

Выбор заместительной терапии при синдроме сухого глаза в зависимости от состояния глазной поверхности

С.В. Янченко^{1,2}А.В. Малышев^{1,2}С.Н. Сахнов^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

³ Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТХ «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):346–354

Цель: разработать подходы к дифференцированной заместительной терапии у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) легкой и средней степени тяжести. **Пациенты и методы.** Было обследовано 86 пациентов (возраст — от 22 до 45 лет; 38 мужчин, 48 женщин) с ССГ. В 1-ю группу вошли 54 больных (54 глаза) с ССГ легкой степени в условиях комбинированного липидо-муцинодефицита, во 2-ю группу — 32 пациента (32 глаза) с ССГ средней тяжести на фоне комбинированного липидо-водо-муцинодефицита. Были проведены учет симптомов ССГ (шкала OSDI); тесты Норна и Ширмера-1; ОКТ-менискометрия; оценка показателя ксероза по Bijsterveld и выявление симптома «дворников»; компрессионная проба Норна. Для оценки эффективности терапии пациенты обеих групп были распределены по подгруппам. Больным в подгруппе 1.1 (18 глаз) проводили инстилляцию эмульсии типа «жир—вода», в подгруппе 1.2 (18 глаз) — инстилляцией 0,15 % раствора натрия гиалуроната (Хилабак®), в подгруппе 1.3 (18 глаз) — инстилляцией 3,0 % трегалозы (Теалоз®) — по 1–2 капли 4 раза в сутки. Всем лицам, вошедшим в 1-ю группу, дополнительно рекомендовали аппликацию геля 5,0 % декспантенола на ночь. Пациенты подгруппы 2.1 (16 глаз) получали инстилляцию 0,15 % раствора натрия гиалуроната (Хилабак®), а подгруппы 2.2 (16 глаз) — 0,15 % раствор натрия гиалуроната (Хилабак®) и 3,0 % трегалозы (Теалоз®) — 4 раза в сутки. Всем больным, включенным во 2-ю группу, дополнительно рекомендовали аппликацию мази с витамином А на ночь. Основным критерием эффективности терапии была динамика показателя времени разрыва слезной пленки (ВРСП — тест Норна, с) через два месяца от начала лечения. **Результаты.** У пациентов 1-й группы была зафиксирована следующая динамика ВРСП: в подгруппе 1.1 повышение с $5,4 \pm 0,5$ до $6,2 \pm 0,6$ с ($p < 0,05$); в подгруппе 1.2 — с $5,2 \pm 0,4$ до $6,6 \pm 0,6$ с ($p < 0,05$); в подгруппе 1.3 — с $5,3 \pm 0,5$ до $7,1 \pm 0,7$ с ($p < 0,05$). Наиболее выраженное повышение ВРСП ($p < 0,05$) было отмечено в подгруппе 1.3 (инстилляцией трегалозы). Во 2-й группе повышение ВРСП составило: в подгруппе 2.1 — с $3,5 \pm 0,3$ до $4,7 \pm 0,3$ с ($p < 0,05$); в подгруппе 2.2 — с $3,4 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,4$ с ($p < 0,05$). Достоверно более выраженное повышение ВРСП ($p < 0,05$) было отмечено в подгруппе 2.2 (инстилляцией натрия гиалуроната и трегалозы). **Заключение.** Дифференцированные подходы к заместительной терапии ССГ могут включать: при ССГ легкой степени в условиях липидо-муцинодефицита — инстилляцию биопротектора на основе 3 % трегалозы (Теалоз®); при ССГ средней тяжести на фоне липидо-водо-муцинодефицита — инстилляцию 0,15 % раствора натрия гиалуроната (Хилабак®) в сочетании с биопротектором на основе 3 % трегалозы (Теалоз®).

Ключевые слова: синдром сухого глаза, заместительная терапия, глазная поверхность, биопротекция, трегалоза, натрия гиалуронат

Для цитирования: Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. Выбор заместительной терапии при синдроме сухого глаза в зависимости от состояния глазной поверхности. *Офтальмология*. 2021;18(2):346–354. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-346-354>

Прозрачность финансовой деятельности: Исследование проводилось при поддержке гранта № 17-16-23048-ОГН Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) и Министерства образования, науки и молодежной политики Краснодарского края.

Конфликт интересов отсутствует



The Choice of Dry Eye Therapy Depending on Ocular Surface Condition

S.V. Yanchenko^{1,2}, A.V. Malyshev^{1,2}, S.N. Sakhnov^{1,3}

¹ Kuban State Medical University

Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

² Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital

1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

³ Krasnodar branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):346–354

Purpose: to develop approaches to differentiated substitution therapy in patients with dry eye (DE) of mild and moderate severity. **Patients and methods.** We examined 86 DE patients (22–45 years old; 38 men, 48 women). Group-1 included 54 patients (54 eyes) with mild DE under conditions of combined lipid-mucose-deficiency, group-2 32 patients (32 eyes) with moderate DE against the background of combined lipid-aqua-mucose-deficiency. Conducted: DE symptoms registration (OSDI scale); Norn and Shimer-1 tests; OCT meniscometry; assessment of the Bijsterveld xerosis index and 'lid-vipers' symptom identification; Norn's compression test. To assess the therapy effectiveness, patients in both groups were divided into subgroups. Patients of subgroup 1.1 (18 eyes) carried out 'fat-water' type emulsion instillations, subgroup 1.2 (18 eyes) — 0.15 % sodium hyaluronate instillation (Hylabak®), subgroup 1.3 (18 eyes) — 3.0 % trehalose (Thealoz®) — 1–2 drops, 4 times a day. All persons included in group-1 were additionally recommended to apply 5.0 % dexpanthenol gel at night. Patients of subgroup 2.1 (16 eyes) received 0.15 % sodium hyaluronate instillation (Hylabak®), patients of subgroup 2.2 (16 eyes) 0.15 % sodium hyaluronate (Hylabak®) and 3.0 % trehalose (Thealoz®) instillation — 4 times a day. All patients included in group-2 were additionally recommended to apply ointment with vitamin A at night. The main criterion for the therapy effectiveness was the tear film break up time (TBUT, s) two months after the start treatment. Statistical processing included: calculation the mean and its standard deviation ($M \pm s$); assessment of the significance of differences (Wilcoxon's t -test, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U-test). **Results.** In group-1 patients the following TBUT dynamics was recorded: in subgroup 1.1 — from 5.4 ± 0.5 to 6.2 ± 0.6 s ($p < 0.05$); in subgroup 1.2 — from 5.2 ± 0.4 to 6.6 ± 0.6 s ($p < 0.05$); in subgroup 1.3 — from 5.3 ± 0.5 to 7.1 ± 0.7 s ($p < 0.05$). The most pronounced TBUT increase was noted in subgroup 1.3 (trehalose instillation). In group-2, the increase in TBUT was: in subgroup 2.1 — from 3.5 ± 0.3 to 4.7 ± 0.3 s ($p < 0.05$); in subgroup 2.2 — from 3.4 ± 0.2 to 5.2 ± 0.4 s ($p < 0.05$). A significantly more pronounced TBUT increase was noted in subgroup 2.2 (sodium hyaluronate and trehalose instillation). **Conclusion.** In our opinion, differentiated approaches to DE replacement therapy may be included: for mild DE in conditions of lipid-mucose-deficiency — instillation of bioprotector based on 3.0 % trehalose (Thealoz®); in case of moderate DE against the background of lipid-aqua-mucose-deficiency — 0.15 % sodium hyaluronate (Hylabak®) instillation in combination with a bioprotector based on 3.0 % trehalose (Thealoz®).

