

УДК 617.721.6 – 002 – 073

Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Гузун О.В., Ковтун А.В.*

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАДНИМ УВЕИТОМ (ОЧАГОВЫМ И ДИССЕМНИРОВАННЫМ ХОРИОРЕТИНИТОМ)

ГУ: «Институт глазных болезней и тканевой терапией. В.П.Филатова НАМН Украины»,
Одесса, Французский бульвар 49/51
Одесский Национальный медицинский университет, Одесса 65082, Валеховский переулок, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель – определить роль влияния курсового применения эндоназального электрофореза и инстилляций Вис Глик Нео на структурное и функциональное состояние зрительного анализатора у пациентов с очаговым и диссеминированным хориоретинитом.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 35 пациентов (35 глаз) в возрасте $34,5 \pm 12,4$ года, которым в течение 10 дней проводился эндоназальный электрофорез Vis Glick Neo. В контрольную группу вошли 17 пациентов (17 глаз) с хориоретинитом, получавших только традиционную терапию без использования электрофореза.

Результаты

Противовоспалительное медикаментозное лечение в сочетании с эндоназальным электрофорезом Vis Glick Neo улучшило функциональное состояние зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки у пациентов с задним увеитом, осложненным отеком желтого пятна. Повышение остроты зрения в $2,8 \pm 0,3$ раза наблюдалось у пациентов с очаговым и диссеминированным хориоретинитом, сопровождающимся отеком макулы.

Заключение

Противовоспалительное медикаментозное лечение в сочетании с эндоназальным электрофорезом Vis Glick Neo улучшило функциональное состояние зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки у пациентов с задним увеитом, осложненным отеком макулы.

Ключевые слова: ОКТ, хориоретинит, Vis Glick Neo, макулярный отек

Konovalova N.V., Xramenko N.I., Guzun O.V., Kovtun O.V.

POSTERİOR UVEİTLİ XƏSTƏLƏRİN REABİLİTASIYASI (FOKAL VƏ YAYILMIŞ XORIÖRETİNİT)

XÜLASƏ

Məqsəd – makula ödemi ilə çətinləşmiş fokuslu və yayılmış xorioretiniti olan xəstələrdə Vis Glick Neo elektroforezinin kurs istifadəsinin vizual analizatorun funksional vəziyyətinə təsirinin rolunu müəyyən etməkdir.

Material və metodlar

Tədqiqatda 10 gün ərzində Vis Glick Neo endonazal elektroforezi alan $34,5 \pm 12,4$ yaşlı 35 xəstə (35 göz) iştirak etmişdir. Nəzarət qrupuna elektroforezdən istifadə etmədən yalnız ənənəvi müalicə alan xorioretinitli 17 xəstə (17 göz) daxil idi. Görmə kəskinliyi, tor qişanın vəziyyəti makula ödemi ilə çətinləşmiş fokuslu və yayılmış xorioretinitli xəstələrin optik koherens tomoqrafiyasının məlumatlarına əsasən öyrənilmişdir.

Nəticələr

Endonazal elektroforez Vis Glick Neo ilə birlikdə iltihabəleyhinə dərman müalicəsi makula ödemi ilə mürəkkəbləşmiş posterior uveiti olan xəstələrdə optik sinirin və retinanın daxili təbəqələrinin funksional vəziyyətini yaxşılaşdırdı. Makula ödemi ilə müşayiət olunan fokuslu və yayılmış xorioretiniti olan xəstələrdə görmə kəskinliyinin $2,8 \pm 0,3$ dəfə artması baş verdi.

Yekun

Vis Glick Neo retinal qanqlion hüceyrələrinə münasibətdə neyromodulyator və neyroprotektiv xüsusiyyətlərə malikdir və onların morfofunksional pozğunluqlarını azaltmağa qadirdir. Əldə edilən məlumatlara əsasən, Vis Glick Neo, müxtəlif komponent tərkibinə və komponentlərinin müxtəlif terapevtik təsirlərinə görə gözün ön seqmentinin xəstəliklərində, posterior qütbün iltihabi və neyrodegenerativ xəstəliklərində istifadə üçün öz yerini tapa bilər.

Açar sözlər: *OCT, xorioretinit, Vis Glick Neo, macula ödemi*

Konovalova N.V., Khramenko N.I., Quzun O.V., Kovtun A.V.

REHABILITATION OF PATIENTS WITH POSTERIOR UVEITIS (FOCAL AND DISSEMINATED CHORIORETINITIS)**SUMMARY**

Purpose – to determine the role of the influence of the course use of Vis Glick Neo electrophoresis on the functional state of the visual analyser in patients with chorioretinitis complicated by macular edema.

Material and methods

The study involved 35 patients (35 eyes) aged 34.5 ± 12.4 years, who for 10 days received endonasal electrophoresis Vis Glick Neo. The control group included 17 patients (17 eyes) with chorioretinitis who received only traditional therapy without the use of electrophoresis.

Results

Anti-inflammatory drug treatment combined with endonasal electrophoresis Vis Glick Neo has improved the functional state of the optic nerve and the inner layers of the retina in patients with posterior uveitis complicated by macular edema. Increased visual acuity by 2.8 ± 0.3 times occurred in patients with focal and disseminated chorioretinitis accompanied by macular edema.

Conclusion

Anti-inflammatory drug treatment combined with endonasal electrophoresis Vis Glick Neo improved the functional state of the optic nerve and internal retinal layers in patients with posterior uveitis complicated by macular edema.

Key words: *OCT, Chorioretinitis, Vis Glick Neo, macular edema*

Воспалительные заболевания глаз являются причиной слабовидения, что ставит изучение этой проблемы в ряд важнейших задач клинической офтальмологии. Проводя лечение больного, мы стремимся не только повысить зрительные функции больного, но и добиться стойкой ремиссии заболевания с максимальным сохранением высокого зрения. Причинами увеитов в большинстве случаев являются эндогенные факторы – следствие различных инфекционных и соматических заболеваний [1-3]. В настоящее время известно почти 150 различных соматических заболеваний,

которые могут рассматриваться как возможные причины увеитов [4]. Увеиты развиваются в любом возрасте, но чаще поражают людей молодых и трудоспособных, встречаются во всем мире, частота диагностики составляет 15-38 человек на 100 тыс. Населения [5, 6]. В США средняя распространенность инфекционных переднего, среднего, заднего увеита, панувеита и склерита составляет 27,7; 0,17; 23,4; 4,4 и 4,6 случаев на 100000 населения соответственно [7].

