докладчика, применение бримонидина 0,2%-ного в качестве адъювантной терапии пациента с третьей стадией глаукомы через год после операции позволило достичь положительной динамики по сохранности полей зрения.

Эффективность препарата Люксфен (бримонидин) при ПОУГ обусловлена двойным механизмом снижения ВГД с дополнительным нейропротекторным действием для сохранения функции зрительного нерва.

Профессор Л.Л. Арутюнян привела пример пациента без глаукомы с жалобами на резкое снижение остроты зрения. Ему была проведена оптическая когерентная томография. Снижения толщины слоя нервных волокон не выявлено, но отмечено резкое снижение ганглиозного комплекса сетчатки, симметрично на обоих глазах. Определено наличие оптической нейропатии неглаукомного генеза. Установлены изменения в полях зрения.

Недавно опубликованные работы показали, что дефицит витамина В<sub>12</sub> может приводить к изменению полей зрения, сужению периферических границ поля зрения, причем по глаукомному типу<sup>20</sup>.

Высказывается предположение, что витамин В<sub>12</sub> увеличивает выживаемость нервных клеток и оказывает нейропротекторное действие.

В данном клиническом случае пациенту предложили сдать анализы на дефицитные состояния. Результаты показали дефицит витаминов группы В. Таким образом, целесообразно назначение комплекса витаминов.

В ряде работ показано, что лечение комбинацией витаминов группы В, включая В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, может уменьшить повреждение, поддерживать рост и выживание нейронов<sup>21, 22</sup>.

В популяционном корейском исследовании корреляции между приемом нутриентов с диетой и возможным развитием глаукомы показано, что дефицит витамина В<sub>3</sub> может быть связан с развитием нормотензивной глаукомы<sup>23</sup>.

Витаминно-минеральный комплекс Визлея содержит все вышеперечисленные компоненты: витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, ниацин (В<sub>3</sub>), В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевую кислоту (В<sub>9</sub>) и В<sub>12</sub>), а также троксерутин, витамины С, Е, микроэлементы, ПНЖК омега-3.

Подводя итог, профессор Л.Л. Арутюнян подчеркнула, что современные научные данные свидетельствуют о том, что длительный психоэмоциональный стресс наряду с генетической предрасположенностью являются пусковыми механизмами глаукомы. Природные антиоксиданты – ферменты, витамины, микроэлементы на определенном этапе и в адекватной концентрации способны устранить провоцирующие факторы и предотвратить прогрессирование хронических заболеваний, в частности глаукомную оптическую нейропатию<sup>24</sup>. ●

<sup>19</sup> Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study // Am. J. Ophthalmol. 2011. Vol. 151. № 4. P. 671–681.

<sup>20</sup> Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M., Levin L.A. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B 12-deprivation optic neuropathy // Am. J. Pathol. 2018. Vol. 188. № 1. P. 160–172.

<sup>21</sup> Scalabrino G., Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency // Trends Mol. Med. 2006. Vol. 12. № 6. P. 247–254.

<sup>22</sup> Yu C.-Z., Liu Y.-P., Liu S. et al. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats // Eur. J. Pain. 2014. Vol. 18. № 1. P. 76–85.

<sup>23</sup> Jung K.I., Kim Y.C., Park C.K. Dietary niacin and open-angle glaucoma: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey // Nutrients. 2018. Vol. 10. № 4. P. 387.

<sup>24</sup> Uchida K., Himori N., Hashimoto K. et al. The association between oxidative stress and corneal hysteresis in patients with glaucoma // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. № 1. P. 545.



# О чем следует помнить в борьбе за эффективность

*В настоящее время прогрессирующее снижение остроты зрения вследствие неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации можно остановить с помощью инновационных препаратов. Основной считается антивазопролиферативная терапия, направленная на блокирование активации рецепторов эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и пролиферацию эндотелиальных клеток.*

*В рамках XIII Российского общенационального офтальмологического форума состоялся сателлитный симпозиум, посвященный вопросам безопасности при проведении антивазопролиферативной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. В ходе оживленной дискуссии ведущие российские эксперты обсудили влияние анти-VEGF-терапии на течение заболевания, проанализировали факторы риска развития нежелательных явлений на фоне лечения, данные клинических исследований, рассмотрели примеры из реальной практики ведения пациентов с патологией сетчатки.*

По словам главного офтальмолога Новосибирской области, заведующей офтальмологическим отделением Новосибирской областной больницы, д.м.н. Анжеллы Жановны ФУРСОВОЙ, количество интравитреальных инъекций растет в геометрической прогрессии по мере совершенствования технологий диагностики, мониторинга, подходов к ведению пациентов с патологией глаза. Если в 2010 г. прирост ежегодного количества инъекций в мире составлял около миллиона, то сегодня речь идет о десятках и сотнях миллионов инъекций. В связи с этим медицинское сообщество должно ответить на ряд вопросов, касающихся безопасности препаратов, подавляющих фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Необходимо понимать, как анти-VEGF-терапия влияет на состояние сетчатки, риск развития макуляр-

ной атрофии, системных нежелательных явлений или внутриглазных воспалений.

Атрофия сетчатки представляет собой потерю участков ретинального пигментного эпителия (РПЭ), необходимого для поддержания ее нормального функционирования за счет транспорта питательных элементов и ионов, выработки ростовых факторов и защиты от фотоокисления. При возрастной макулярной дегенерации (ВМД) атрофию сетчатки разделяют на ассоциированную с друзами, хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), анти-VEGF-терапией и коллапсом отслойки РПЭ и после разрыва РПЭ<sup>1,2</sup>.