Keywords: dry eye, replacement therapy, ocular surface, bioprotection, trehalose, sodium hyaluronate

For citation: Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N. The Choice of Dry Eye Therapy Depending on Ocular Surface Condition. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):346–354. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-346-354>

Financial Disclosure: The study was supported by Grant No. № 17-16-23048-ОГН of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and the Ministry of Education, Science and Youth Policy of Krasnodar Territory.

There is no conflict of interests

В течение последних десятилетий синдром сухого глаза (ССГ) получил значительное распространение во всех странах мира [1, 2]. Наиболее часто диагностируют гиперсекреторный ССГ легкой степени (по классификации В.В. Бржеского и соавт., 2016), связанный с липидодефицитом, приводящим к повышению испаряемости слезной пленки (СП), снижению времени разрыва СП, гиперосмолярности СП и развитию ксеротических изменений конъюнктивы и роговицы, проявляющихся дефицитом «заякоренных» муцинов [1–4]. Можно считать, что у значительного числа пациентов с ССГ легкой степени механизм развития изменений глазной поверхности связан с комбинированным липидо-муцинодефицитом [1, 2, 5]. Второе место по распространенности занимает гипосекреторный ССГ средней степени тяжести, обусловленный вододефицитом [1–3]. Вместе с тем в большинстве случаев патогенез данного варианта ССГ включает липидодефицит и вторичный муцинодефицит,

что позволяет говорить о комбинированном липидо-водо-муцинодефиците [2, 5]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев (71,24–77,70 % и выше) липидодефицит ассоциирован с дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ) [1–5].

По данным наших исследований фоновый ССГ легкой степени диагностируется у 27,83 % пациентов перед рефракционными лазерными вмешательствами на роговице и у 25,5 % больных перед катарактальной хирургией, а фоновый ССГ средней тяжести выявляется у 11 % пациентов перед LASIK и 27,7 % больных перед проведением факэмульсификации катаракты [5, 6]. Все эти пациенты нуждаются в проведении периоперационной коррекции состояния глазной поверхности, поскольку предоперационный ССГ может влиять как на достижение целевой рефракции (приводя к ошибкам в расчете параметров вмешательства), так и на удовлетворенность пациентов результатами хирургии (из-за риска

возникновения стойкого субъективного дискомфорта [5–10]. Вместе с тем ССГ легкой и средней степени тяжести довольно часто диагностируется и на первичном офтальмологическом приеме (от 30 до 50 % пациентов) [2, 3]. Высокая распространенность ССГ легкой и средней степени, а в отдельных случаях и недостаточная эффективность лечебного воздействия определяют актуальность дальнейшей оптимизации терапии данного заболевания, в том числе и разработку дифференцированных подходов к заместительной терапии в зависимости от состояния глазной поверхности [1, 3, 5].

Данные научной литературы, в том числе международного соглашения DEWS-II, включают несколько возможных направлений заместительной терапии ССГ легкой степени, направленных на стабилизацию слезной пленки: 1) замещение липидного слоя СП (инстилляцией эмульсий типа «жир—вода»); 2) «связывание» избыточного водного компонента СП (слезозаместители низкой вязкости, в том числе на основе натрия гиалуроната); 3) компенсацию муцинодефицита («заякоренных» муцинов), что позволяет нормализовать состояние эпителиальной выстилки конъюнктивы и роговицы и облегчить «удержание» на ее поверхности избыточного водного компонента СП (инстилляцией 3 % трегалозы, обладающей способностью осуществлять осмопротекцию, стабилизацию клеточных мембран, торможение апоптоза,

стимуляцию аутофагии и репаративное воздействие) [1–4, 11–13]. Обязательным компонентом заместительной терапии при ССГ средней тяжести, позволяющим повысить время разрыва слезной пленки (ВРСП), являются инстилляцией препаратов, замещающих водный компонент СП (например, на основе натрия гиалуроната) [1, 3, 4]. Необходимо отметить, что использование натрия гиалуроната дает возможность восстановить работу добавочных водо- и муцинопродуцирующих желез за счет нормализации морфофункционального состояния эпителия конъюнктивы [1, 3]. По нашему мнению, дополнительное воздействие, направленное на компенсацию водо-муцинодефицита, может обеспечить дополнительное использование инстилляций биопротектора на основе 3 % трегалозы. В условиях выраженного липидодефицита возможно и дополнительное применение эмульсий типа «жир—вода», однако одновременное использование трех препаратов, как правило, приводит к снижению комплаенса пациентов. Кроме того, учитывая циркадное ночное снижение продукции всех компонентов СП при ССГ легкой и средней тяжести, оправданным является применение кератопротектора в виде геля или мази на ночь [1, 3, 4]. Приведенные факты определили актуальность и цель настоящего исследования.