В связи с широкой распространенностью, хроническим рецидивирующим течением, развитием осложнений, терапия хориоретинитов является актуальной задачей практической офтальмологии.

Воспаление увеального тракта возникает в результате воздействия эндогенных и экзогенных провоцирующих факторов, которые попадают в сосудистую оболочку глаза гематогенным путем из любого инфекционного очага в организме. Из антигенов наиболее значимыми считаются липополисахариды, компоненты бактериальной стенки, экзотоксины и продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Особую роль в развитии и исходе воспаления играют такие осложнения, как вторичная глаукома и отек макулы. Состояние придаточных пазух носа, особенности развития в них воспалительного процесса играют важную роль в развитии осложнений при задних увеитах [8-10].

Гематоретинальный барьер необходим для оптимального функционирования сетчатки. Изучение особенностей кровоснабжения глаза проливает свет на состояние и тонические свойства сосудов, особенности питания тканей глаза. Изучение иммунологических механизмов патогенеза различных форм увеита, связаны с появлением новых возможностей для анализа клеточных и молекулярных механизмов иммуногенеза, представляют интерес в плане уточнения иммунологических аспектов патогенеза хориоретинита, как очагового, так и диссеминированного [11].

Активированные лимфоциты и лейкоциты способны проникать через гематоретинальный барьер и приводить к развитию внутриглазного воспаления [12].

Повреждение составляющих стенки капилляра в сочетании с нарушением ауторегуляции приводит к прорыву внутреннего гематоретинального барьера и отеку сетчатки. В общем, гемодинамические нарушения в сетчатке аналогичны таковым в почках на ранних стадиях сахарного диабета, таким как повышенный кровоток и повышенная клубочковая проницаемость, вследствие которых появляется альбуминурия.

Длительное существование отека сетчатки способствует повреждению капилляров, поддержанию высокого уровня ретинальной ишемии, что приводит к дальнейшей выработке VEGF и воспалительных цитокинов. VEGF активно участвует в поддержании сосудистого гомеостаза и выживаемости эндотелия, индуцируя продукцию оксида азота (NO) и простаглицлина. VEGF обладает аффинностью к эндогенному гепарину, подавляет апоптоз эндотелия и оказывает антикоагулянтное действие [13].

В патогенезе увеитов большую роль играют изменения проницаемости гематоофтальмического барьера (ГОБ) в условиях нарушения функционирования систем, определяющих иммунологический гомеостаз, антигены и патологические иммунные комплексы поступают в глаз, где они взаимодействуют со специфическими и неспецифическими компонентами иммунной защиты. Происходит усиление системных аутоиммунных реакций. Нарушение гематоретинального барьера способствует развитию различной патологии и дисфункции сетчатки, в частности к формированию кистозного макулярного отека, как результата воспалительной реакции. Возникновение хориоретинита объясняется тем, что питание наружных слоев сетчатки обеспечивается преимущественно за счет хориокапиллярных сосудов. На долю вторичной дегенерации макулы и заднего полюса, в результате хориоретинита, приходится значительный процент инвалидности по зрению,

так как это заболевание сетчатки, характеризующееся прогрессирующим необратимым поражением центральной фотоактивной зоны сетчатки. У части пациентов развиваются такие осложнения, как неврит зрительного нерва, отек макулы.

Ведущую роль в оценке состояния сетчатки играет оптическая когерентная томография (ОКТ). Высокое пространственное разрешение ОКТ позволяет диагностировать такие тонкие изменения структуры сетчатки, которые лежат вне пределов разрешения других методов исследования и просто невидимы при осмотре глазного дна (офтальмоскопии). При развитии хориоретинального воспаления одним из первых патологических проявлений является повреждение ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, составляющих слой нервных волокон сетчатки. Гибель ганглиозных клеток сетчатки начинается задолго до первых проявлений функциональных нарушений. Потерю ганглиозных клеток сетчатки невозможно определить при стандартном осмотре глазного дна. Метод оптической когерентной томографии позволяет отдельно анализировать толщину трех внутренних слоев сетчатки, составляющих комплекс ганглиозных клеток: нервных волокон, ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя, содержащих, соответственно, аксоны, клеточные тела и дендриты ГКС. ОКТ может быть использован для выявления и измерения очаговых морфологических изменений, толщины сетчатки, толщины сетчатки и слоя нервных волокон. В исходе воспаления, по мере стихания острых явлений, что выражается в уменьшении экссудации, пролиферации, резорбции отека, формируются очаги с пигментацией по краю, плоские, без проминенции. Для максимальной возможности улучшить функциональное состояние сетчатки, поднять зрительные функции, важна своевременность диагностики и лечение отека и хориоретинального и дистрофического процессов с целью протекции сетчатки [14,15].

Кроме того, исследование гемодинамики глаза является также важным диагностическим фактором не только для анализа состояния сосудистой оболочки глаза в динамике лечения, но и для прогноза исхода заболевания [16].

Использование физиотерапевтических методов в лечении сетчатки показало свою высокую эффективность [17,18, 19].

Для решения актуального вопроса лечения доступными средствами мы обратили внимание на препарат Вис Глик Нео, который содержит три компонента, комплексно воздействующих на ткани глаза: это N-ацетилкарнозин, экстракт черники и хондроитинсульфат.

Одним из компонентов комплексного препарата является N-ацетилкарнозин (НАС), производное L-карнозина, который в данной форме легко проникает через роговицу. Известно, что белок, L-карнозин, оказывает антиоксидантное действие. При нанесении на поверхность глаза в форме N-ацетилкарнозина (НАС), он проникает через роговицу в переднюю камеру глаза, где метаболизируется в L-карнозин [20].

Считается, что благодаря способности противодействовать свободным радикалам, N-ацетилкарнозин способен противостоять некоторым эффектам окислительного стресса. Окислительный стресс давно признан важным медиатором апоптоза эпителиальных клеток хрусталика, он играет важную роль в патогенезе катаракты.

Веселовская З.Ф. с соавторами в 2018 году представили анализ применения N-ацетилкарнозина у пациентов с диабетической катарактой на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНЗСД) 2-го типа [21]. Полученные данные показали, что N-ацетилкарнозин, способствует замедлению прогрессирования патологических процессов и в хрусталике, и в сетчатке, чему способствовало количественное уменьшение у данной категории пациентов с катарактой и диабетическим макулярным отеком практически в 2,5 раза и на 6,9% соответственно в сравнении с контрольной группой [22]. Препарат защищает ткани глаза от последствий оксидативного стресса, возникающего из-за неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды (солнечное излучение, дым, пыль, кондиционирование воздуха, излучение компьютера) и который является

пусковым механизмом развития ряда глазных заболеваний, в частности катаракты. N-ацетилкарнозин, входящий в состав капель, благодаря способности противодействовать свободным радикалам защищает ткани глаза (хрусталик, роговицу, конъюнктиву) от повреждения клеточных липидных пероксидаз.

N-ацетилкарнозин нашел применение и при первичной открытоугольной глаукоме. Была разработана комбинированная терапия глазными каплями, содержащими N-ацетилкарнозин, и пероральным препаратом негидролизованного карнозина.

Протеогликаны – это гликозилированные белки с ковалентно связанными боковыми цепями гликозаминогликанов, к которым относится хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота. Хондроитин сульфат (ХС) был впервые получен из хряща в 1861 году (Фишер и Бёдекер). В большинстве тканей ХС располагается во внеклеточном матриксе, на поверхности клетки или ассоциирован с плазматической мембраной. Экспрессия ХС зависит от вида ткани и присутствует на высоком уровне в хрящах и центральной нервной системе (ЦНС). Хондроитин сульфат протеогликаны имеют решающее значение для формирования, развития и поддержания морфологии и функции мозга, для поддержания гомеостаза нейронов. Широчайшее взаимодействие между ХС и белками ставит их на первое место в разнообразных сигнальных путях, они регулируют множество биологических процессов и в частности адгезию, участвуют в различных механизмах особенно в росте, регенерации и пластичности [22].

Для поддержания целостности тканей и клеточных коммуникаций важна взаимосвязь между клетками, которую и осуществляют протеогликаны. Так, в глазу при нарушении свойств протеогликанов в нейроретине разрушается базальная мембрана сетчатки [23].

Плоды черники известны не только как природный нутрицевтик, но также и тем, что они содержат различные фенольные соединения (например, фенольные кислоты и полифенолы, которые включают флавоноиды (антоцианы, флаванолы и катехины) и дубильные вещества), каротиноиды и витамины С и Е, что делает их уникальными. Антоцианы черники, которых в ней найдено 9 видов, являются естественными антиоксидантами и обладают противовоспалительным действием, поддерживают нормальную агрегацию тромбоцитов и улучшают функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки. Один из антоцианов ингибирует TNF- α -индуцированные воспалительные реакции, второй – снижает экспрессию провоспалительных генов [24].

Накопление активных форм кислорода, генерируемых воспалительными клетками, считается одним из основных факторов, способствующих хроническому воспалению. Поэтому можно считать, что антиоксиданты обладают потенциальной способностью предотвращать и лечить хроническое воспаление. По сравнению с синтетическими антиоксидантами натуральные антиоксиданты более эффективны и экономичны [25, 26].

Таким образом, данный комплексный препарат Вис Глик Нео в связи с разноплановым терапевтическим воздействием его компонентов, может найти свою нишу применения не только при заболеваниях переднего отрезка глаза, но и при воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях заднего полюса глаз: задних увеитах, дегенерации макулы и заднего полюса (сухая форма), сосудистых оптических нейропатиях.

Эти данные позволили предположить, что использование препарата Вис Глик Нео методом эндоназального электрофореза окажется эффективным. Комплексное воздействие таких веществ как N-ацетилкарнозин, экстракт черники и хондроитин сульфата в составе капель оказывает комбинированное антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое, вазогенное действие на орган зрения.

Цель – определить роль влияния курсового применения эндоназального электрофореза и инстилляций Вис Глик Нео на структурное и функциональное состояние зрительного анализатора у пациентов с очаговым и диссеминированным хориоретинитом.

Материалы и методы

Обследование и лечение на базе отдела воспалительной патологии глаз получали 25 человек с первичным монолатеральным очаговым хориоретинитом и 10 человек с первичным монолатеральным диссеминированным хориоретинитом. Эти пациенты составили основную (1 группа), которой проводили противовоспалительную терапию и эндоназальный электрофорез Вис Глик Нео курсом 14 ежедневных сеансов. В контрольную группу (2 группа) были включены 17 человек, получавшие только противовоспалительную терапию. Из них 10 больных с монолатеральным первичным хориоретинитом и 7 больных первичным монолатеральным диссеминированным хориоретинитом. Средний возраст всех пациентов составил $34,3 \pm 12,4$ лет. Всего курс обследования и лечения прошли 52 пациента.

Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию. Больным с вовлечением в процесс зрительного нерва проводили рентгенологическую диагностику придаточных пазух носа. Для оценки структурных показателей: параметров диска зрительного нерва, толщины слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки и параметров хориокапиллярного слоя всем пациентам проводилось обследование на оптическом когерентном томографе (Spectralis (Heidelberg Engineering)). Для оценки функциональной активности зрительного нерва проводили исследование лабильности зрительного нерва по фосфену (критическая частота исчезновения мелькания по фосфену КЧИМФ) на диагностическом офтальмостимуляторе КНСО-2.

При проведении ОКТ в режиме EDI (enhanced depth imaging) оценивалась толщина сосудистой оболочки. Использовались протоколы сканирования, где учитывались минимальные и максимальные показатели толщины нейроэпителия и сосудистой оболочки глаз. Использовались протоколы сканирования. Критериями отбора пациентов с хориоретинитами (очаговыми и диссеминированными) были острота зрения без коррекции или с коррекцией в пределах $\pm 3,0$ диоптрии, астигматизм не более 1 диоптрии, прозрачный хрусталик истекловидное тело.

Методика проведения процедуры

Эндонозальный электрофорез активный электрод в виде носовой турунды (3 мл 2% раствора хлористого кальция, затем 1 мл препарата Вис Глик Нео). Анод положительный. Сила тока ступенчато вырастает 0,3-0,5-0,8 мА до 1 мА; 3 мин.– 5 мин.– 10 мин. Индифферентный электрод с гидрофильной прокладкой находится в воротниковой зоне. Курс лечения – 14 ежедневных сеансов.

В качестве противовоспалительной терапии помимо Вис Глик Нео, нами использовались по показаниям в зависимости от клинической картины нестероидные противовоспалительные, антибактериальные и метаболические препараты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. При анализе данных представлены средние значения (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), нижний и верхний квартиль, частота и процент. Для определения нормальности распределения данных использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Независимые выборки: t-тест и тест Манна-Уитни использовались для сравнения групп нормальных, ненормальных и распределенных переменных соответственно.

Результаты и их обсуждение

В результате лечения в обеих группах больных отмечены положительные изменения в динамике функционального состояния зрительного анализатора и клинической картины глазного дна.

В группе с очаговым хориоретинитом в связи с различной локацией очага, острота зрения с оптимальной коррекцией колебалась от 0,1 до 0,9. В связи с этим мы сочли целесообразным разделить пациентов по остроте зрения на три подгруппы, где первая включала интервал остроты

зрения ниже 0,3, вторая – 0,3-0,6, третья подгруппа – свыше 0,6. Анализ результатов после лечения показал, что значимое повышение остроты отмечалось во второй и третьей подгруппе основной группы (таб.1).

В когорте наблюдаемых пациентов контрольной группы острота зрения была в интервале 0,3-0,6. У них также отмечено повышение остроты зрения после лечения (таб.1). Однако степень повышения по показателю дельта (Δ) было выше в основной группе, где Δ - разность показателей после и до лечения. В первой группе Δ равна $0,15 \pm 0,02$, во второй группе – значимо ниже $0,1 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Таким образом, повышение остроты зрения было выше в группе получавших электрофорез с препаратом Вис Глик Нео.

У пациентов с диссеминированным хориоретинитом острота зрения с оптимальной коррекцией исходно колебалась от 0,04 до 0,5. У больных первой группы острота зрения в среднем составила $0,18 \pm 0,04$, у больных второй группы $0,15 \pm 0,08$, что статистически не различалось. После лечения у больных обеих групп повысилось зрение, но более высокие значения Δ были в первой группе (таб.1): $0,16 \pm 0,04$ против $0,08 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика остроты зрения у больных задним увеитом до и после лечения

Нозологическая форма	Интервалы остроты зрения	Противовоспалительная терапия эндоназальный электрофорез ВИС Глик НЕО		Противовоспалительная терапия	
		1 группа		2 группа	
		Острота зрения (M \pm SD)			
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Очаговый хориоретинит	<0,3	N=4	N=4	-	-
		$0,11 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,04$		
	0,3-0,6	N=8	N=8	N=10	N=10
		$0,35 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,12^* \Delta$	$0,42 \pm 0,10$	$0,52 \pm 0,14^*$
	>0,6	N=13	N=13	-	-
		$0,8 \pm 0,17$	$1,0 \pm 0,03^*$		
Диссеминированный Хориоретинит	0,04-0,5	N=10	N=10	N=7	N=7
		$0,18 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,12^*$	$0,15 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,07^*$

*Примечание** - значимые различия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$)

При изучении ультраструктурных изменений сетчатки по данным ОКТ на различных стадиях воспалительного процесса было установлено достоверное нарушение дифференциации слоев сетчатки в области воспалительного очага в течение всего периода заболевания. При изучении морфометрических показателей слоев сетчатки в различных зонах глазного дна были выявлены результаты исследования морфологических структур сетчатки у пациентов до и после лечения в группе, получавшей только противовоспалительную терапию и в группе, получавшей кроме противовоспалительной терапии эндоназальный электрофорез Вис Глик Нео.

У большинства пациентов задними увеитами были диагностированы изменения показателей толщины сенсорной части сетчатки. При изучении морфометрических показателей по данным ОКТ в различных зонах глазного дна в группе пациентов, получавших противовоспалительную терапию, без электрофореза были определены следующие значения (табл. 2).

Таблица 2

Показатели толщины сенсорной сетчатки в различных зонах глазного дна по данным ОКТ у пациентов очаговым и диссеминированным хориоретинитомна фоне стандартного противовоспалительного лечения

Область исследования	Толщина сенсорной части сетчатки (M±SD), (µm)		Толщина сенсорной части сетчатки (M±SD), (µm)	
	Очаговый хориоретинит (n=7)		Диссеминированный хориоретинит (n=5)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Перипапиллярно	452,3±24,3	336,5± 62,4	489,4±76,2	440,8 ± 64,9
Фовеола	295,2±13,7	199,6 ± 39,4*	355,4±14,4	252,4 ± 12,5*
Парафовеолярно	388,4±16,5	315,3 ± 24,4	416,4±13,5	374,2 ± 16,5

*Примечание** - значимые различия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$)

Анализ данных показал, что под влиянием лечения при очаговом хориоретините средняя толщина сенсорной части сетчатки в фовеолярной зоне уменьшилась от (296,4 µm ± 14,2) до (186,1 µm ± 23,3), в парафовеолярной – от (397,6 µm ± 12,2) до (311,3 µm ± 21,2). В перипапиллярной зоне от (469,4 µm ± 22,7) до (326,4 µm ± 35,4). Под влиянием лечения при диссеминированном хориоретините средняя толщина сенсорной части сетчатки в фовеолярной зоне уменьшилась от (378,7 µm ± 18,6) до (221,3 µm ± 11,4), в парафовеолярной – от (436,4 µm ± 25,5) до (321,4 µm ± 12,6). В перипапиллярной зоне от (499,6 µm ± 88,8) до (418,2 µm ± 42,2).

Парафовеолярно толщина сетчатки во время воспаления в обеих группах увеличена на 24,6-56% ($p=0,001$), перипапиллярно – на 8-32% ($p=0,0001$) за счет отека в макулярной зоне и нарушения архитектоники сетчатки вследствие экссудации, инфильтрации, а также наличия экссудата и начальному формированию фиброзных изменений. При хориоретинитах как очаговых, так и диссеминированных после окончания сроков лечения в обеих группах больных наблюдается истончение сенсорной части в перипапиллярной, парафовеолярной и фовеолярной зонах сетчатки. Уменьшение отека сетчатки наиболее выражено в группе с использованием электрофореза Вис Глик Нео в зоне фовеа – на 37,9-44,8% ($p=0,0001$), что клинически выражается в уменьшении кистозного и диффузного макулярного отека и повышении остроты зрения. При очаговом и диссеминированном хориоретините в период ремиссии показатели толщины сенсорной части сетчатки в области фовеа уменьшились на 39,8% ($p=0,001$), что связано с остатками диффузного отека, возникновением вторичного дистрофического процесса в сетчатке в результате воспаления. Клинически изменения на глазном дне выражались в рассасывании экссудата, кровоизлияний, уменьшении экссудата у очагов, резорбции очагов, а полная резорбция отека макулы наблюдалась в 12% случаев в группе, получавшей противовоспалительную терапию и в 28,8 % случаев в группе, получавшей противовоспалительную терапию с использованием электрофореза Вис Глик Нео $p=0,02$.

Таким образом, в контроле динамики лечения очаговых и диссеминированных хориоретинитов, независимо от этиологии процесса, особую роль играет ОКТ, позволяя объективно анализировать состояние макулярной зоны, контролировать отек макулярной зоны и при необходимости своевременно назначать профилактическую терапию. Использование в комплексном лечении электрофореза препарата Вис Глик Нео у больных хориоретинитами независимо от этиологии процесса способствует купированию признаков воспаления, стабилизации зрительных функций и повышению остроты зрения.

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что улучшение состояния сетчатки и остроты зрения отмечалось более чем у двух третей пациентов, получавших противовоспалительную терапию в сочетании с электрофорезом Вис Глик Нео. При этом физиотерапевтическое воздей-

ствии электрофореза Вис Глик Нео сопровождалось выраженной резорбцией суб- или интравитреальной жидкости с уменьшением толщины сетчатки. К концу периода наблюдения отмечалось улучшение состояния сетчатки, полная резорбция отека в 28,8% случаев, что клинически выражается в уменьшении кистозного или диффузного макулярного отека и повышении остроты зрения. Состояние хориокапиллярного слоя во время наблюдения выявило формирование зоны атрофических изменений по границам очага, что отражает начало рубцевания с периферии воспалительного очага и формирование участков атрофии в направлении от периферии к центру, кроме того, наблюдается резорбция отека макулы по мере стихания воспаления. При очаговом и диссеминированном хориоретините после окончания курса лечения показатели толщины сенсорной части сетчатки в области фовеамогут уменьшаться постепенно, что связано с остатками диффузного отека, возникновением фиброза и вторичного дистрофического процесса в сетчатке в результате воспаления.

После проведенной терапии отмечалось достоверное снижение общей толщины сетчатки у 56,4 % пациентов, однако отечный компонент сохранялся, что диктует необходимость динамического наблюдения за ними и, при необходимости, продолжения терапии.

Нормализация морфофункциональных параметров сетчатки на фоне лечения происходит ступенчато. В целом предложенная противовоспалительная терапия в сочетании с эндоназальным электрофорезом Вис Глик Нео способствовала нормализации архитектоники макулярной зоны с уменьшением участков отека, повышению остроты зрения у пациентов хориоретинитом, осложненным отеком макулы (рис.1, рис.2, рис.3).

Группа пациентов, получающих комбинированное лечение с Вис Глик Нео переносили препарат хорошо, жалоб на побочные эффекты не было. Повышение остроты зрения было выше в группе, получавших электрофорез Вис Глик Нео, менее значительное повышение отмечено у пациентов, получавших только противовоспалительную терапию.

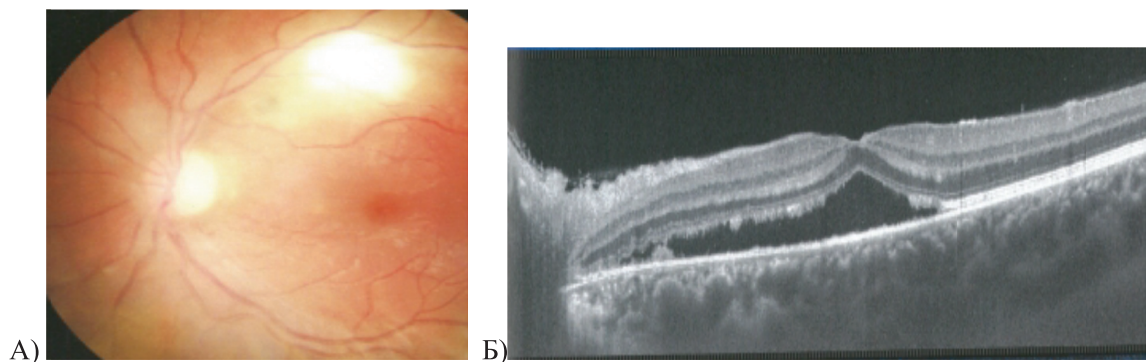


Рис.1. Пациентка А., 38 лет., хориоретинит (активный процесс) токсоплазмозной этиологии (очаговое поражение), острота зрения 0,12 не корригирует: А) Цветное фото глазного дна: контуры диска зрительного нерва не четкие, по ходу верхневисочных сосудов сетчатки экссудативный свежий очаг аспидно-серого цвета, размером в 1 ½ диаметра диска зрительного нерва, контуры очага не четкие, отек распространяется до диска зрительного нерва, по ходу нижних височных сосудов; в зоне макулы отек сетчатки; Б) ОКТ отек макулы с субретинальной жидкостью; гипорефлективность и утолщение сосудистой оболочки; под влиянием противовоспалительного лечения в сочетании с эндоназальным электрофорезом с препаратом Вис Глик Нео отек уменьшился, контуры очага стали четче, острота зрения при выписке 0,25 некорригирует

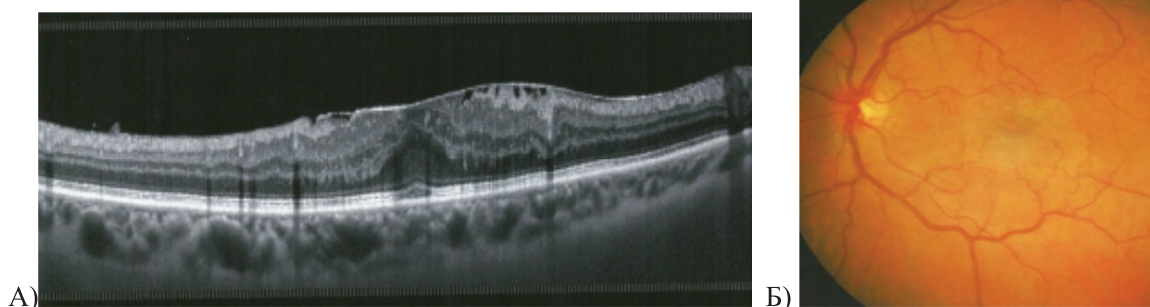


Рис.2. Пациентка В., 44 года, очаговый хориоретинит (активный процесс); острота зрения при поступлении 0,3 не корригирует: А) ОКТ: диффузный макулярный отек, с интратретиальной диффузной жидкостью с утолщением и частичным отслоением заднего гиалоида. Гипорефлексивность и утолщение сосудистой оболочки до 560 мкм. Для определения патологии витреомакулярного интерфейса использовались критерии классификации Международной группы по изучению витреомакулярной тракции [37]; Б) Цветное фото глазного дна: на глазном дне экссудативный очаг, отек сетчатки вокруг очага, контуры его не четкие, очаг проминирует в стекловидное тело, отек в области центральной ямки. Под влиянием противовоспалительного лечения в сочетании с эндоназальным электрофорезом с препаратом Вис Глик Нео отек уменьшился, интратретиальная жидкость рассосалась, контуры очага стали четче, острота зрения при выписке 0,5 не корригирует

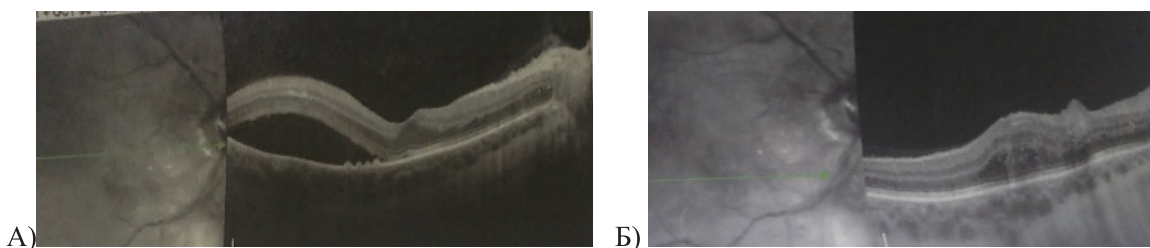


Рис.3. Пациент М., 46 лет. Очаговый хориоретинит (активный процесс). Острота зрения при поступлении 0,4 не корригирует: А) ОКТ до лечения: кистозный макулярный отек, с субретинальной жидкостью. Множество клеток стекловидного тела; Б) ОКТ после противовоспалительного лечения в сочетании с эндоназальным электрофорезом Вис Глик Нео: уменьшение отека макулярной области с резорбцией субретинальной жидкости, резкое уменьшение количества клеток стекловидного тела в области вокруг активного поражения

В ранее проведенных исследованиях в ряде зарубежных работ были изучены изменения показателей остроты зрения и световой чувствительности после курса (9 месяцев) непрерывных инстилляций 2 раза в день N-ацетилкарнозина (НАК) у пациентов с возрастной катарактой. Получено улучшение остроты зрения, улучшение чувствительности к блику на красных и зеленых объектах, световой чувствительности, улучшение профессиональных эргономических характеристик зрительной работоспособности. Кратковременное или долгосрочное местное введение 1% НАК в глаза переносилось хорошо, без побочных эффектов со стороны глаза или системного характера, без признаков аллергии или других токсических проявлений.

Установлено защитное действие карнозина и родственных ему соединений от окислительного повреждения супероксиддисмутазы (SOD) человека. Карнозин проявляет способность ингибировать катализаторы перекисного окисления липидов помимо ингибирования свободных металлов, улавливания радикалов ОН- и пероксида липидов или передачи ионов водорода. Помимо ингибирования образования липидных пероксильных радикалов, карнозин катаболизирует гидропероксиды липидов до их спиртов как в водной среде, так и в фосфолипидной системе, может поглощать альдегиды.

Карнозин защищает культуры нейронов от токсичности, вызванной глутаматом и защищает клетки от кислородного голодания, предотвращает агрегацию β -амилоида в эндотелиальных клетках головного мозга (в эксперименте). Карнозин проявляет нейропротекторные свойства при общей и церебральной ишемии (на экспериментальных моделях животных) [26].

Широко известна роль митохондрий в энергетическом метаболизме тканей, также известно, что второй важной функцией этих органелл является апоптотическая регуляция гибели клеток. Это, в свою очередь, тесно связано с их ролью в качестве основного внутриклеточного источника активных форм кислорода (АФК). Чрезмерное производство АФК может привести к окислению макромолекул и связано с мутациями митохондриальной ДНК, старением и гибелью клеток. Дисфункция митохондрий может вызывать истощение АТФ и некроз. Повреждение митохондриальной ДНК, вызванное АФК, может привести к производству большего количества АФК, таким образом, сохраняя порочный круг.

Имеются многочисленные указания на решающую роль АФК в патогенезе основных патологий глаза, например, ретинопатиях и возрастной дегенерации желтого пятна, пигментном ретините, нейропатии зрительного нерва, а также глаукоме, катаракте и аутоиммунном увеите. При открытоугольной глаукоме накопление избыточных АФК может вызвать повреждение трабекулярной сети, что приводит к дефектам пути оттока и усугубляет повреждение как диска зрительного нерва, так и ганглиозных клеток сетчатки [27].

Эффективная доставка лекарств к сетчатке остается проблемой для офтальмологов из-за различных анатомических и физико-химических барьеров в глазу. Растворы или суспензии лекарственных средств представляют собой наиболее часто используемые лекарственные формы для лечения глаз из-за их удобства введения и максимальной биодоступности лекарственного средства в физиологических жидкостях. Карнозин, природный гистидинсодержащий дипептид (β -аланил-L-гистидин), также оказался эффективным в составе глазных капель в форме N-ацетилкарнозина [26].

Стекловидное тело позволяет перемещаться большим и маленьким молекулам пептидов, а также наночастицам посредством диффузии и конвекции [28].

Электрофорез позволяет улучшить проникновения через роговицу раствора компонентов пептидов и удерживать их как в депо во внутриглазном пространстве, увеличить доступность препарата к сетчатке.

Препарат Вис Глик Нео также содержит в своей комбинации экстракт черники. Известно, что фракции экстракта черники, богатые антоцианином, полифенолами и флавоноидами, способствуют ингибированию апоптоза, повышению фагоцитоза, предотвращению клеточного окислительного стресса [29]. Кверцетин, входящий в его состав, способствует ингибированию перекисного окисления липидов в сетчатке, что является еще одним важным механизмом функции антиоксидантов экстракта черники [30]. Черника богата антоцианами, содержание которых считается самым высоким среди всех обычно потребляемых овощей и фруктов. Их возможные функциональные механизмы включают ослабление окислительного повреждения, изменение активности ферментов сетчатки, ингибирование воспаления, стимуляцию иммунной системы, снижение агрегации тромбоцитов и модуляцию синтеза холестерина и метаболизма гормонов [31].

Отмечена положительная динамика у всех пациентов, она выражалась в рассасывании экссудата, отека, частичном рассасывании кровоизлияний и уменьшении экссудации у диска зрительного нерва и в заднем полюсе, как при очаговом, так и диссеминированном хориоретините. Оценка состояния хориоидеи при хориоретинитах как очаговых, так и диссеминированных – перспективное направление, так как дает возможность получить объективные количественные данные, отражающие активность воспалительного процесса и, кроме того, позволяющие оценить эффективность проводимого лечения.

В исходе воспалительного процесса и формирования хориоретинального рубца у всех пациентов наблюдалось увеличение толщины нейроэпителия в области воспаления в зоне фовеолы, затем в ходе лечения отек значительно уменьшился. В области воспалительного фокуса при локализации в зоне фовеолы наблюдалось под влиянием лечения в зоне воспалительного очага значительное уменьшение или резорбция отека сетчатки.

Таким образом, результаты ОКТ свидетельствуют, что во всех случаях при хориоретинитах очаговых и диссеминированных в области очага и зоне, окружающей очаг, имеет место нарушение дифференциации слоев сетчатки. На основе анализа данных ОКТ сетчатки определены качественные и количественные характеристики состояния сетчатки и хориокапиллярного слоя в активной, рубцовой стадии и активации хориоретинита различной этиологии. Активная и рубцовая стадии воспалительного очагового процесса в хориоидеи, его реактивация по краю очага сопровождаются нарушением архитектоники слоев сетчатки в области очага, изменением ОКТ параметров толщины нейроэпителия [32]. Противовоспалительная терапия, включающая эндоназальный электрофорез Вис Глик Нео, в течение 14 дней оптимизирует состояние сетчатки, способствует повышению остроты зрения, резорбции отека, уплощению очагов. При последующих ОКТ-обследованиях не наблюдалось никаких изменений в конфигурации и структуре сетчатки. Мы считаем, что это отсутствие прогрессирования было связано с регрессией воспаления, наши данные подтверждены и другими авторами [33].

Наши данные согласуются с данными других авторов, согласно которым под влиянием комбинированного лечения пациентов с активным глазным токсоплазмозом и наличием субретинальной жидкости обеспечило стойкое уменьшение отека центральной сетчатки с рассасыванием субретинальной жидкости и улучшения остроты зрения [34]. По мнению авторов накопление субретинальной жидкости в большинстве случаев, вероятно, связано с повышенной проницаемостью сосудов из-за активного воспалительного процесса ретинита.

Таким образом, противовоспалительное медикаментозное лечение позволило улучшить функциональное состояние зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки у пациентов с задним увеитом. Это можно объяснить тем, что противовоспалительная терапия в сочетании с эндоназальным электрофорезом Вис Глик Нео обладает нейромодулирующими и нейропротекторными свойствами в отношении ганглиозных клеток сетчатки и способен уменьшать их морфофункциональные нарушения. Исходя из полученных данных, Вис Глик Нео в связи с разнокомпонентным составом, разноплановым терапевтическим воздействием его компонентов, может найти свою нишу применения при заболеваниях переднего отрезка глаза, при воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях заднего полюса глаз: задних увеитах, дегенерации макулы и заднего полюса, сосудистых оптических нейропатиях.

Выводы:

1. Противовоспалительная терапия в сочетании с эндоназальным электрофорезом Вис Глик Нео, за счет патогенетической ориентированности, способствует повышению эффективности функциональной реабилитации пациентов с отеком макулы, как осложнение заднего увеита.

2. Противовоспалительное медикаментозное лечение, комбинированное с эндоназальным электрофорезом Вис Глик Нео позволило улучшить функциональное состояние зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки у пациентов задним увеитом, осложненным отеком макулы, что подтверждается позитивной динамикой остроты зрения в $2,8 \pm 0,3$ раза.
3. Под влиянием лечения уменьшение отека сетчатки было наиболее выражено в группе с использованием электрофореза Вис Глик Нео в зоне фовеа – на 37,9-44,8% ($p=0,0001$), что клинически выражается в уменьшении кистозного и диффузного макулярного отека, рассасывании экссудата, кровоизлияний, а также в уменьшении экссудата у очагов.
4. Резорбция отека макулы наблюдалась в 12% случаев в группе, получавшей противовоспалительную терапию и в 28,8 % случаев в группе, получавшей противовоспалительную терапию с использованием электрофореза Вис Глик Нео ($p=0,02$).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Устинова Е.И. К классификации эндогенных увеитов // Офтальмол. ведомости, 2016, № 9 (2), pp. 74-80.
2. Foster C.S., Vitale A T. Diagnosis and Treatment of Uveitis. Second Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013, 1276 p.
3. Nussenblatt R.B., Whitcup R.B. Uveitis: fundamental and clinical practice / 4-th Ed.: Elsevier Inc, 2010, 433 p.
4. Zierhut M., Deuter C., Murray P.I. Classification of uveitis – current guidelines // European Ophthalmic Review, 2007, p.77-78.
5. Misericocchi E., Fogliato G., Modorati G. et al. Review on the worldwide epidemiology of uveitis // Eur. J. Ophthalmol., 2013, v.23(5), p.705-717.
6. Sallam A.B., Kirkland K.A., Barry R. et al. A Review of Antimicrobial Therapy for Infectious Uveitis of the Posterior Segment // Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol., 2018, v.7(4), p.140-155.
7. Zhang Y., Amin S., Lung K.I. et al. Incidence, prevalence, and risk factors of infectious uveitis and scleritis in the United States: A claims-based analysis // PLoS One, 2020, v.15(8), e0237995. doi: 10.1371/journal.pone.0237995.
8. Ramdas W.D., Pals J., Rothova A., Wolfs R.C.W. Efficacy of glaucoma drainage devices in uveitic glaucoma and a meta-analysis of the literature // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol., 2019, v.257(1), p.143-151.
9. Venger L.V., Savko V.V., Kovtun O.V. Stan pridatkovih pazuh nosu za danimi komp'yuternoj tomografii u pacientiv na peredni jidiopati chnij uveit bez uskladnen' ta z rozvitkom nevrity zorovogo nerva // Ophthalmol. J, № 5, p.41-46.
10. Коновалова В.В., Ковтун А.В. Взаимосвязь размера клиновидной пазухи и патологии зрительного нерва / Сб. статей по материалам XX науч.-практич. нейроофтальмол. конф., М., 2020, с.20-21.
11. Forrester J.V., Kuffova L., Dick A.D. Autoimmunity, auto inflammation, and infection in uveitis // Am.J.Ophthalmol., 2018, v.189, p.77- 85.

12. Khramenko N. I., Usov V. Y., Konovalova N. V. et al. Peculiarities of expression of the ICAM-1 intercellular adhesion molecule marker and CD-95 proptosis marker in patients with uncomplicated anterior uveitis and complicated macular edema // Abstractband DOG 2020. Ophthalmology, 2020, v.117, p.43–190. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01197-0>
13. Shah K.K., Majumder P.D., Biswas J. Intravitreal the raphe ticagents in noninfectious uveitic macula redema. Indian. J. Ophthalmol., 2018, v.66(8), p.1060-1073.
14. Guo D., Liu J., Gao R. et al. Prevalence and Incidence of Optic Neuritis in Patients with Different Types of Uveitis // Ophthalmic Epidemiol., 2018, v.25(1), p.39-44.
15. Пасечникова Н.В., Зборовская А.Б. Инфекционные задние увеиты. Киев, 2005, 45 с.
16. Khramenko N.I., Guzun O.V., Konovalova N.V. Peretyagin O.A. Secondary macular dystrophy as the outcome of macular edema with anterior uveitis / 9th EURETINA Winter Meeting Prague-2019, 2019.
17. Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Гузун О.В. Профилактика макулярного отека и вторичной дегенерации макулы и заднего полюса при переднем // Офтальмол. Журн., 2019, №2, с.14-21.
18. Храменко Н.И., Коновалова Н.В. Особенности гемодинамики глаза и мозга у больных передним увеитом, осложненным отеком макулы // Офтальмол. Ж., 2020, № 4, с.14-22.
19. Храменко Н.И., Гузун О.В., Серебриана Т.М. К вопросу лечения дегенерации макулы и заднего полюса // Офтальмол. Ж., 2019, № 1, с.23-29.
20. Веселовская З.Ф., Веселовская Н.Н., Жеребко И.Б. Наш опыт антиоксидантной терапии диабетической катаракты на основе N-ацетилкарнозина // Укр. журн., 2018, №1(08)
21. Dubois V.D., Bastawrous A. N-acetyl carnosine (NAC) drops for age-related cataract // Cochrane Database Syst Rev., 2017, v.28(2), p.CD009493.
22. Djerbal L., Lortat-Jacob H., Kwok J. Chondroitin sulfates and their binding molecules in the central nervous system // Glycoconj J., 2017, v.34(3), p.363-376.
23. Tao C., Zhang X. Retinal Proteoglycans Act as Cellular Receptors for Basement Membrane Assembly to Control Astrocyte Migration and Angiogenesis // Cell Rep., 2016, v.17(7), p.1832-44.
24. Huang W.Y., Liu Y.M., Wang J., Wang X.N. et al. Anti-inflammatory effect of the blueberry anthocyanins malvidin-3-glucoside and malvidin-3-galactoside in endothelial cells. Molecules., 2014, v.19(8), p.12827-41.
25. Maitra P., Kumar D.A., Agarwal A. Epiretinal membrane profile on spectral domain optical coherence tomography in patients with uveitis // Indian journal of ophthalmol., 2019, v.67(3), p.376–381. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_650_18.
26. Babizhayev M.A., Burke L., Micans P., Richer S.P. N-Acetyl carnosine sustained drug delivery eye drops to control the signs of ageless vision: glare sensitivity, cataract amelioration and quality of vision currently available treatment for the challenging 50,000-patient population // ClinInterv Aging., 2009, v.4(1), p.31-50.
27. Vernazza S., Tirendi S., Bassi A.M. et al. Neuro inflammation in Primary Open-Angle Glaucoma // J Clin Med., 2020, v.9(10), p.3172.
28. Xu J., Heys J.J., Barocas V.H. et al. Permeability and Diffusion in Vitreous Humor: Implications for Drug Delivery // Pharm.Res., 2000, v.17, p.664–669.
29. Liu Y., Liu M., Chen Q. et al. Blueberry Polyphenols Ameliorate Visible Light and Lipid-Induced Injury of Retinal Pigment Epithelial Cells // J Agric Food Chem., 2018, v.66(48), p.12730-12740.

30. Liu Y., Zhang D., Hu J. et al. Visible Light-Induced Lipid Peroxidation of Unsaturated Fatty Acids in the Retina and the Inhibitory Effects of Blueberry Polyphenols // *J Agric Food Chem.*, 2015, v.63(42), p.9295-9305.
31. Huang W., Yan Z., Li D. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Blueberry Anthocyanins on High Glucose-Induced Human Retinal Capillary Endothelial Cells // *Oxid Med Cell Longev*, 2018, v.22, p.1862462.
32. Ammar F., Mahjoub A., Ben Abdesslam N. et al. Spectral optical coherence tomography findings in patients with ocular toxoplasmosis: A case series study // *Annals of medicine and surgery*, 2020, v.54, p.125–128.
33. Adiyekke S.K., Uzakgider N.K., Doğan S. et al. Optical coherence tomography findings in toxoplasma retinochoroiditis // *Indian journal of ophthalmology*, 2021, v.69(3), p.630–634.
34. Ouyang Y., Li F., Shao Q. et al. Subretinal fluid in eyes with active ocular toxoplasmosis observed using spectral domain optical coherence tomography // *PloS one*. 2015, v.10(5), p.e0127683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127683>

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Коновалова Н.В., Храменко Н.И.;

Сбор и обработка материала: Храменко Н.И., Гузун О.В., Ковтун А.В.;

Статистическая обработка данных: Храменко Н.И.;

Написание текста: Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Гузун О.В., Ковтун А.В.;

Редактирование: Коновалова Н.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Для корреспонденции:**

Коновалова Наталия Валерьевна – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отдела воспалительной патологии глаз ГУ: Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины,

E-mail: kvnkonovalova@gmail.com