По результатам международного консенсуса по атрофии вследствие ВМД были предложены система классификации и критерии атрофии. Эксперты выделяют географическую и макулярную атрофию<sup>3</sup>. Под географической понимают

атрофию в результате естественного течения ВМД при наличии признаков атрофии РПЭ и наружных слоев сетчатки в отсутствие ХНВ. Макулярная атрофия – атрофия РПЭ, связанная с ХНВ либо последствиями ее лечения. Классификация макулярной атрофии базируется на данных оптической когерентной томографии (ОКТ) – основного метода диагностики и визуализации данного состояния. Сухая и влажная формы ВМД могут рассматриваться как последовательно или одновременно протекающие процессы на одном и том же глазу.

В исследовании SEVEN-UP сравнивали глаза пациентов с неоваскулярной ВМД (нВМД) с поражением обоих глаз по итогам семи лет наблюдения. Показано, что на фоне анти-VEGF-терапии площадь атрофии сетчатки глаза меньше – 2,8 мм<sup>2</sup>, чем на фоне естественного течения заболевания в отсутствие

<sup>1</sup> Danis R.P., Lavine J.A., Domalpally A. et al. Geographic atrophy in patients with advanced dry age-related macular degeneration: current challenges and future prospects // Clin. Ophthalmol. 2015. Vol. 9. P. 2159–2174.

<sup>2</sup> Файзрахманов З.З. Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике // Российский офтальмологический журнал. 2019. Т. 12. № 2. С. 97–105.

<sup>3</sup> Sadda S.R., Guymer R., Holz F.G. et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3 // Ophthalmology. 2018. Vol. 125. № 4. P. 537–548.





## XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

лечения парного глаза – 5,8 мм<sup>2</sup>. Исследователи сделали вывод, что позднее начало или недостаточная анти-VEGF-терапия нВМД представляют большую угрозу потери зрения, чем макулярная атрофия<sup>4</sup>. Результаты исследования HARBOR продемонстрировали, что меньшая толщина хориоидеи, наличие ретикулярных псевдодруз, увеличенная толщина центральной фовеолярной зоны сетчатки служат ОКТ-предикторами развития макулярной атрофии. При этом были подтверждены факторы риска развития макулярной атрофии, ранее выявленные с помощью флуоресцентной ангиографии (ФАГ) сетчатки и фотографирования глазного дна, такие как исходное наличие ХНВ третьего типа, интратретикулярных кист и макулярной атрофии в парном глазу. Установлено, что исходное наличие субретинальной жидкости ассоциируется со значимо меньшим риском развития макулярной атрофии.

Кроме того, в ходе исследования выявлены новые факторы риска развития макулярной атрофии, определяемые по результатам ОКТ: больший объем центральных друз, исходное наличие ретикулярных псевдодруз, исходное истончение хориоидеи, исходное наличие зарождающейся макулярной атрофии и утолщение центральной фовеолярной зоны<sup>5</sup>.

В сравнительном ретроспективном исследовании MANEX оценивали уровень развития и прогрессирования макулярной атрофии у пациентов с ВМД, получавших анти-VEGF-терапию в режимах «лечить и увеличивать интервал»

(Treat&Extend – T&E) или «по потребности» (pro re nata – PRN) в течение четырех лет. Показаны различия режимов терапии и их влияние на частоту развития макулярной атрофии. Пациенты группы T&E, получавшие антивазопролиферативную терапию, продемонстрировали прибавку остроты зрения по сравнению с пациентами группы PRN, показавшими отрицательный результат (+0,66 и -4,12 буквы по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) соответственно). При этом количество инъекций в группе T&E составило 32, в группе PRN – 17. Скорость прогрессирования атрофии статистически не различалась между группами. Таким образом, наиболее интенсивное лечение имеет лучший результат в аспекте функционального прогноза и не влияет на скорость прогрессирования макулярной атрофии<sup>6</sup>.

В post-hoc-анализе исследования HARBOR оценивали распространенность и прогрессирование макулярной атрофии по данным ОКТ. Пациенты получали препарат ранибизумаб 0,5 и 2,0 мг ежемесячно и в режиме PRN на протяжении 24 месяцев. Показано, что доза препарата, а также режим дозирования не влияют на степень прогрессирования макулярной атрофии<sup>7</sup>. В исследовании RIVAL сравнивали площадь очагов атрофии на фоне терапии ранибизумабом и афлиберцептом. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие статистической разницы в отношении развития очагов атрофии сетчатки между препаратами<sup>8,9</sup>.

Докладчик привела в качестве примера клинический случай пациента. Исходно – географическая атрофия правого глаза (Vis OD=0,02 н.к.). На левом глазу наряду с географической атрофией (Vis OS=0,1 н.к.) появилась ХНВ, после чего было принято решение о применении ингибиторов ангиогенеза. После трех инъекций анти-VEGF-препарата в фиксированном режиме острота зрения увеличилась (на фоне атрофии сетчатки) и достигла 0,3 н.к. Поскольку активность процесса до конца купировать не удалось, врачи и пациент решили продолжать лечение.

Другой пациент с 2012 по 2020 г. получал лечение на левом глазу в режиме T&E – всего 106 инъекций. Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) на фоне терапии – OS=1,0. Лечение на правом глазу подключили в 2018 г. из-за развития ХНВ. Проведено 28 инъекций анти-VEGF-препарата. Показатели МКОЗ достигли OD=1,0. Таким образом, на фоне многочисленных инъекций анти-VEGF-препарата показатели остроты зрения достигли 100%. При этом признаки развития макулярной атрофии отсутствовали. Риск развития системных нежелательных явлений на фоне анти-VEGF-терапии оценил заведующий Центром офтальмологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор Ринат Рустамович ФАЙЗРАХМАНОВ. Он отметил, что, несмотря на широкое применение антивазопролиферативной терапии у пациентов с ВМД, диа-

<sup>4</sup> Bhisitkul R.B., Desai S.J., Boyer D.S. et al. Fellow Eye Comparisons for 7-year outcomes in ranibizumab-treated AMD subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP study) // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. № 6. P. 1269–1277.