Цель: разработать подходы к дифференцированной заместительной терапии у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) легкой и средней степени тяжести.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 86 пациентов (возраст — от 22 до 45 лет; 37 мужчин, 49 женщин) с ССГ легкой или средней тяжести (по В.В. Бржескому и соавт., 2016) [3]. Для исключения завышения статистической значимости оцениваемых показателей в исследование включали один глаз пациента [14].

У всех пациентов проводили учет симптомов ССГ (шкала OSDI); тесты Норна (с) и Ширмера-1 (мм); оценку индекса нижнего слезного мениска (рис. 1А, 2А, 4А, В); ОКТ-менискометрию (Opto-Vue, мкм; рис. 4С, D); оценку показателя ксероза по Bijsterveld (баллы; рис. 1А, 2С, 3А, В, 4Е, F) и выявление симптома «дворников» (lid viper epitheliopathy, баллы по 3-балльной шкале; рис. 1В, 2D) при окрашивании лиссаминовым зеленым; компрессионный тест Норна в модификации Korb для выявления ДМЖ (с оценкой результатов в баллах 3-балльной шкалы) [1, 3, 5, 6, 15–17].

Критерием липидодефицита был положительный симптом «дворников» при наличии ДМЖ (рис. 1В, 1D).

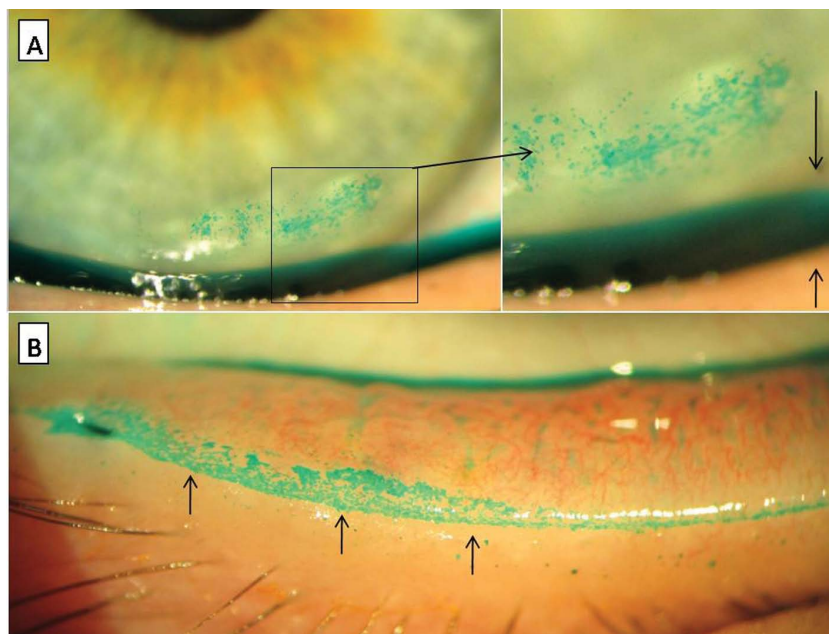


Рис. 1. Состояние глазной поверхности у пациентки с гиперсекреторным ССГ легкой степени на фоне липидо-муцинодефицита, окрашивание лиссаминовым зеленым: А — высокий нижний слезный мениск (индекс мениска 3:1), свидетельствующий об отсутствии вододефицита; патологическое окрашивание роговицы — дефицит «заякоренных» муцинов; В — симптом «дворников» в условиях ДМЖ, липидодефицит

Fig. 1. The ocular surface in mild DE patients against background of lipid-mucose-deficiency, lysamine green staining: A — high lower tear meniscus (meniscus index 3:1), indicating the absence of aqua-deficiency; pathological cornea staining — mucose deficiency (transmembrane mucins); B — lid “vipers” symptom in MGD conditions, lipid-deficiency

К критериям вододефицита относили: величину теста Ширмера-1 <15 мм (рис. 2B); снижение индекса слезного мениска меньше 2:1 (рис. 2A, 4A); уменьшение высоты нижнего слезного мениска по данным ОКТ <300 мкм (рис. 4C). Критерием муцинодефицита («заякоренных» муцинов) считали повышение показателя ксероза по Bijsterveld >3 баллов (рис. 1A, 2C, 3A, 4E).

В 1 группу вошли 54 больных (54 глаза) с ССГ легкой степени в условиях комбинированного липидо-муцинодефицита. Критерии включения: OSDI >15 баллов; тест Норна <7 с; наличие симптома «дворников» и ДМЖ; показатель ксероза >3 баллов; тест Ширмера-1 ≥ 15 мм. Как показано на рисунке 1, у пациентов, включенных в 1-ю группу, признаки вододефицита отсутствовали, о чем свидетельствовал высокий слезный мениск (индекс мениска 3:1). Окрашивание лиссаминовым зеленым позволяло визуализировать как липидодефицит (рис. 1B; симптом «дворников»), так и дефицит «заякоренных» муцинов (рис. 1A; интенсивность окрашивания роговичного поля — 3 балла).

Во 2-ю группу были включены 32 пациента (32 глаза) с ССГ средней тяжести на фоне комбинированного липидо-водо-муцинодефицита. Критерии включения: OSDI >15 баллов; тест Норна <7 с; наличие симптома «дворников» и ДМЖ; показатель ксероза >3 баллов; тест Ширмера-1 <15 мм. На рисунке 2 продемонстрировано состояние глазной поверхности у пациентов, включенных во 2-ю группу: вододефицит (рис. 2A, B); муцинодефицит (рис. 2C); липидодефицит (рис. 2D).

Критерии исключения для первой и второй группы: ССГ тяжелой и особо тяжелой степени; отсутствие значимых субъективных симптомов ССГ (OSDI <15 баллов) и объективных признаков заболевания при легком снижении функциональных тестов, отражающих состояние глазной поверхности (15 мм $>$ тест Ширмера-1 ≥ 12 мм; 10 с $>$ тест Норна ≥ 7 с); липидодефицит не ассоциированный с ДМЖ [3, 5].

Для оценки эффективности терапии пациенты обеих групп были распределены в подгруппы (метод блоковой рандомизации) [14]. Больным подгруппы 1.1

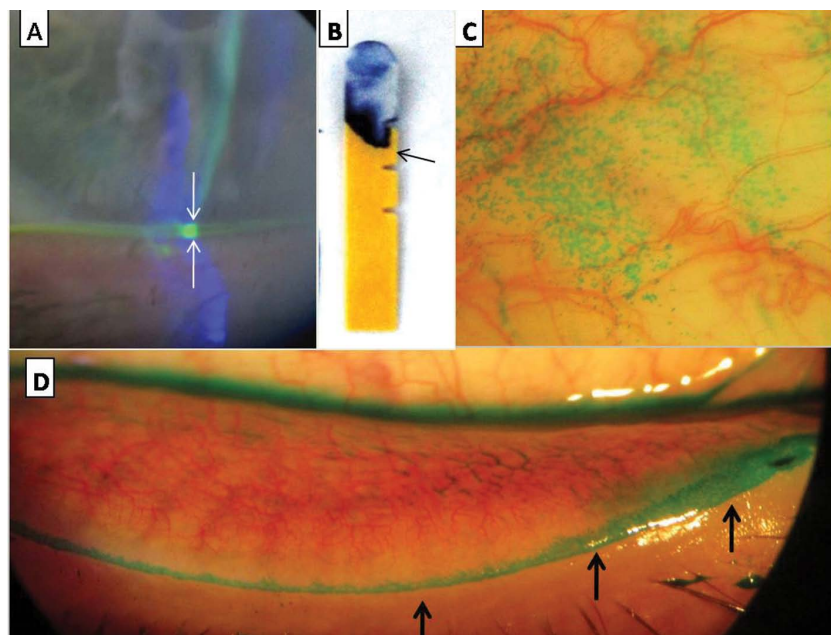


Рис. 2. Состояние глазной поверхности у пациента с гипосекреторным ССГ средней тяжести в условиях липидо-водо-муцинодефицита: А — уменьшение высоты нижнего слезного мениска (окрашивание флюоресцеином, индекс мениска 1:1), вододефицит; В — снижение значения теста Ширмера-1 до 7 мм (вододефицит); С — патологическое окрашивание конъюнктивы лиссаминовым зеленым, муцинодефицит; D — симптом «дворников» — липидодефицит (окрашивание лиссаминовым зеленым)

Fig. 2. The ocular surface in moderate DE patients at the lipid-aqua-mucosa-deficiency: A — lower tear meniscus height decrease (fluorescein staining, meniscus index 1:1), aqua-deficiency; B — Schirmer-1 test value decrease, aqua-deficiency; C — pathological staining of the conjunctiva with lysamine green, mucosa-deficiency; D — lid “viper” symptom, lipid-deficiency (lysamine green staining)

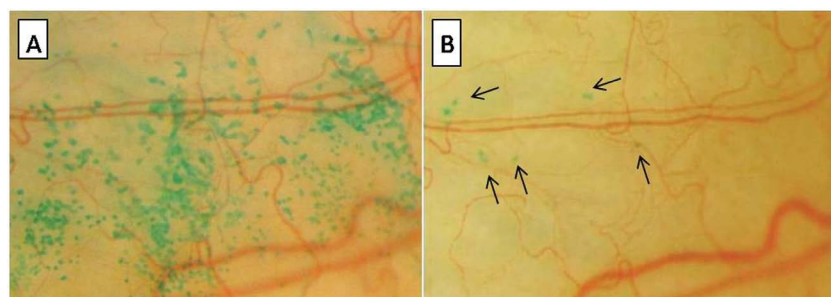


Рис. 3. Динамика окрашивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым в результате лечения у пациентки с ССГ легкой степени в условиях липидо-муцинодефицита: А — состояние при включении в исследование, интенсивность окрашивания поля — 3 балла (более 50 точек окрашивания), выраженный муцинодефицит (суммарное окрашивание трех полей — височная конъюнктура, назальная конъюнктура и роговица составило 5 баллов по 9-балльной шкале Bijsterveld); В — состояние после проведенного лечения (подгруппа 1.3 — инстилляцией 3,0 % трегалозы 3 раза в сутки и аппликации 5,0 % декспантенола на ночь); определяется 5 точек окрашивания (интенсивность окрашивания поля 1 балл; суммарная интенсивность окрашивания трех анализируемых полей снизилась до 3 баллов)

Fig. 3. Dynamics of conjunctival staining with lysamine green as a result of treatment in the patient with mild DE at lipid-mucosa-deficiency: A — state upon inclusion in the study, intensity of field staining — 3-scores (more than 50 staining points), pronounced mucosa-deficiency (total staining of three fields — temporal conjunctiva, nasal conjunctiva and cornea was 5 scores on the 9-scores Bijsterveld's scale); B — condition after treatment (subgroup 1.3 — 3.0 % trehalose instillation 3 times a day and 5.0 % dextranthenol application at night); 5 points of staining are determined (the intensity of the field staining is 1 score the total intensity of staining has decreased to 3 scores)