<sup>5</sup> Sadda S.V.R., Abdelfattah N.S., Lei J. et al. Spectral-domain OCT analysis of risk factors for macular atrophy development in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127. № 10. P. 1360–1370.

<sup>6</sup> Spooner K. Comparison of macular atrophy in eyes with neovascular age related macular degeneration treated with VEGF inhibitors using a treat-and-extend or a pro re nata regimen: four year results of the manex study. Abstr. Free Paper Session 15: AMD III. EURETINA, 2019.

<sup>7</sup> Gune S., Abdelfattah N.S., Karamat A. et al. Spectral-domain OCT-based prevalence and progression of macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127. № 4. P. 523–532.

<sup>8</sup> Baldo B.A. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety // *Drug. Saf.* 2015. Vol. 38. № 5. P. 455–479.

<sup>9</sup> Gillies M. Key efficacy outcomes and treatment intervals with treat-and-extend (T&E) ranibizumab compared to aflibercept for neovascular age-related macular degeneration (nAMD): the 24-month, randomized, RIVAL study. Abstr. Free Paper Session 15: AMD III. EURETINA, 2019.



## XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

бетическим макулярным отеком и другими состояниями, имеется ряд вопросов по поводу системных нежелательных явлений данной терапии. Наиболее дискуссионные из них:

- способны ли антивазопролиферативные препараты для интравитреального введения вызывать инсульт или инфаркт;
- влияют ли они на уровень системного VEGF;
- попадают ли анти-VEGF-препараты в системный кровоток;
- следует ли ориентироваться на скорость системного клиренса препарата?

Способны ли антивазопролиферативные препараты для интравитреального введения вызывать инсульт или инфаркт?

Ринат Рустамович представил данные ретроспективного когортного исследования, в котором выявлен сопоставимый кумулятивный риск возникновения инсульта, инфаркта миокарда и смерти как у пациентов, не получавших анти-VEGF-терапию, так и у пациентов контрольных групп, получавших такое лечение. Исследователи не нашли доказательств связи между интравитреальными инъекциями анти-VEGF-препаратов и риском возникновения инсульта, инфаркта и смерти у пациентов с ВМД<sup>10</sup>.

Влияют ли анти-VEGF-препараты на уровень системного VEGF?

При оценке уровня циркулирующего системного VEGF крайне важен выбор метода измерения. Дело в том, что для оценки

уровня VEGF используют плазму и сыворотку крови. Плазма крови – жидкость, получаемая из несвернувшейся крови, а сыворотка – жидкая фракция свернувшейся крови. Таким образом, в плазме и сыворотке крови содержание вазопротерогенных факторов разное. Концентрация VEGF в сыворотке приблизительно в 6–20 раз превышает таковую в плазме<sup>11,12</sup>.

Системный VEGF – цитокин, который «хранится» в гранулах тромбоцитов и гранулоцитов. В ряде работ изучали распределение системного VEGF в зависимости от его локализации. Показано, что в плазме здоровых добровольцев VEGF содержится примерно в 1–2%, в тромбоцитах – 34%, гранулоцитах – 58%. Соответственно значение концентрации системного VEGF зависит от источника, в котором она измеряется. Следовательно, при переходе в сыворотку крови концентрация VEGF возрастает<sup>13</sup>.

Попадают ли анти-VEGF-препараты в системный кровоток?

Важно помнить, что после интравитреальных инъекций антивазопротерогенный препарат медленно поступает в системный кровоток, в основном в виде стойкого неактивного комплекса с VEGF.

По данным исследований, лишь 3% от общего количества анти-VEGF-препарата, определяемого в плазме, находится в несвязанном состоянии<sup>14</sup>.

При этом известно, что VEGF действует в пределах тканей, а не через кровоток. Продукция VEGF и его

высвобождение клетками происходят при их активации в соответствующих очагах поражения. Значит, влияние на системный кровоток практически отсутствует. Циркулирующий же VEGF быстро удаляется из системного кровотока<sup>15</sup>.

В исследовании IVAN с участием пациентов с нВМД сравнивали показатели эффективности и безопасности терапии ранибизумабом и бевацизумабом. Несмотря на то что снижение системного VEGF было более выражено в группе бевацизумаба, оба препарата имели сопоставимый профиль безопасности. Частота инфаркта миокарда и инсульта оставалась на сопоставимом уровне при использовании как ранибизумаба, так и бевацизумаба. Корреляции между снижением VEGF в сыворотке и частотой развития артериотромботических событий не установлено<sup>16</sup>.

Ринат Рустамович представил данные, подтверждающие влияние ряда факторов на уровень VEGF. Так, в одном из исследований изучали уровень VEGF в плазме крови пациентов. Согласно результатам, пациенты с пролиферативной ретинопатией имели достоверно повышенный уровень VEGF в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами. После панретинальной лазерной коагуляции уровень VEGF в плазме крови больных пролиферативной ретинопатией значительно снижался. Исследователи предположили, что уровень VEGF

<sup>10</sup> Dalvin L.A., Starr M.R., AbouChehade J.E. et al. Association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with risk of stroke, myocardial infarction, and death in patients with exudative age-related macular degeneration // JAMA Ophthalmol. 2019. Vol. 137. № 5. P. 483–490.

<sup>11</sup> Manau D., Fábregues F., Peñarrubia J. et al. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. № 3. P. 669–675.