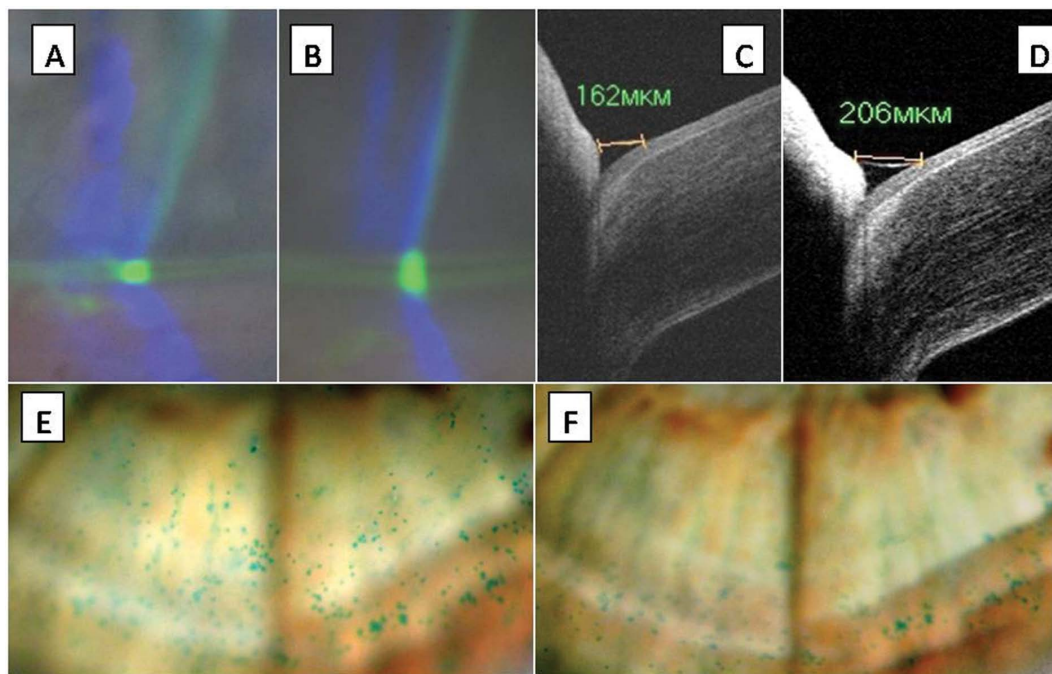


Рис. 4. Динамика состояния глазной поверхности в результате проведенной терапии (инстилляций 0,15 % натрия гиалуроната и 3,0 % трегалозы 4 раза в сутки и аппликации мази с витамином А на ночь) у пациента подгруппы 2.2 с ССГ средней тяжести в условиях липидо-водо-муцинодефицита: А — уменьшение высоты мениска при включении в исследование (индекс мениска 1:1); В — увеличение индекса мениска до 2:1 после терапии; С — уменьшение высоты слезного мениска по данным ОКТ до терапии; D — увеличение высоты слезного мениска в результате терапии; Е — патологическое окрашивание роговицы лиссаминовым зеленым до терапии (более 50 точек окрашивания, интенсивность окрашивания поля 3 балла, суммарная оценка окрашивания трех полей по Bijsterveld 7 баллов); F — уменьшение интенсивности окрашивания роговицы после терапии (более 10, но менее 50 точек окрашивания — интенсивность окрашивания поля 2 балла; суммарная оценка трех полей снизилась до 4 баллов)

Fig. 4. The dynamics of ocular surface as result of the therapy [0.15 % sodium hyaluronate and 3.0 % trehalose instillation 4 times a day and application of ointment with vitamin A at night] in the patient with moderate DE at the lipid-aqua-mucose-deficiency: A — tear meniscus height decrease when included in the study (meniscus index 1:1); B — an increase in the meniscus index up to 2:1 after the therapy; C — decrease in the height of the tear meniscus according to OCT data before therapy; D — increase in the height of the tear meniscus as a result of therapy; E — pathological staining of the cornea with lysamine green before therapy (more than 50 staining points, the intensity of the field staining 3 scores, the total staining of the three fields according to Bijsterveld 6 scores); F — decrease in the intensity of cornea staining after therapy (more than 10, but less 50 staining points — the intensity of field staining 2 scores; the total score of the three fields decreased to 4 scores)

(18 глаз) проводили инстилляцией эмульсии типа «жир—вода»; подгруппы 1.2 (18 глаз) — инстилляцией 0,15 % натрия гиалуроната (Хилабак®); подгруппы 2.3 (18 глаз) — инстилляцией биопротектора на основе 3,0 % трегалозы (Теалоз®) по 1–2 капли 3 раза в сутки. Всем лицам, вошедшим в 1-ю группу, дополнительно рекомендовали аппликации геля 5,0 % декспантенола на ночь, учитывая циркадное снижение продукции всех компонентов слезной пленки в ночное время. Пациенты подгруппы 2.1 (16 глаз) получали инстилляцию 0,15 % натрия гиалуроната (Хилабак®), а подгруппы 2.2 (16 глаз) — 0,15 % натрия гиалуроната (Хилабак®) и биопротектора на основе 3,0 % трегалозы (Теалоз®) 4 раза в сутки. Всем больным, включенным во 2-ю группу, дополнительно рекомендовали аппликации мази с витамином А на ночь.

Основным критерием эффективности терапии была динамика показателя времени разрыва слезной пленки через два месяца от начала лечения. В 1-й группе дополнительно учитывали динамику показателей OSDI, ксероза по Bijsterveld и симптома «дворников», а во 2-й группе,

помимо указанного, динамику показателя высоты нижнего слезного мениска (Opto-Vue, мкм). Тест Ширмера-1 и компрессионный тест Норна выполняли однократно при включении пациентов в исследование.

Статистическая обработка включала: расчет среднего и стандартного отклонения ($M \pm s$); оценку достоверности различий в начальной и конечной точке в пределах каждой из подгрупп (t -критерий Уилкоксона); оценку достоверности различий между тремя подгруппами 1-й группы (критерий Краскела — Уоллиса); оценку достоверности различий между двумя подгруппами 2-й группы (U -критерий Манна — Уитни) [14]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Как показано в таблице 1, достоверное увеличение времени разрыва слезной пленки в результате терапии было отмечено у всех пациентов 1-й группы с ССГ

Таблица 1. Влияние терапии на состояние глазной поверхности у пациентов с ССГ легкой степени в условиях липидо-муцинодефицита**Table 1.** The effect of therapy on the ocular surface state in mild DE patients under conditions of lipid-mucose-deficiency

Оцениваемый показатель ($M \pm s$) Estimated indicators ($M \pm s$)	ССГ легкой степени в условиях липидо-муцинодефицита (1-я группа наблюдения) Mild DE in conditions of lipid-mucose-deficiency (1 group)					
	Подгруппа 1.1 / Subgroup 1.1		Подгруппа 1.2 / Subgroup 1.2		Подгруппа 1.3 / Subgroup 1.3	
	до терапии before therapy	после терапии after therapy	до терапии before therapy	после терапии after therapy	до терапии before therapy	после терапии after therapy
Тест Норна, с TBUT, s	5,4 ± 0,5	6,2 ± 0,6 $p_1 < 0,05$	5,2 ± 0,4	6,6 ± 0,6 $p_1 < 0,05$	5,3 ± 0,5	7,1 ± 0,7 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
OSDI, баллы OSDI, scores	32,1 ± 3,2	21,4 ± 3,1 $p_1 < 0,05$	33,2 ± 4,1	18,3 ± 1,5 $p_1 < 0,05$	31,9 ± 3,5	12,4 ± 2,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Показатель ксероза, баллы Xerosis index, scores	4,43 ± 0,4	3,9 ± 0,6 $p_1 > 0,05$	4,4 ± 0,5	3,5 ± 0,4 $p_1 < 0,05$	4,42 ± 0,5	3,1 ± 0,3 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Симптом «дворников», баллы 'Lid-wipers' symptom, scores	1,9 ± 0,3	1,5 ± 0,5 $p_1 > 0,05$	1,92 ± 0,2	1,6 ± 0,6 $p_1 > 0,05$	1,96 ± 0,3	1,55 ± 0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 — достоверность отличия от состояния до начала терапии (t-критерий Уилкоксона); p_2 — достоверность отличия подгруппы 1.3 от подгрупп 1.1 и 1.2 (критерий Краскела — Уолиса).

Note: p_1 — the significance of the difference from the state before the therapy (Wilcoxon's t-test); p_2 — the significance of the difference in subgroup 1.3 from subgroup 1.1 and 1.2 (Kruskal — Wallis test).

Таблица 2. Влияние терапии на состояние глазной поверхности у пациентов с ССГ средней тяжести на фоне липидо-водо-муцинодефицита**Table 2.** The effect of the therapy on the ocular surface in moderate DE patients at the lipid-aqua-mucose-deficiency

Оцениваемый показатель ($M \pm s$) Estimated indicators ($M \pm s$)	ССГ средней тяжести на фоне липидо-водо-муцинодефицита (2-я группа наблюдения) Moderate DE patients on the background of lipid-aqua-mucose-deficiency (2 group)			
	Подгруппа 2.1 / Subgroup 2.1		Подгруппа 2.2 / Subgroup 2.1	
	до терапии / before therapy	после терапии / after therapy	до терапии / before therapy	после терапии / after therapy
Тест Норна, с TBUT, s	3,5 ± 0,3	4,7 ± 0,3 $p_1 < 0,05$	3,4 ± 0,2	5,2 ± 0,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
OSDI, баллы OSDI, scores	46,8 ± 8,1	31,2 ± 4,5 $p_1 < 0,05$	47,3 ± 7,2	22,4 ± 3,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Высота нижнего слезного мениска, мкм Tear menisci height, μm	168,3 ± 21,2	197,23 ± 46,7 $p_1 > 0,05$	160,5 ± 30,1	220,15 ± 28,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Показатель ксероза, баллы Xerosis index, scores	6,1 ± 0,7	5,2 ± 0,6 $p_1 < 0,05$	6,2 ± 0,6	4,5 ± 0,5 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Симптом «дворников», баллы 'Lid-wipers' symptom, scores	2,51 ± 0,2	2,2 ± 0,6 $p_1 > 0,05$	2,53 ± 0,3	2,1 ± 0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 — достоверность отличия от состояния до начала терапии (t-критерий Уилкоксона); p_2 — достоверность отличия подгруппы 1.3 от подгрупп 1.1 и 1.2 (критерий Краскела — Уолиса).

Note: p_1 — the significance of the difference from the state before the therapy (Wilcoxon's t-test); p_2 — the significance of the difference of subgroup 1.3 from subgroup 1.1 and 1.2 (Kruskal — Wallis test).

легкой степени на фоне липидо-муцинодефицита. Тем не менее достоверно более выраженная положительная динамика ВРСП была зафиксирована в подгруппе 1.3 (инстилляций биопротектора на основе 3 % трегалозы). Сходную положительную динамику продемонстрировал и показатель OSDI (табл. 1). Что касается показателя ксероза по Bijsterveld, то тенденция к его снижению в подгруппе 1.1 (инстилляций эмульсии типа «жир—вода») оказалась статистически незначимой. Значимое снижение показателя ксероза имело место в подгруппе 1.2 (инстилляций 0,15 % натрия гиалуроната) и в подгруппе 1.3

(инстилляций биопротектора на основе 3 % трегалозы). Полученные нами результаты могут быть объяснены тем, что в подгруппе 1.1 снижение показателя ксероза было связано только с увеличением ВРСП, в то время как в подгруппах 1.2 и 1.3 еще и с непосредственным влиянием натрия гиалуроната или трегалозы на состояние эпителиальной выстилки конъюнктивы и роговицы [1, 3, 11–13]. При этом достоверно более выраженное уменьшение показателя ксероза (снижение выраженности дефицита «заякоренных» муцинов) было отмечено в результате инстилляций трегалозы. Уменьшение

интенсивности окрашивания конъюнктивального поля с 3 баллов (>50 точек) до 1 балла (<10 точек) у пациентов подгруппы 1.3, получавшего инстилляцию 3 % трегалозы (3 раза в сутки) и аппликации 5 % декспантенола (на ночь), показано на рисунке 3.

Таким образом, хотя все три использованных подхода к стабилизации ВРСП и купированию симптомов ССГ оказались эффективными (в подгруппе 1.1 — замещение липидного слоя слезной пленки; в подгруппе 1.2 — «связывание» избыточного водного компонента слезной пленки; в подгруппе 1.3 — компенсация дефицита «заякоренных» муцинов), достоверно лучшего эффекта удалось достигнуть в результате применения биопротектора на основе 3 % трегалозы.

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что лечебное воздействие привело к достоверному увеличению времени разрыва слезной пленки и достоверному снижению показателя OSDI у всех пациентов 2-й группы (ССГ средней тяжести в условиях липидо-водо-муцинодефицита). Вместе с тем достоверно более выраженная положительная динамика указанных показателей имела место в подгруппе 2.2 (инстилляцией натрия гиалуроната и трегалозы). Как было отмечено выше, критерием выбора натрия гиалуроната в качестве слезозаместителя у больных с признаками вододефицита была его способность «связывать» и/или замещать водный компонент слезной пленки, а также восстанавливать морфофункциональное состояние эпителиальной выстилки конъюнктивы и роговицы [1, 3, 4]. Именно этим фактом можно объяснить положительную тенденцию к увеличению высоты нижнего слезного мениска в результате проведенной терапии у всех пациентов 2-й группы. Однако в подгруппе 2.1 данная тенденция была статистически недостоверной, а в подгруппе 2.2 — достоверной. По-видимому, в подгруппе 2.2 отмечалось синергическое положительное действие натрия гиалуроната и трегалозы в отношении улучшения функции добавочных слезных желез конъюнктивы. Это трактовку подтверждает статистически более выраженное снижение показателя ксероза (уменьшение дефицита «заякоренных» муцинов) у пациентов подгруппы 2.2 (инстилляцией натрия гиалуроната и трегалозы) сравнительно с подгруппой 2.1 (инстилляцией натрия гиалуроната). При этом достоверное снижение показателя ксероза было отмечено как в подгруппе 2.2, так и в подгруппе 2.1.