<sup>12</sup> Ohta M., Konno H., Tanaka T. et al. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer // Cancer Lett. 2003. Vol. 192. № 2. P. 215–225.

<sup>13</sup> Kusumanto Y.H., Dam W.A., Hospers G.A.P. et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor // Angiogenesis. 2003. Vol. 6. № 4. P. 283–287.

<sup>14</sup> Kaiser P.K., Kodjikian L., Korobelnik J.-F. et al. Systemic pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of intravitreal aflibercept injection in patients with retinal diseases // BMJ Open. Ophthalmol. 2019. Vol. 4. № 1. P. e000185.

<sup>15</sup> Gabhann F.M., Popel A.S. Systems biology of vascular endothelial growth factors // Microcirculation. 2008. Vol. 15. № 8. P. 715–738.

<sup>16</sup> IVAN Study Investigators; Chakravarthy U., Harding S.P., Rogers C.A. et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 7. P. 1399–1411.



## XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

в плазме можно использовать как прогностический маркер эффективности терапии<sup>17</sup>.

Повышение уровня артериального давления (АД) – наиболее чувствительный индикатор системного действия ингибиторов VEGF. Как показали результаты исследования VIEW, антивазопролиферативная терапия не влияет на системный кровяной в виде повышения систолического и диастолического АД. На протяжении исследования изменение средних и медианных показателей АД не имело значимой динамики в группах афлиберцепта и ранибизумаба<sup>18</sup>.

Очевидно, что при планировании анти-VEGF-терапии необходимо учитывать риск развития нежелательных побочных эффектов. В проведенном независимом ретроспективном когортном исследовании (87 844 пациента) базы данных пациентов, получавших интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратами по поводу ВМД, диабетического макулярно-го отека и окклюзии вен сетчатки в 2007–2018 гг., сравнили влияние ранибизумаба и афлиберцепта на риск развития цереброваскулярных заболеваний, обширного кровотечения, инфаркта миокарда. Разницы между назначаемыми антиангиогенными препаратами в отношении риска возникновения системных нежелательных явлений в течение 180 дней от начала терапии не выявлено. Результаты исследования продемонстрировали, что риск возникновения системного нежелательного явления сопоставим при назначении различных анти-VEGF-препаратов (имеют различные показатели системного клиренса) в клинической практике<sup>19</sup>.

Далее А.Ж. Фурсова перешла к теме внутриглазного воспаления и иммуногенности. Она подчеркнула, что большинство случаев развития внутриглазного воспаления и эндофтальмита в России, Европе и Соединенных Штатах Америки ранее ассоциировались только с препаратом бевацизумаб. Согласно данным рандомизированных клинических исследований, при использовании анти-VEGF-препаратов афлиберцепта и ранибизумаба внутриглазное воспаление и эндофтальмит – редкие нежелательные явления, наблюдаемые менее чем в 1% случаев<sup>20</sup>.

Внутриглазное воспаление – признак воспалительной реакции внутренних структур глаза, в частности сосудистой оболочки. Оно сопровождается не только покраснением глаза, «мушками», повышенной чувствительностью к свету, болью, но и снижением остроты зрения, часто постепенным и безболезненным. Пациенты с такой патологией обращаются за медицинской помощью не сразу, что принципиально меняет результаты лечения. При этом спектр воспалительных внутриглазных состояний достаточно широк – от вялотекущих иридоциклитов, иритов, передних увеитов до тяжелого эндофтальмита, хориоретинита, заднего увеита и панувеита.

Эндофтальмит – серьезная форма внутриглазного воспаления, при которой воспаляются внутренние оболочки/структуры глазного яблока, и всегда требует экстренного вмешательства.

Эндофтальмит подразделяют на инфекционный и неинфекционный. Схема лечения заболевания

зависит от этиологии. При неинфекционном (стерильном) эндофтальмите обычно назначается терапия глюкокортикостероидами и проводится наблюдение за состоянием пациента. Инфекционный процесс может быть вирусным и грибковым. При эндофтальмите, вызванном бактериальными агентами, применяют антибиотики. В отсутствие лечения инфекционный эндофтальмит часто заканчивается потерей функции зрения или даже глаза.

Внутриглазное воспаление может развиваться отдельно от эндофтальмита, хотя часто эти два заболевания трудно дифференцировать.

На сегодняшний день разработаны подходы к классификации внутриглазных воспалительных процессов. Так, в соответствии с классификацией внутриглазного воспаления/увеита в зависимости от локализации, увеит подразделяют на передний, промежуточный, задний и генерализованный (панувеит). Тип увеита также определяют на основании клеточного состава, который меняется и определяет степень тяжести внутриглазного воспаления на основании определенных критериев – количества клеток в передней камере, степени помутнения передней камеры и помутнения в стекловидном теле – от их отсутствия до выраженных изменений<sup>21</sup>.

По данным U. Schmidt-Erfurth и соавт., на фоне терапии ранибизумабом 0,5 мг и афлиберцептом 2 мг частота развития внутриглазного воспаления составила 0,41 и 0,28% соответственно. В свою очередь эндофтальмит наблюдал-

<sup>17</sup> Lip P.L., Belgore F., Blann A.D. et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. Vol. 41. № 8. P. 2115–2119.

<sup>18</sup> Steinle N.C., Du W., Gibson A., Saroj N. Outcomes by baseline choroidal neovascularization features in age-related macular degeneration: a post hoc analysis of the VIEW studies // Ophthalmol. Retina. 2020.

<sup>19</sup> Maloney M.H., Payne S.R., Herrin J. et al. Risk of systemic adverse events after intravitreal bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept in routine clinical practice // Ophthalmology. 2020.