Полученные нами результаты позволяют заключить, что у пациентов с ССГ средней тяжести в условиях комбинированного липидо-водо-муцинодефицита оптимальным подходом к заместительной терапии является сочетанное проведение инстилляций натрия гиалуроната и трегалозы. Положительная динамика состояния глазной поверхности у пациента подгруппы 2.2 в результате терапии продемонстрирована на рисунке 4.

Данные ранее проведенных исследований дают основание считать, что у пациентов подгруппы 1.3 (инстилляцией 3 % трегалозы 3 раза в сутки в сочетании

с аппликациями декспантенола на ночь) в результате двух месяцев терапии было достигнуто состояние глазной поверхности (тест Норна ≥ 7 с; табл. 1), позволяющее безопасно и эффективно выполнять рефракционные лазерные вмешательства на роговице (при условии продолжения биопротекторной терапии в послеоперационном периоде) [5, 6, 18]. С нашей точки зрения, у пациентов подгруппы 2.2 слезозаместительную и кератопротекторную терапию (инстилляцией 0,15 % натрия гиалуроната и 3 % трегалозы 4 раза в сутки, аппликации витамина А на ночь) необходимо продолжать, поскольку временной интервал, необходимый для достижения состояния глазной поверхности, позволяющего безопасно проводить лазерные рефракционные вмешательства на роговице (тест Норна ≥ 7 с) у пациентов с фоновым предоперационным ССГ средней тяжести, составляет не менее трех месяцев [18].

Необходимо отметить, что, несмотря на достоверное увеличение ВРСП и купирование OSDI у пациентов, включенных в исследование, указанные показатели все-таки не достигли значений, характеризующих состояние глазной поверхности в условиях нормы (тест Норна ≥ 10 с; OSDI <5). По нашему мнению, дальнейшая оптимизация терапии ССГ легкой и средней тяжести может быть связана с дополнительным лечебным воздействием, направленным на купирование липидодефицита (при ССГ легкой и средней тяжести) и вододефицита (при ССГ средней тяжести).

Так, у части наблюдавшихся было зафиксировано снижение выраженности симптома «дворников», что соотносится с результатами ранее проведенных нами исследований и может быть связано с влиянием заместительной и кератопротекторной терапии на состояние эпителия краев век [18]. Однако ни в одной из подгрупп данная положительная тенденция не была статистически достоверной, а полученные результаты характеризовались большой дисперсией. Приведенные данные позволяют считать, что ни в одной из подгрупп не произошло снижения выраженности липидодефицита. На наш взгляд, комплексное лечебное воздействие у данной категории пациентов с наличием липидодефицита, помимо слезозамещения и кератопротекции, должно включать еще и так называемую терапевтическую гигиену век. Это подтверждается результатами ряда зарубежных и отечественных работ, свидетельствующих о том, что терапевтическая гигиена век у пациентов с ССГ в условиях ДМЖ дает возможность достоверно снизить выраженность липидодефицита и повысить время разрыва слезной пленки [19–21]. В частности, такой положительный эффект был отмечен в результате применения средства Теагель® (на основе полоксамера 188 и ПЭГ-80) и салфеток Блефаклин® (содержащих ПЭГ-8, полоксамер 184, полисорбат 20, каптоприла глицин, пропиленгликоль, ПЭГ 6, глицериды каприловой и каприновой кислоты, экстракт *centella asiatica*, экстракт корня *Iris florentina*, ППГ-5 цетет 20, ретинила пальмитат, натрия гиалуронат) [18].

Терапевтическая гигиена век может включать в себя три этапа: 1) очищение век при помощи средства Теагель® (включая зону роста ресниц и межресничное пространство края век) от косметических средств и/или чешуек ороговевшего эпителия; 2) проведение теплых компрессов ($\approx 37\text{--}38^\circ\text{C}$) на область сомкнутых век при помощи увлажненных кипяченой водой косметических дисков (для размягчения «пробок» из загустевшего секрета мейбомиевых желез, обтурирующих их выводные протоки); 3) проведение кругового точечного массажа края век с последующей обработкой краев век салфеткой Блефаклин® (для восстановления функциональной активности мейбомиевых желез за счет механической эвакуации размягченных «пробок» из устьев их протоков и лечебного воздействия компонентов, входящих в салфетку) [19–21].

С нашей точки зрения, во 2-й группе наблюдения оптимизация комплексной терапии ССГ в условиях липидо-водо-муцинодефицита, помимо применения терапевтической гигиены век, может быть связана и с проведением инстилляций циклоспорина-А. Наше мнение основывается на результатах ранее проведенных исследований, в том числе включенных в рекомендации международного соглашения DEWS-II [1, 3]. Полученные авторами результаты дают основание считать, что использование с этой целью офтальмологического раствора 0,05 % циклоспорина-А позволит дополнительно снизить выраженность как водо-муцинодефицита, так и липидодефицита [1–3].

Резюмируя полученные нами данные, можно заключить, что дифференцированные подходы к заместительной и кератопротекторной терапии ССГ могут включать: при ССГ легкой степени в условиях липидо-муцинодефицита — инстилляцию биопротектора на основе 3 % трегалозы (Теалоз®) 3 раза в сутки в сочетании с аппликациями 5 % декспантенола на ночь; при ССГ средней тяжести на фоне липидо-водо-муцинодефицита — инстилляцию

0,15 % натрия гиалуроната (Хилабак®, 4 раза в сутки) в сочетании с биопротектором на основе 3 % трегалозы (Теалоз®, 4 раза в сутки) и аппликациями мази с витамином А на ночь. Дальнейшая оптимизация терапии ССГ легкой и средней тяжести в условиях липидодефицита, обусловленного ДМЖ, может быть связана с проведением терапевтической гигиены век, а ССГ средней тяжести при наличии выраженного вододефицита — с инстилляциями 0,05 % циклоспорина-А.