<sup>20</sup> Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.-F. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 1. P. 193–201.

<sup>21</sup> Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop // Am. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 140. № 3. P. 509–516.



## XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

ся у 0,8% пациентов, получавших ранибизумаб, и 0,7% больных, применявших афлиберцепт в режиме ежемесячного введения. Частота внутриглазного воспаления и эндофтальмита была низкой во всех исследуемых группах на протяжении 96 недель исследований VIEW 1 и 2<sup>20</sup>.

В настоящее время также опубликованы данные о безопасности анти-VEGF-препарата бролуцизумаб. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) отметили новые виды осложнений антиангиогенной терапии, в частности бролуцизумаба, такие как ретинальный васкулит и окклюзия сосудов сетчатки. Причем ретинальный васкулит, воспаленные сосудов сетчатки может быть самостоятельным диагнозом или частью локального/системного воспалительного процесса. Окклюзия сосудов сетчатки представляет собой нарушение сосудистого кровотока в сетчатке вследствие окклюзии приносящих и/или выносящих сосудов, в том числе из-за васкулита, что может приводить к стремительной потере зрения. Кроме того, выделяют окклюзию артерии сетчатки, когда нарушается нормальный артериальный кровоток. В результате васкулита артериальной стенки развивается окклюзирующий ретинальный васкулит – васкулит сосудов сетчатки, сопровождающийся окклюзией, нарушением кровотока и соответственно выраженными функциональными нарушениями – снижением зрения. Термин «окклюзирующий ретинальный васкулит» отсутствует в словаре кодирования медицинских терминов, поэтому в ходе диагностики обычно используют другие термины – «ретинальный васкулит» и «окклюзия сосудов сетчатки».

Докладчик отметила, что в исследованиях HAWK&HARRIER у пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг, зафиксировано значительно большее количество случаев внутриглазного воспаления, включая эндофтальмит, чем в группах афлиберцепта<sup>22</sup>. Таким образом, риск развития внутриглазного воспаления при использовании бролуцизумаба выше, чем на фоне применения афлиберцепта. Эксперты пришли к выводу, что ретинальный васкулит и окклюзия сосудов сетчатки, которые могут приводить к потере зрения, – новый сигнал о безопасности для бролуцизумаба. Исходя из этого, в июне 2020 г. FDA одобрило внесение изменений в инструкцию бролуцизумаба, касающихся безопасности.

В продолжение темы профессор Р.Р. Файзрахманов отметил, что соответствующие нежелательные явления воспалительного характера (ретинальные васкулиты) зарегистрированы при использовании бролуцизумаба в том числе после его внедрения в клиническую практику. Уже накопилось внушительное количество публикаций с подробным описанием клинических случаев, а также имеются опубликованные данные ASRS (Американское общество ретинологов), эксперты которого весной 2020 г. проанализировали группу пациентов с соответствующим нежелательным явлением для выявления общих закономерностей его развития. В анализ ASRS были включены 26 глаз (25 пациентов) с ретинальным васкулитом вследствие интравитреальных инъекций бролуцизумаба. При этом в отличие от исследований HAWK&HARRIER, в которых васкулиты развивались у пациентов, ранее не получавших анти-VEGF-терапию, в реальной практике бролуцизумаб использовался в основном в качестве второй линии терапии. Все вклю-

ченные в данный анализ пациенты с нВМД до начала терапии бролуцизумабом длительное время находились на терапии другими анти-VEGF-препаратами (в среднем 39 инъекций до начала терапии бролуцизумабом). По данным анализа, после начала терапии бролуцизумабом в результате развития ретинального васкулита 12 глаз (46%) потеряли более трех строк, а девять глаз (35%) – более шести строк остроты зрения<sup>23</sup>.

Если на момент начала терапии острота зрения составляла 64,5 буквы по таблице ETDRS, то после развития нежелательных побочных явлений в виде окклюзирующего васкулита снизилась до 41 буквы. Средняя наихудшая острота зрения составила 20 букв. У пациентов с окклюзирующим васкулитом противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами не привела к полному восстановлению функциональных параметров сетчатки. Интересно, что нежелательные реакции развивались не сразу после инъекции, а в среднем через 25,5 дня. При этом в анамнезе отсутствовали признаки воспаления на фоне продолжительной предшествовавшей терапии.

Нежелательные явления развивались в некоторых случаях не только после первой инъекции (44%), но и после второй (44%) и даже третьей (12%). В рамках данного анализа дополнительно изучали подгруппу пациентов с более длительным наблюдением после развития нежелательного явления. Общая тенденция по выраженности и необратимости изменения остроты зрения после развития васкулита сохранялась. Необратимость снижения остроты зрения, вероятно, можно связать с выраженным повреждением сетчатки на фоне данного патологического процесса, который в ряде случаев мог сопровождать-

<sup>22</sup> Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2020. Vol. 127. № 1. P. 72–84.

<sup>23</sup> Witkin A.J., Hahn P., Murray T.G. et al. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brodalumab // J. Vitreoretin. Dis. 2020. Vol. 4. № 4. P. 269–279.



## XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

ся окклюзирующими изменениями артерий и вен.

На конкретных клинических случаях докладчик проиллюстрировал, какие изменения сетчатки происходят у пациентов на фоне терапии бролуцизумабом.

Пациентка, 88 лет, получала антивазопролиферативную терапию правого глаза с 2014 г., левого глаза – с 2017 г.: 26 инъекций на правый глаз, 21 – на левый. Острота зрения в обоих глазах была удовлетворительной. Воспалительные нежелательные явления в анамнезе или признаки воспаления отсутствовали. Пациентку перевели на терапию бролуцизумабом. Выполнено по одной инъекции в оба глаза. Через четыре недели после инъекции развились нежелательные побочные эффекты в виде переднего увеита на правом и левом глазу, а также отмечалось снижение зрения. Была назначена терапия преднизолоном в виде 1%-ных капель. Спустя две недели на правом глазу сохранялись снижение остроты зрения, утолщение стенки верхних височных сосудов сетчатки. В левом глазу также сохранялись снижение остроты зрения, светобоязнь, сероватые отложения в стенках артерий и их утолщение, артериовенозные окклюзии, васкулит, ликедж красителя по данным ФАГ. Еще через две недели было принято решение об интравитреальном введении импланта дексаметазона на левом глазу. После его введения отмечались положительная динамика в отношении воспалительных процессов, уменьшение ликеджа. Вместе с тем окклюзия височной артерии сохранялась, острота зрения оставалась сниженной. Анализ клинических данных позволяет предположить наличие у пациентки артериовенозного окклюзирующего васкулита (реакция гиперчувствитель-

ности четвертого (замедленного) типа) в ответ на инъекции бролуцизумаба<sup>24</sup>.

Еще один клинический случай, представленный докладчиком, также продемонстрировал нежелательную реакцию на препарат бролуцизумаб, но после второй инъекции. Пациентке с нВМД проводили длительную антивазопролиферативную терапию (не бролуцизумабом). Воспалительные нежелательные явления в анамнезе или признаки воспаления отсутствовали. Пациентке были сделаны две инъекции бролуцизумаба в левый глаз без значимых изменений состояния. После третьей инъекции бролуцизумаба произошло снижение остроты зрения до «счета пальцев» с расстояния одного метра, выявлены клеточная реакция в стекловидном теле 1+, кровоизлияния в виде языков пламени и белые очаги на сетчатке – признаки васкулита и окклюзии артерий и вен сетчатки.

Пациентке назначили преднизолон в 1%-ных каплях. Спустя неделю функциональные параметры оставались без изменений. По данным ФАГ, периваскулярная гиперфлюоресценция, задержка заполнения артерий красителем вследствие окклюзий, очаги инфаркта сетчатки. По мнению исследователей, реакция гиперчувствительности четвертого типа, развившаяся на фоне инъекций бролуцизумаба, могла привести к внутрисосудистому воспалению (васкулиту). Таким образом, не всегда можно гарантировать переносимость бролуцизумаба, даже если нежелательные явления отсутствовали после первых интравитреальных инъекций.

В свою очередь А.Ж. Фурсова представила результаты ретроспективного анализа 15 глаз (12 пациентов) с развитием ретинального васкулита и внутриглазного воспаления

после инъекций бролуцизумаба в течение первых трех месяцев с момента его доступности в клинической практике<sup>25</sup>.

До терапии бролуцизумабом средняя острота зрения у пациентов составляла 20/53 по Снеллену. Количество инъекций анти-VEGF-препаратов – от 2 до 80.

После начала терапии бролуцизумабом во всех пораженных глазах отмечались признаки внутриглазного воспаления в виде различных сочетаний: очагового или протяженного утолщения сосудов, нарушения целостности мелких и крупных артерий сетчатки, склеротических изменений артерий, очагов сосудистой неперфузии, ватообразных очагов, изменений калибра вен с наличием расширенных и склеротических сегментов перивенулярных кровоизлияний и очагов флебита. Это было подтверждено данными ФАГ: задержка наполнения артерий красителем, ретинальная сосудистая неперфузия, протечка красителя из пораженных сосудов и вокруг диска зрительного нерва.

Признаки ретинального васкулита и внутриглазного воспаления наблюдались в среднем через 30,3 дня после инъекций бролуцизумаба.

Далее А.Ж. Фурсова представила клинический случай из данного ретроспективного анализа. Пациентка, 74 года. Перед назначением бролуцизумаба острота зрения высокая (0,5), в анамнезе 18 инъекций анти-VEGF-препаратов (не бролуцизумаб). Через три недели после инъекции бролуцизумаба острота зрения снизилась до 0,1, появились жалобы на плавающие «мушки», дискомфорт в глазах. Зафиксированы уменьшение четкости фотографии, признаки увеита. Назначены преднизолон и противовоспалительная терапия в виде

<sup>24</sup> Haug S.J., Hien D.L., Gunay Uludag G. et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolocizumab administration // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2020. Vol. 18. ID 100680.

<sup>25</sup> Bauml C.R., Spaide R.F., Vajzovic L. et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab // Ophthalmology. 2020. Vol. 127. № 10. P. 1345–1359.



## XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

глазных капель. Однако через пять дней после манифестации внутриглазного воспаления резко ухудшились показатели максимальной корригированной остроты зрения до «движения руки». Выявлены множественные ватобразные очаги по границе диска зрительного нерва, белесоватость сетчатки в области фовеа, васкулит. Назначена более агрессивная терапия: преднизолон перорально, триамцинолон и дифлупреднат в виде глазных капель<sup>25</sup>.

Спустя еще пять дней, по данным ФАГ, зарегистрировано дальнейшее прогрессирование процесса – большое количество ватобразных очагов, ретиальная окклюзия. Таким образом, через восемь недель после единственной инъекции бролуцизумаба острота зрения оставалась критически низкой – «счет пальцев» у лица. Пациентке выполнена витрэктомия с диагностической биопсией. Образец стекловидного тела был чистым и отрицательным в отношении бактериальных и грибковых культур. Вирусная полимеразная цепная реакция и окраска по Граму патологии не выявили. Можно предположить, что реакция гиперчувствительности четвертого типа после интравитреального введения бролуцизумаба приводила к воспалительной реакции внутри сосудов (например, накоплению иммунных комплексов) вдоль стенки сосуда, где плазма контактирует с чужеродным белком (бролуцизумаб) с последующей окклюзией сосудов<sup>26</sup>.

Докладчик озвучила выводы экспертов ASRS относительно анализа данных рандомизированных исследований HAWK&HARRIER, а также данных клинической практики: у 30,4 и 21,7% пациентов в группе бролуцизумаба, у которых развилось внутриглазное воспаление с окклюзирующим

ретиальным васкулитом, наблюдалось снижение остроты зрения более чем на 15 и 30 букв соответственно<sup>27</sup>.

Оценка распространенности внутриглазного воспаления с сопутствующим ретиальным васкулитом и сосудистой окклюзией на фоне терапии бролуцизумабом и афлиберцептом показала, что в 23 случаях среди 1088 пациентов, получавших бролуцизумаб, развились нежелательные явления, тогда как в группе афлиберцепта зафиксирован только один случай возможного внутриглазного воспаления среди 729 пациентов.

Итак, отсутствие воспалительных неблагоприятных явлений после первых инъекций бролуцизумаба не гарантирует их отсутствие в дальнейшем. В течение первых шести месяцев проведения интравитреальных инъекций бролуцизумабом манифестировало 74% случаев воспалительных неблагоприятных явлений.

С учетом этих данных была опубликована инструкция для врачей, касающаяся пациентов с внутриглазным воспалением, развившимся на фоне применения бролуцизумаба. Кроме того, опубликованы общие инструкции о необходимости исключать признаки воспаления перед проведением инъекции. Если определяется активное воспаление, категорически противопоказано введение ингибиторов ангиогенеза. Использование анти-VEGF-препаратов противопоказано при наличии интра- или периокулярной инфекции, активного внутриглазного воспаления и повышенной чувствительности к препарату.

Р.Р. Файзрахманов еще раз подчеркнул, что в 2020 г. FDA одобрило внесение изменений о новом сигнале о безопасности в инструкцию бролуцизумаба в США в раздел «Предупреждения и меры пре-

досторожности». В инструкции указано, что ретиальный васкулит и окклюзия сосудов сетчатки, как правило, определяются в присутствии внутриглазного воспаления и зарегистрированы при использовании бролуцизумаба. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости сообщать о любых изменениях зрения после интравитреальной инъекции без промедления.

В инструкции других стран также внесена информация о новых сигналах безопасности и повышении титра антител на фоне применения бролуцизумаба. В частности, в Республике Беларусь в инструкцию внесено изменение, касающееся иммуногенности. Так, у пациентов, которым проводилась терапия данным препаратом, существует потенциал иммунного отклика. После использования бролуцизумаба в течение 88 недель лечения повышение уровня антител к бролуцизумабу выявлено у 23–25% пациентов. Среди пациентов с повышением уровня антител наблюдалось увеличение частоты внутриглазного воспаления.

На сегодняшний день опубликовано много работ, посвященных проблеме развития нежелательных явлений воспалительной природы, в частности ретиальных васкулитов, на фоне анти-VEGF-терапии. Ученые всего мира активно изучают основные механизмы, которые способны запускать подобные реакции со стороны организма.

«Последние данные свидетельствуют, что разные участки биологических препаратов способны потенцировать развитие иммунного ответа различной степени выраженности», – резюмировала А.Ж. Фурсова.

Все анти-VEGF-препараты, которые сейчас используются, имеют

<sup>26</sup> Jain A., Chea S., Matsumiya W. et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolocizumab administrations // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2020. Vol. 18. ID 100687.

<sup>27</sup> ASRS member communication; June 2020. 2. Safety Review Committee (SRC) Report. <http://www.euretinia.org/wp-content/uploads/2020/06/SRC-Report.pdf>.



## XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

биологическое происхождение. В целом в медицине использование препаратов – так называемых биологиков (biologics) получило достаточно широкое распространение (при онкологических заболеваниях, псориазе и т.д.). Одним из их недостатков является потенциал к формированию иммунного ответа вследствие их применения. Вырабатываемые в ходе такого иммунного ответа антитела теоретически могут влиять на соответствующий препарат, нейтрализуя его молекулы и изменяя клиренс, или приводить к развитию реакций гиперчувствительности.

Ранее офтальмологи также активно обсуждали возможность развития иммунного ответа и образование антител в ответ на используемые в офтальмологии препараты (бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт). Появление препарата бролуцизумаб дало новый виток этим обсуждениям. Создание моноклональных антител для медицинского применения прошло длительный эволюционный путь. И сегодня в арсенале практикующего врача имеется широкий спектр биологических препаратов.

Химерные антитела (АТ) представляют собой антитела от видов, которые не относятся к человеку и белковые последовательности которых были заменены на человеческие в ходе процедуры гуманизации. Гуманизация – это процесс оптимизации варибельной части антител с целью снижения величины иммунного ответа организма при их применении.

У гуманизированных АТ, как и у химерных, гетерологические сегменты заменяются с помощью методов генной инженерии на гомологичные фрагменты антител

человека (но в отличие от химерных несут меньше участков нечеловеческого белка).

Ранибизумаб – фрагмент гуманизированного антитела (экспрессируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*).

Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное АТ.

Человеческие АТ: преимущество человеческих моноклональных АТ перед мышинными заключается в том, что существует низкая вероятность формирования АТ к ним у реципиента, однако антиидиотипические и, возможно, антиаллотипические антитела могут продуцироваться.

Фьюжн-белки (гибридные белки) получают объединением двух или более генов, изначально кодирующих отдельные белки. Трансляция гибридного гена приводит к синтезу белка, который может сочетать некоторые функциональные свойства обоих исходных белков. Например, афлиберцепт является гибридным белком, который состоит из Fc-фрагмента и фрагментов естественных рецепторов VEGF. Гибридные белки могут обладать низкой иммуногенностью вследствие того, что имеют белковые последовательности, обладающие низким потенциалом к запуску иммунного ответа (видоспецифичный (человеческий) Fc-фрагмент с постоянными последовательностями, фрагменты человеческих рецепторов VEGF). При этом в варибельных областях других биологиков (biologics) могут находиться антигенные последовательности, которые способны запускать иммунный ответ и характеризоваться образованием АТ к препарату<sup>28, 29</sup>. Явление образования антител к препарату (ADA) зафиксировано в исследо-

ваниях HAWK&HARRIER для бролуцизумаба<sup>30</sup>.

Уровень АТ к препарату увеличивается после введения бролуцизумаба. Интересно, что АТ к бролуцизумабу определялись в образцах сыворотки крови примерно у половины пациентов, ранее не получавших лечения. После введения первой инъекции бролуцизумаба уровень АТ повышался. При этом частота определения АТ к афлиберцепту до инициации терапии составляла всего 1–3%. После терапии афлиберцептом в течение 24–100 недель уровень АТ не повышался<sup>31</sup>.

Экспертами ЕМА озвучена гипотеза о том, что наличие иммунного ответа у пациентов, получавших бролуцизумаб, определяло большее количество случаев внутриглазного воспаления.

Подводя итог, А.Ж. Фурсова подчеркнула, что позднее начало или недостаточная анти-VEGF-терапия ВМД является большей угрозой потери зрения, чем макулярная атрофия.

Р.Р. Файзрахманов констатировал, что на данный момент нет убедительных доказательств связи антивазопролиферативной терапии с повышением риска развития инсульта, инфаркта или смерти у пациентов с ВМД. Кроме того, такие состояния, как внутриглазное воспаление или эндофтальмит, – редкие нежелательные явления для препаратов афлиберцепт и ранибизумаб.

Докладчики также акцентировали внимание аудитории на сохранении бдительности в отношении новых сигналов безопасности, которые могут возникать при разработке биологических препаратов. Необходимо помнить, что основная и финальная цель терапии – повышение качества жизни каждого больного. ●

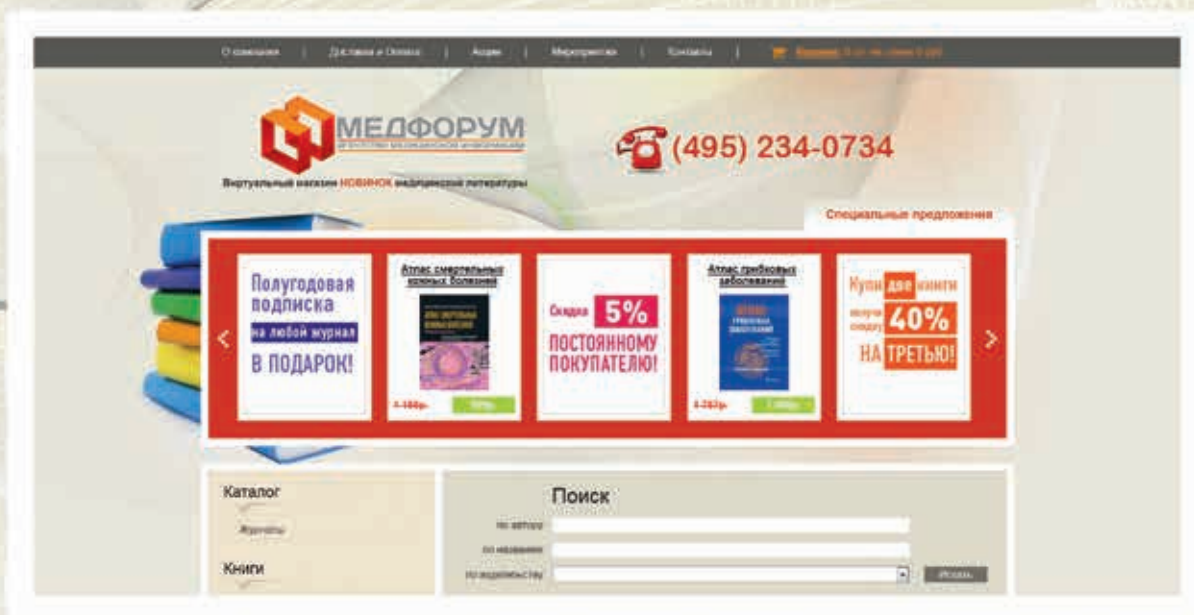
<sup>28</sup> Jullien D., Prinz J.C., Nestle F.O. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes // J. Invest. Dermatol. 2015. Vol. 135. № 1. P. 31–38.

<sup>29</sup> biomolecula.ru/articles/biotekhnologija-antitel.

<sup>30</sup> FDA drug approval package: BEOVU (brolicizumab-dbII); Clinical pharmacology review(s) // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2019/761125Orig1s000ClinPharmR.pdf.

<sup>31</sup> Beovu – European public assessment report // www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report\_en.pdf.

# Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

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

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

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]**



**Журнал для организаторов здравоохранения**

Интернет-магазин медицинской книги  
**[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)**

# 60:40

## ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



**Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»<sup>1</sup>**

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**<sup>1,2</sup>
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**<sup>2</sup>

**Литература:** 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

**ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата:** Эйлеа®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Aflibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении  $\geq 30$  мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Часто:** разрыв пигментного эпителия сетчатки\*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока.\*Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,  
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2  
Тел.: +7 (495) 234 20 00  
www.bayer.ru  
PP-EYL-RU-0060-1

**ЭЙЛЕА®**  
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)