ВЫВОДЫ

1. По нашему мнению, заместительная и кератопротекторная терапия у пациентов с гиперсекреторным ССГ легкой степени на фоне липидо-муцинодефицита может включать инстилляцию биопротектора на основе 3 % трегалозы (Теалоз®) 3 раза в сутки в сочетании с аппликациями 5 % декспантенола на ночь.

2. С нашей точки зрения, при гипосекреторном ССГ средней тяжести в условиях липидо-водо-муцинодефицита с целью слезозамещения и кератопротекции могут быть рекомендованы инстилляцию 0,15 % натрия гиалуроната (Хилабак®, 4 раза в сутки) в сочетании с биопротектором на основе 3 % трегалозы (Теалоз®, 4 раза в сутки) и аппликациями мази с витамином А на ночь.

3. При ССГ легкой и средней тяжести в условиях липидодефицита, ассоциированного с дисфункцией мейбомиевых желез, помимо заместительной и кератопротекторной терапии, комплексное лечебное воздействие может включать терапевтическую гигиену век, а при ССГ средней тяжести с выраженным вододефицитом — инстилляцию 0,05 % циклоспорина-А.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Янченко С.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, написание текста;
Малышев А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста;
Сахнов С.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Chauhan S.K., de Paiva C.S., Gomes J.A.P., Hammit K.M., Jones L., Nichols J.J., Novak G.D., Stapleton F., Wilcox M.D.P., Wolffsohn J.S., Sullivan TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The Ocular Surface*. 2017;XX:1–11. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.003
- Stapleton F., Optom M.C., Alves M., Bunya V.Y., Jalbert I., Lekhanont K., Malet F., Na Kyung-Sun, Schaumberg D., Ushino M., Vehof J., Viso E., Vitale S., Jones L., Optom F.C. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*. 2017;15:334–365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 448 с. [Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye and ocular surface diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 448 p. (In Russ.)].
- Baudouin C., Messmer E., Aragona P., Geerling G., Akova Y.A., Benitez-del-Castillo J., Boboridis K.G., Merayo-Llones J., Rolando M., Labetoulle Revisiting the vicious circle of the dry eye disease: focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br. J. Ophthalmol.* 2016;100(3):300–306. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307415
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у пациентов перед рефракционными операциями. *Офтальмология*. 2018;15(1):92–101. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V. Dry eye epidemiology in patients before refractive operations. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologiya*. 2018;15(1):92–101 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-92-101
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у пациентов перед хирургией катаракты. *Офтальмология*. 2020;17(2):281–289. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V. Dry eye epidemiology in patients before cataract surgery. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologiya*. 2020;17(2):281–289 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-2-281-289
- Donnenfeld E. Dry eye after LASIK. *Cataract & Refractive Surgery Today*. 2011;5:31–33.
- Shtein R.M. Post-LASIK dry eye. *Expert. Rev. Ophthalmol.* 2011;6(5):575–582. DOI: 10.1586/eop.11.56
- Shoja M.R., Besharati M.R. Dry eye after LASIK for myopia: incidence and risk factors *European Journal of Ophthalmology*. 2007;17(1):1–6. DOI: 10.1177/112067210701700101
- Berk T.A., Schlenker M.B., Campos-Moller X., Pereira A.M., Ahmed I.K. Visual and refractive outcomes in manual versus femtosecond laser-assisted cataract surgery: a single-centre retrospective cohort analysis of 1838 eyes. *Ophthalmology*. 2018;6. PII: S0161-6420(17)33311-0:1172–1180. DOI: 10.1016/j.optha.2018.01.028
- Guo N., Puhlev D., Brown D.R., Mansbridge J., Levine F. Trehalose expression confers desiccation tolerance in human cells. *Nature Biotechnology*. 2000;18(2):168–171. DOI: 10.1038/72616
- Hill-Bator A., Misiuk-Hojbo M., Marycz K., Cziesiak J. Trehalose-based eye drops preserve viability and functionality of cultured human corneal epithelial cells during desiccation. *Hindawi Publishing Corporation BioMed*. 2014;Article ID 292139. DOI: 10.1155/2014/292139
- Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br. J. Ophthalmol.* 2001;85(5):610–612. DOI: 10.1136/bjo.85.5.610

14. Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. *Офтальмохирургия*. 2016;1:73–77. [Shpak A.A. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftalmohirurgiya*. 2016;1:73–77 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2016-1-73-77
15. Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1969;82:10–14. DOI: 10.1001/archophth.1969.00990020012003
16. Korb D.R. The tear film — its role today and in future. In *The Tear Film, structure, function and examination*. Butterworth — Heimann. 2002. 254 p.
17. Nichols K.N., Foulks G.N., Bron A.J., Glasgow B.J., Dogru M., Tsubota K., Lemp M.A., Sullivan D.A. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: *Executive Summary IOVS, Special Issue*. 2011;52(4):1923–1929. DOI: 10.1167/jovs.10-6997a
18. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. Оптимизация терапии синдрома «сухого глаза» у пациентов перед рефракционными вмешательствами. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(4):87–94. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V. Optimization of therapy for dry eye syndrome in patients before refractive interventions. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal*. 2018;11(4):87–94 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-87-94
19. Guillon M., Maissa C., Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye and contact lens*. 2012;38(5):306–312. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3182658699
20. Peral A., Alonso J., Garsia-Garsia C., Nino-Rueda C., Calvo del Bosque P. Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative analysis of eyelid and conjunctiva microbiota. *Eye and contact lens*. 2016;42(6):366–370. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000221
21. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Федотова Н.В., Орехова О.Ю. Гигиена век в подготовке к лазерной рефракционной хирургии. *Вестник офтальмологии*. 2016;5:83–88. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Fedotova N.V., Orekhova O.Y. Eye lid hygiene in chronic allergic blepharoconjunctivitis patients before laser refractive surgery. *Annals of Ophthalmology* = *Vestnik oftalmologii*. 2016;5:83–88 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2016325

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Янченко Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней, заведующий офтальмологическим отделением
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сахнов Сергей Николаевич
кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой глазных болезней, директор
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Yanchenko Sergei V.
MD, Professor, ophthalmologist
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May str., 1, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Malyshev Alexei V.
MD, Professor, head of ophthalmology department
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May str., 1, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Kuban State Medical University
Krasnodar branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Sakhnov Sergey N.
PhD, head of ophthalmology department, director
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation