

Роль витамина С в комплексном подходе к оптимизации репаративного процесса после роговичной хирургии



Н.В. Майчук



А.А. Наумцева



Н.Ш. Сархадов

ФЦОМГ «YourMed»

ул. Молодежная, 7, корп. 1, Химки, Московская область, 141407, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(4):793-801

Цель: оценить роль витамина С в процессе заживления роговицы после рефракционных операций поверхностного типа. **Пациенты и методы.** Литературный обзор посвящен анализу возможных вариантов оптимизации фармакологического сопровождения дезэпителизирующей кернеальной хирургии. Исследователями была продемонстрирована важная роль аскорбиновой кислоты (АК) в правильном заживлении поврежденной ткани, а также дефицитных состояний по витамину С как фактора риска замедленной и извращенной регенерации. Было обследовано 46 пациентов (92 глаза) после операции трансФРК, проведенной с помощью эксимерного лазера Schwind Amaris 1050 RS (Германия) по поводу миопии средней и высокой степени. Средний сферозэквивалент рефракции составил $-6,89 \pm 2,27$ дптр, средний возраст пациентов $27,50 \pm 3,11$ года. Пациенты были разделены на 2 группы по критерию наличия признаков субэпителиальной фиброплазии (СЭФ), определяемой биомикроскопически и/или при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) роговицы в виде зоны гиперрефлексивности в поверхностных слоях стромы роговицы. Всем пациентам проводили анализ содержания витамина С в плазме крови. Забор крови проводился натощак, все пациенты отрицали регулярный прием витаминно-минеральных комплексов в предшествующие три месяца. **Результаты.** В результате проведенного анализа было выявлено: несмотря на то что все пациенты в обеих группах находились в пределах референтного диапазона нормального содержания витамина С, регламентированного лабораторией ($4,0-20,0$ мкг/мл), в группе пациентов с СЭФ отмечалась тенденция к более низким показателям содержания данного показателя: $11,91 \pm 2,98$ и $14,02 \pm 4,11$ соответственно. **Заключение.** На основе проведенного литературного поиска была сформулирована гипотеза о возможности компенсации дефицита АК при его выявлении у пациентов группы риска развития субэпителиальной фиброплазии после операции ФРК. Таким образом, АК играет существенную роль в репаративной регенерации после роговичной травмы, в том числе хирургической. Эпителий роговицы является основным депо витамина С в тканях глаза. При проведении ФРК и других операций на роговице с удалением поверхностного эпителия качество репаративного процесса коррелирует со скоростью реэпителизации. Гиповитаминоз витамина С может лежать в основе патологической регенерации фиброзных элементов и приводить к развитию СЭФ. Включение биологически активных добавок АК является перспективным направлением оптимизации комплексного сопровождения кернеальной хирургии. Режим, длительность и рекомендованные дозировки нутрицевтической поддержки требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота, витамин С, эпителий, репаративная регенерация, дефицит, провоспалительные факторы, роговица

Для цитирования: Майчук Н.В., Наумцева А.А., Сархадов Н.Ш. Роль витамина С в комплексном подходе к оптимизации репаративного процесса после роговичной хирургии. *Офтальмология*. 2024;21(4):793-801. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-793-801>

Прозрачность финансовой деятельности: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бауш Хелс». Позиция авторов статьи может отличаться от позиции компании ООО «Бауш Хелс».

Конфликт интересов отсутствует.



The Role of Vitamin C in a Comprehensive Approach to Optimizing the Reparative Process after Corneal Surgery

N.V. Maychuk, A.A. Naumtseva, N.Sh. Sarhadov

"YourMed"

Molodezhnaya str., 7, bld. 1, Khimki, Moscow Region, 141407, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(4):793–801

Objective: to assess the role of vitamin C in the process of corneal healing after superficial refractive surgeries. **Patients and methods.** We conducted a literature review devoted to the analysis of possible options for optimizing the pharmacological support of de-epithelializing corneal surgery. The researchers demonstrated the important role of ascorbic acid (AA) in the proper healing of damaged tissue, as well as vitamin C deficiency states as a risk factor for delayed and distorted regeneration. A total of 46 patients (92 eyes) were examined at the Federal Center for Ophthalmology and Microbiology of the Russian Federation after transPRK surgery performed with the Schwind Amaris 1050 RS excimer laser (Germany) for moderate to high myopia. The average spherical equivalent of refraction was -6.89 ± 2.27 D. The average age of the patients was 27.50 ± 3.11 years. The patients were divided into 2 groups based on the presence of signs of subepithelial fibroplasia determined biomicroscopically and/or by optical coherence tomography (OCT) of the cornea in the form of a hyperreflectivity zone in the superficial layers of the corneal stroma. All patients underwent analysis of the vitamin C content in their blood plasma. Blood was collected on an empty stomach; all patients denied regular intake of vitamin and mineral complexes in the previous three months. The analysis revealed that despite the fact that all patients in both groups were within the reference range of normal vitamin C content regulated by the laboratory ($4.0\text{--}20.0$ $\mu\text{g/ml}$), a tendency towards lower levels of this indicator was noted in the group of patients with SEF: 11.91 ± 2.98 and 14.02 ± 4.11 , respectively. **Conclusion.** Based on the literature search, a hypothesis was formulated about the possibility of compensating for AC deficiency when it is detected in patients at risk of developing subepithelial fibroplasia after PRK surgery. Thus, AC plays a significant role in reparative regeneration after corneal trauma, including surgical trauma. The corneal epithelium is the main depot of vitamin C in the eye tissues. During PRK and other corneal surgeries with removal of the superficial epithelium, the quality of the reparative process correlates with the rate of reepithelialization. Hypovitaminosis of vitamin C may underlie pathological regeneration of fibrous elements and lead to the development of SEF. The inclusion of biologically active additives AA is a promising direction for optimizing the comprehensive support of corneal surgery. The regimen, duration and recommended dosages of nutraceutical support require further study.

Keywords: ascorbic acid, vitamin C, epithelium, regenerative regeneration, deficiency, proinflammatory factors, cornea, corneal surgery

For citation: Maychuk N.V., Naumtseva A.A., Sarhadov N.Sh. The Role of Vitamin C in a Comprehensive Approach to Optimizing the Reparative Process after Corneal Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):793–801. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-793-801>

Financial Disclosure: the article was prepared with the support of Bausch Health LLC. The position of the authors of the article may differ from the position of Bausch Health LLC.

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

В современной офтальмохирургической практике широко применяют деэпителизирующие технологии роговичной хирургии, такие как поверхностная кератотомия в различных вариантах: как с целью коррекции аметропий, так и при дистрофиях базальной мембраны, рубцах и поверхностных помутнениях роговицы, еpi-off УФ-кросслинкинг роговичного коллагена с целью стабилизации прогрессирования кератэктатического процесса. Работами ряда авторов показано, что успех репаративной регенерации после данных операций во многом зависит от качества и скорости восстановления эпителия [1, 2]. В настоящее время значительное внимание уделяется эффективному и безопасному ведению послеоперационного периода, а также способам, направленным на формирование стабильного рефракционного результата [3, 4]. Одним из условий для достижения этих целей является поиск дополнительных

методов фармакологической поддержки и сопровождения корнеальной хирургии.

Регенерация эпителиальной раны роговицы в послеоперационном периоде играет ключевую роль в восстановительном периоде после деэпителизирующих вмешательств, таких как фоторефракционная кератэктомия (ФРК), фототерапевтическая кератэктомия (ФТК), УФ-кросслинкинг роговичного коллагена. Замедленная регенерация раневой поверхности после перечисленных хирургических вмешательств может привести к ряду осложнений, таких как haze (флер), одной из причин которого является отек стромы в результате нарушения барьерной функции эпителия [3, 5, 6]. Возможны также инфекционные осложнения, чаще всего в виде кератита, сопровождающегося передним увеитом [7]. Нередкой проблемой послеоперационного периода являются рецидивирующие эрозии [8]. Это обстоятельство вынуждает искать новые пути решения этих задач. В связи с актуальностью обозначенной темы нами проведен

Н.В. Майчук, А.А. Наумцева, Н.Ш. Сархадов

Контактная информация: Наумцева Анастасия Александровна dr.naumtseva@gmail.com

Роль витамина С в комплексном подходе к оптимизации репаративного процесса...

литературный обзор, посвященный анализу возможных вариантов оптимизации фармакологического сопровождения деэпителизирующей корнеальной хирургии, а также пилотное исследование, подтверждающее обозначенные теоретические выкладки.

Различают следующие виды регенерации роговицы: физиологическая, репаративная и заместительная. Физиологическую регенерацию характеризует постоянное обновление клеточного состава ткани в обычных (физиологических) условиях, что обеспечивает нормальное функционирование ткани. Понятие репаративной регенерации связано с восстановлением поврежденной ткани, такая регенерация направлена на полное восстановление образовавшегося дефекта. Из структур роговой оболочки к полной репаративной регенерации способен только передний эпителий. Процессы фибротизации раневого канала находятся под контролем множества различных биологически активных низкомолекулярных веществ, особенно факторов роста. К ним можно отнести трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β), фосфолипидный фактор роста (PLGFs), топический фактор роста нервов (NGF), эндогенные опиоиды и др. ТФР-β является мощным стимулятором фибротизации, его способность стимулировать фибробласты реализуется через рецепторы на поверхности клетки. Необходимо подчеркнуть, что ход и качество регенерации структурных элементов роговицы зависят от особенностей повреждающего фактора [9]. Основной проблемой неконтролируемой фибротизации является ухудшение оптических свойств роговой оболочки, основным из проявлений которого является снижение прозрачности. Одним из главных направлений фармакологической поддержки при операциях на роговице является подавление избыточной фибротизации и создание условий для максимально полноценного течения процесса заживления хирургической травмы [6, 10].

Регенерация ран — физиологический процесс, направленный на восстановление анатомической структуры и функции поврежденной ткани. Он включает в себя ряд последовательных процессов: воспаление, пролиферацию и ремоделирование тканей и подразумевает сложное взаимодействие множества различных иммунных и тканевых клеток-посредников и внеклеточного матрикса [6, 11]. Клеточные процессы управляются цитокинами, такими как TGF-β, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1β (IL-1β), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) [9, 12]. Несколько исследований показали, что присутствие аскорбиновой кислоты может стимулировать биосинтез компонентов внеклеточного матрикса и пролиферацию фибробластов [13, 14]. Фибробласты роговицы человека, стимулированные аскорбатом, способны продуцировать фибриллы регулярной формы, что указывает на решающую роль аскорбиновой кислоты в корректном

заживлении тканей роговицы и уменьшении образования рубцов [13–15].

Авторами выделен ряд факторов, влияющих на регенерацию ткани [15]. К ним относятся возраст, объем и расположение раны, состояние иммунной системы и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет I и II типа, дефицит определенных витаминов и микроэлементов. Аскорбиновая кислота (АК) — это природный водорастворимый витамин, который играет важную роль в ряде физиологических и метаболических функций организма человека. Из-за отсутствия фермента L-гулонолактоноксидазы (GULO), отвечающего за последний этап синтеза АК, она не может синтезироваться в организме человека эндогенно, поэтому потребление с пищей имеет важное значение [16–18]. Поступившая АК транспортируется в организме с помощью натрий-зависимых переносчиков SVCT1 и SVCT2 [18, 19] и далее доставляется в клетки, где выполняет роль антиоксиданта, подавляющего уровень внутриклеточных активных форм кислорода [20–22].

Важность аскорбата в рационе доказана еще во времена распространения цинги (заболевание Меллера — Барлоу, скорбут), при которой наблюдается замедленное заживление и снижение скорости синтеза и созревания коллагена [5, 23, 24]. Наряду с выраженными антиоксидантными свойствами АК является важным кофактором в реакции синтеза коллагена, где она крайне важна для гидроксирования пролина и лизина. Без гидроксирования этих аминокислот проколлаген не может правильно сшиваться с образованием стабильных коллагеновых фибрилл, а гликозидные связи между коллагеном и специфическими гликозамингликанами не могут быть образованы [25, 26]. Нарушение точной организации коллагена в строге роговицы может привести к снижению ее прозрачности, поскольку она зависит от расположения фибрилл, расположенных параллельно друг другу. Было также доказано, что витамин С подавляет провоспалительные процессы с помощью плейотропных механизмов [27].

Группой авторов [27] было проведено доклиническое исследование процессов заживления кожной раны на различных стадиях, включая воспаление, пролиферацию и созревание тканей, на мышах, которые лишены способности синтезировать витамин С самостоятельно. Мышей делили на три группы: 1 — мыши с достаточным содержанием витамина С в рационе, 2 — мыши с дефицитом витамина С в рационе, 3 — мыши с дефицитом витамина С в рационе, но с добавлением аскорбиновой кислоты в питьевую воду. Срезы раневой поверхности, окрашенные трихромом по Массону, на 7-й день продемонстрировали наличие плотной грануляционной ткани и более значимое отложение коллагена у мышей в 1-й и 3-й группах по сравнению со 2-й. В 1-й и 3-й группах базальная пластинка и кератиновый слой были хорошо развиты и представляли собой дифференцируемые

структуры. У мышей 2-й группы была обнаружена рыхлая грануляционная ткань со сниженным отложением коллагена. Уровни транскрипторов провоспалительных сигнальных цитокинов (IL-1 β , KC, TNF- α) оставались повышенными на 14-й день во 2-й группе мышей по сравнению с остальными группами. Таким образом, было показано, что витамин С играет важную роль не только в синтезе коллагена, но и в различных аспектах процесса заживления ран, а также в подавлении медиаторов воспаления в ране.

Jialin Chen и соавт. в исследовании *in vivo* на мышах определили, что АК способствует заживлению эпителиальных ран роговицы за счет повышения стволовой активности эпителиальных клеток. Под общей анестезией авторы осуществляли деэпителизацию роговицы диаметром 3 мм. В экспериментальной группе инстиллировали 10 % раствор 2-фосфат L-аскорбиновой кислоты (2-Ф L-AK), а в контрольной группе использовали физиологический раствор. Площадь эпителиальных дефектов на аналогичных сроках наблюдения была значительно меньше в группе, получавшей 2-Ф L-AK. В этой группе обнаружена повышенная экспрессия маркера пролиферации (Ki67) и маркера эпителиальных стволовых клеток роговицы ANP63, что указывает на многофакторный положительный эффект АК. Усиление стволовой активности клеток роговичного эпителия мышей подтверждалась увеличением способности к образованию клонов и повышением экспрессии маркеров стволовых клеток p63 и SOX2 в основной группе. Было обнаружено, что высокие концентрации АК присутствуют в роговичном эпителии, причем в 14 раз выше, чем в водянистой влаге, что указывает на потенциально важную роль витамина С для обменных процессов и регенерации эпителия роговицы [22, 23, 28–30].

Группа авторов из Китая [31], исследовавших роль АК в заживлении ожогового повреждения роговицы лабораторных мышей щелочами, показала, что частое местное применение АК быстро подавляло инфильтрацию воспалительными клетками, способствовало восстановлению лимбальных стволовых клеток. Известно, что лимбальные стволовые клетки эпителия обладают потенциалом к самообновлению, пролиферации и дифференцировке. Стволовые клетки роговицы могут продуцировать транзиторные амплифицирующие клетки (ТАС), обладающие высокой способностью к пролиферации и дифференцировке. ТАС мигрируют к центру и замещают утраченные эпителиальные клетки, что важно для поддержания прозрачности роговицы [11, 26, 28]. Инстиляция АК способствовала заживлению эпителиальных ран роговицы и усиливала экспрессию p63 *in vivo* через 48 часов после ожогового повреждения. Регенерация эпителия в группе, получавшей АК, завершалась на 10-й день. Умеренное помутнение роговицы возникало в первый день после травмы, но к десятому дню после лечения АК практически полностью резорбировалось.

Известно, что хроническое воздействие ультрафиолетового излучения может приводить к развитию ряда офтальмологических заболеваний (птеригиум, катаракта, климатическая каплевая кератопатия и др.). При хроническом ультрафиолетовом повреждении роговицы происходят процессы фотоокисления с образованием свободных радикалов и активных форм кислорода. Считается, что существует тонкий баланс между уровнем активных форм кислорода и антиоксидантов в роговице [20, 21], но некоторые виды, включая человека, могут перерабатывать окисленный витамин С и функционировать при более низком уровне аскорбата для удовлетворения метаболических потребностей. Однако высокое содержание АК в эпителии роговицы блокирует повреждение более глубоких структур глаза за счет поглощения УФ-излучения [13].

Группой авторов проведено экспериментальное исследование, целью которого явилось определение влияния хронического воздействия УФ-излучения и дефицита аскорбата на ультраструктуру стромы роговицы [32]. В эксперименте использовали 8 морских свинок-альбиносов в возрасте 7 месяцев. Все животные находились под люминесцентными лампами дневного освещения мощностью 36 Вт с циклом свет-темнота по 12 часов. Испытуемые были разделены на 4 группы: группа А — нормальное потребление аскорбата в рационе, без воздействия УФ; группа В — дефицит аскорбата в рационе, без УФ-воздействия; группа С — нормальное потребление аскорбата в рационе с УФ-воздействием по 40 минут и группа D — дефицит аскорбата в рационе и 40-минутное УФ-воздействие. До эксперимента и 2 раза в месяц во время исследования роговицу каждого животного оценивали с помощью местного применения 2,5 % раствора флюоресцеина для выявления эпителиальных эрозий, а также проводили пахиметрию на 1, 5, 10, 15-й неделе. В ходе эксперимента через 5, 10 и 15 недель толщина роговицы была значительно больше в группах, подвергшихся УФ-облучению. Авторы показали, что УФ-индуцированное утолщение стромы не сопровождалось гиперплазией коллагеново-фибрилярного массива, а было связано с изменением плотности коллагеновых фибрилл, обусловленным поглощением воды из внеклеточного матрикса. Данное исследование показало, что при дефиците витамина С может возникать дисбаланс активных форм кислорода и антиоксидантов, что может приводить к окислительному повреждению и изменениям ультраструктуры роговицы.

Фоторефракционная кератэктомия (ФРК) — вид лазерной рефракционной хирургии, используемый для моделирования стромы роговицы с целью коррекции аномалий рефракции, таких как миопия, астигматизм, в том числе иррегулярный, и применяемый в современной офтальмологии не только для коррекции первичных аметропий, но и при выполнении оптикореконструктивных вмешательств на ранее поврежденной глазной поверхности. Важным преимуществом этого метода

является минимальное ослабление биомеханической резистентности роговицы, более быстрое по сравнению с клапанной хирургией (ЛАЗИК, ФемтоЛАЗИК), восстановление нейротрофической функции и слезопродукции, минимальный риск интраоперационных осложнений. Вместе с тем одним из потенциальных осложнений ФРК является субэпителиальная фиброплазия в зоне проведенного лазерного вмешательства, обуславливающая снижение как некорригированной, так и максимально корригированной остроты зрения и приводящая к частичному регрессу рефракционного эффекта.

Авторами из Аргентины было показано, что после ФРК, при которой удаляется эпителиальный слой, богатый аскорбатом, субэпителиальное помутнение роговицы наблюдалось преимущественно в летние месяцы [13, 32], однако после введения в рекомендации пациентам применения до- и послеоперационных добавок витамина С частота помутнений снизилась с 3,7 % до нуля [13]. Авторы также выявили, что пациенты с климатической каплевой кератопатией в Патагонии (Аргентина) наряду с неблагоприятными климатическими условиями (высокая солнечная радиация, ветры, низкая влажность) имеют низкий уровень витамина С в крови [13].

Помутнение роговицы является в том числе результатом воспалительной реакции и выработки токсических веществ, таких как оксиды, наряду с задержкой регенерации эпителия. Исследование показало, что потребление пищевых добавок с АК способствовало сохранению прозрачности роговицы после ФРК по поводу миопии [24, 33, 34]. Лечение пациентов проводилось аналогично, за исключением того, что в одной группе витамин С вводили перорально. На всем сроке послеоперационного наблюдения в группе с добавлением витамина С в рацион (314 глаз) прозрачность роговицы была выше, чем в контрольной группе [33]. Тем не менее не существует жестких правил относительно дозировки или продолжительности приема витамина С как дополнения в курсе «рассасывающей» стероидной и ферментной терапии для предупреждения развития СЭФ.

Физиологическая потребность в витамине С для взрослых составляет 90 мг в сутки. Верхний допустимый уровень потребления в России — 2000 мг в сутки [35].

Рекомендации по суточному потреблению витамина С для взрослых были установлены различными национальными агентствами:

- 45 мг/день, или 300 мг/неделю — Всемирная организация здравоохранения;
- 90 мг/сут. для мужчин и 75 мг/сут. для женщин — Министерство здравоохранения Канады;
- 80 мг/сут. — Европейская комиссия;
- 100 мг/сут. — Японский национальный институт здоровья и питания;
- 110 мг/сут. для мужчин и 95 мг/сут. для женщин — Европейское управление по безопасности пищевых продуктов.

Рекомендуемая диетическая норма (RDA) составляет 90 мг/сут. для взрослых мужчин и 75 мг/сут. для взрослых женщин (диетический справочник по потреблению, США). Установлен допустимый верхний уровень потребления витамина С для взрослых — 2000 мг/день [36].

Исследование NHANES, проведенное в период с 1999 по 2018 год, показало, что риск развития сахарного диабета 2-го типа увеличивался у взрослых с низким потреблением АК, а особенно при сочетании с высоким индексом массы тела. Поздняя манифестация диабета 2-го типа и снижение риска смертности у лиц с диабетом 2-го типа коррелировали с адекватным потреблением витамина С и нормальным уровнем его в сыворотке крови. Учитывая тенденцию к постоянному снижению потребления АК, умеренное введение в рацион витамина С в количестве 500–1000 мг/день может быть рекомендованной дозировкой для людей с преддиабетом и диабетом [37, 38].

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование высоких доз и добавок с витаминами С и Е, бета-каротином и цинком при возрастной макулярной дегенерации продемонстрировало статистически значимое снижение шансов развития прогрессирующей ВМД при приеме антиоксидантов и цинка. Пациенты с обширными мелкими друзами и друзами среднего размера или пигментированной дегенерацией, принимавшие витамин С в количестве 500 мг в сутки в составе комплексной терапии, демонстрировали всего в 1,3 % вероятность прогрессирования ВМД в течение 5 лет [39].

При пероральном приеме витамина С, превышающем суточную потребность, он плохо усваивается и его избыточное количество в крови быстро выводится с мочой, поэтому витамин С обладает низкой острой токсичностью. Однако в литературе описаны состояния гипервитаминоза витамина С в виде риска образования камней в почках. Это связано с окислительным распадом витамина С до дегидроаскорбиновой кислоты и, следовательно, до оксалатов, что коррелирует с образованием оксалатных камней в почках. Было показано, что пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы стоит избегать лечения высокими дозами витамина С, поскольку это может привести к развитию острого гемолиза [36, 38]. Высокое потребление витамина С может способствовать чрезмерному усвоению железа [36].

Нормальный уровень витамина С в плазме крови, по данным литературы, отличается для лиц разного возраста: для людей 12–20 лет — 1,79–19,2 мкг/мл, от 20 до 40 лет — 1,05–17,95 мкг/мл. Среди референсных нормативов для интерпретации результатов анализов различные лаборатории чаще всего приводят цифры 4,0–20,0 мкг/мл [34, 36].

Аскорбиновая кислота — слабая кислота, структурно связанная с глюкозой. В биологических системах АК можно найти только при низком pH, в растворах с pH

выше 5 она содержится преимущественно в ионизированной форме — аскорбате [38, 40, 41].

Наиболее широко применяемым тестом для определения витаминного статуса является лабораторный анализ на содержание витамина С в плазме крови. Концентрация аскорбата в плазме крови в норме составляет около 50 мкмоль/л (Национальный институт здоровья и питания США), запасы в организме — около 1,5 г при приеме ежедневных рекомендуемых доз. Гиповитаминоз витамина С определяется как менее 23 мкмоль/л, а дефицит — менее 11,4 мкмоль/л. Уровень насыщения в плазме крови составляет около 65 мкмоль/л и достигается при приеме от 100 до 200 мг/сут. Данное вещество легко проникает в лейкоциты, тромбоциты, а затем — во все ткани; наибольшая концентрация достигается в железистых органах, лейкоцитах, печени и хрусталике глаза, депонируется в задней доле гипофиза, коре надпочечников, эпителии роговицы, межучастковых клетках семенных желез, яичниках, печени, селезенке, поджелудочной железе, легких, почках, стенке кишечника, сердце, мышцах, щитовидной железе; проникает через плаценту. При потреблении более высоких доз витамина С, эффективность его всасывания в тканях снижается и поглощенный избыток выводится с мочой. Концентрация АК в лейкоцитах и тромбоцитах выше, чем в эритроцитах и в плазме. При дефицитных состояниях концентрация в лейкоцитах снижается позднее и более медленно и рассматривается как лучший критерий оценки дефицита, чем концентрация в плазме [34, 40, 41].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведения поисковой работы по оптимизации комплексного сопровождения ФРК нами было проведено исследование содержания АК в плазме крови у группы пациентов через 1 месяц после операции, поскольку в данный период репаративной регенерации, по данным литературы и клинических наблюдений, чаще всего происходит визуализируемая манифестация гиперпластического процесса в роговице.

Были обследованы 46 пациентов (92 глаза) после операции трансФРК, проведенной с помощью эксимерного лазера Schwind Amaris 1050 RS (Германия) по поводу миопии средней и высокой степени. Средний сферэквивалент рефракции составил $-6,89 \pm 2,27$ дптр, средний возраст пациентов — $27,5 \pm 3,11$ года. Пациенты были разделены на 2 группы по критерию наличия признаков субэпителиальной фиброплазии, определяемой биомикроскопически и/или при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) роговицы в виде зоны гиперрефлективности в поверхностных слоях стромы роговицы (рис. 1).

В первую группу вошли 7 пациентов (14 глаз) с признаками СЭФ, из которых в 3 случаях имелась клинически выраженная СЭФ 1–2-й степени, сопровождающаяся миопизацией манифестной рефракции и снижением некорригированной остроты зрения до 0,7/0,9. В большин-

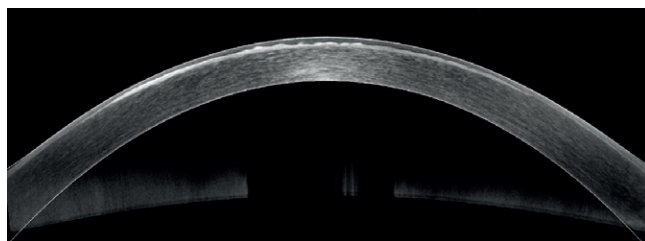


Рис. 1. ОКТ роговицы пациента с признаками СЭФ через 1 месяц после трансФРК

Fig. 1. OCT of the cornea of a patient with signs of subepithelial fibroplasia 1 month after transPRK

стве случаев (11 глаз) признаки СЭФ визуализировались только по данным ОКТ и не сопровождалась снижением достигнутого оптического результата операции.

Во вторую группу вошли 39 пациентов (78 глаз) с прозрачной роговицей без признаков СЭФ.

Всем пациентам проводили анализ содержания витамина С в плазме крови натощак, все пациенты отрицали регулярный прием витаминно-минеральных комплексов в предшествующие три месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа было выявлено: несмотря на то что все пациенты в обеих группах находились в пределах референтного диапазона нормального содержания витамина С, регламентированного лабораторий (4,0–20,0 мкг/мл), в группе пациентов с СЭФ отмечалась тенденция к более низким показателям содержания данного показателя: $11,91 \pm 2,98$ и $14,02 \pm 4,11$ соответственно.

Представляем клинический случай.

В ФЦОМГ YourMed обратился пациент К., 38 лет, с миопией средней степени, дважды прооперированный по технологии ФРК. В послеоперационном периоде каждого вмешательства на сроке от 1 до 3 месяцев у него отмечалось формирование СЭФ 2/3 степени с частичным регрессом рефракционного эффекта и снижением как некорригированной, так и максимально скорректированной остроты зрения с отсутствием эффекта от консервативной терапии. Последняя операция была выполнена в 2021 году. Пациент соматически здоров и не имел факторов риска СЭФ.

При первичном обращении острота зрения правого глаза — 0,05 sph –5,0 cyl –2,5 ax 175,0 = 0,8, острота зрения левого глаза 0,05 sph –4,75 cyl –0,5 ax 180,0 = 0,9. На кератотопограмме выявлялся паттерн иррегулярного астигматизма (рис. 2).

По данным ОКТ роговицы визуализировалась выраженная зона гиперрефлективности и гиперплазии фиброзных элементов в поверхностных слоях стромы и гиперплазия роговичного эпителия (рис. 3).

Анализ содержания витамина С в плазме крови показал гиповитаминоз — 2,7 мкг/мл. Пациенту было решено выполнить повторную трансэпителиальную топографически ориентированную ФРК. В качестве дополнения

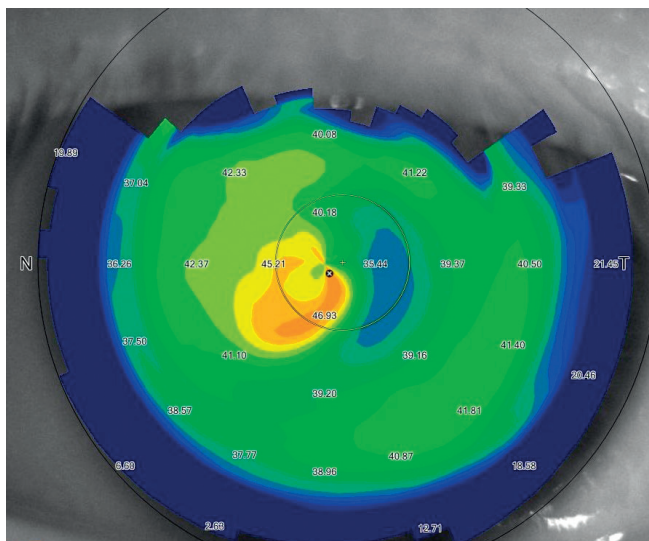


Рис. 2. Кератотопограмма пациента К. Паттерн иррегулярного астигматизма

Fig. 2. Keratotopogram of patient K. Pattern of irregular astigmatism

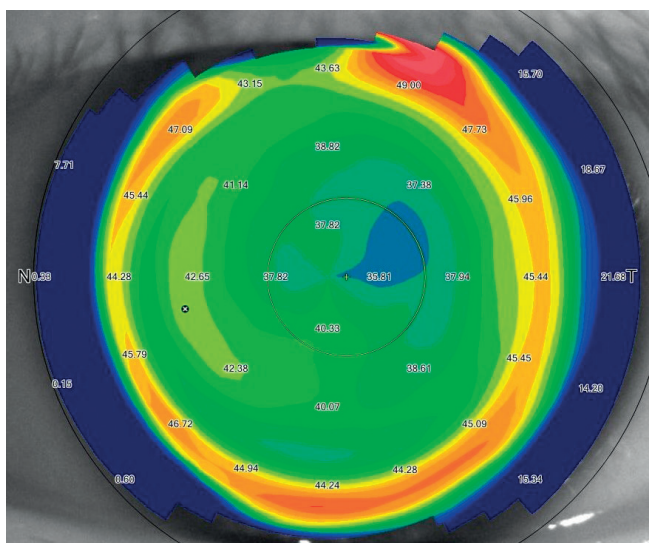


Рис. 4. Кератотопограмма пациента К. через 1 месяц после топографически ориентированной трансФРК. Регуляризация передней поверхности роговицы

Fig. 4. Keratotopogram of patient K. 1 month after topographically oriented transPRK. Regularization of the cornea anterior surface

к схеме фармакологического сопровождения был рекомендован прием витамина С в дозировке 200 мг/сут. начиная с 1 недели до операции длительностью 1 месяц.

Операция прошла без осложнений, реэпителизация зоны вмешательства была достигнута на 3-и сутки после вмешательства. Острота зрения через 1 месяц после операции — 1,0/1,0, признаков СЭФ не выявлено, как при визуальном осмотре, так и при проведении ОКТ. Кератотопографическая картина соответствовала регуляризации передней поверхности роговицы (рис. 4).



Рис. 3. ОКТ роговицы пациента К. Признаки субэпителиальной фиброплазии в поверхностных слоях стромы

Fig. 3. OCT of the cornea of patient K. Signs of subepithelial fibroplasia in the superficial layers of the stroma

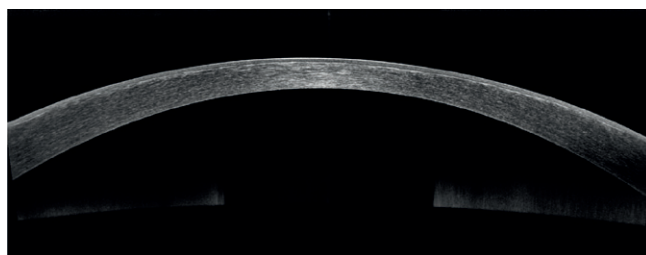


Рис. 5. ОКТ роговицы пациента К. через 3 месяца после топографически ориентированной трансФРК. Признаки субклинической фиброплазии в поверхностных слоях стромы роговицы

Fig. 5. OCT of the cornea of patient K. 3 months after topographically oriented transPRK. Signs of subclinical fibroplasia in the superficial layers of the corneal stroma

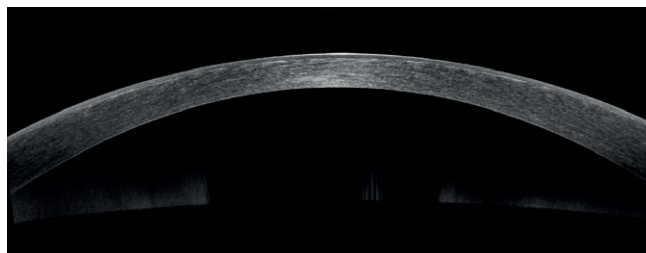


Рис. 6. ОКТ роговицы пациента К. через 4 месяца после топографически ориентированной трансФРК. Роговица прозрачная

Fig. 6. OCT of the cornea of patient K. 4 months after topographically oriented transPRK. The cornea is transparent

Через 3 месяца после операции отмечалась тенденция к формированию СЭФ (рис. 5), что потребовало проведения курса рассасывающей стероидной и ферментной терапии, дополненной пероральным приемом витамина С в дозе 200 мг/сут. в течение 1 месяца с резорбцией помутнений (рис. 6).

На протяжении дальнейшего периода наблюдений, составившего 1 год, признаков рецидива субэпителиальной фиброплазии отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АК играет существенную роль в репаративной регенерации после роговичной травмы, в том числе хирургической. Эпителий роговицы является основным депо

витамина С в тканях глаза. При проведении ФРК и других операций на роговице с удалением поверхностного эпителия качество репаративного процесса коррелирует со скоростью реэпителизации. Гиповитаминоз витамина С может лежать в основе патологической регенерации фиброзных элементов и приводить к развитию СЭФ. Включение биологических добавок АК является перспективным направлением оптимизации комплексного сопровождения корнеальной хирургии.

Режим, длительность и рекомендованные дозировки нутрицевтической поддержки требуют дальнейшего изучения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Н.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание и редактирование текста;

Наумцева А.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание и редактирование текста;

Сархадов Н.Ш. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, Jester JV. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: a 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology*. 2000 Jul;107(7):1235–1245. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00142-1. PMID: 10889092.
- Федоров АА, Куренков ВВ, Каспаров АА, Полунин ГС. Особенности регенераторных процессов в роговице после фоторефракционной кератэктомии. Тезисы докладов 7 съезда офтальмологов России. 2000 ч 2:49. Fedorov AA, Kurenkov VV, Kasparov AA, Polunin GS Features of regenerative processes in the cornea after photorefractive keratectomy. Theses of reports of the 7th Congress of Ophthalmologists of Russia. 2000 Part 2:49 (In Russ.).
- Румянцева ОА, Ухина ТВ. Изучение патогенеза гиперплазии эпителия и рефракции после фоторефракционной хирургии. Клиническая офтальмология. 2001;1(4):101–104. Rumyantseva O.A., Ukhina T.V. Study of pathogenesis of epithelial hyperplasia and refractive regression after photorefractive surgery. *Clinical ophthalmology*. 2001;1(4):101–104. Куренков ВВ. Экцимерлазерная хирургия роговицы. М.: Медицина, 1998:134–138. Kurenkov VV. Excimerlaser surgery of the cornea. Moscow, Medicine, 1998:134–138 (In Russ.).
- Ramachandran GN, Bansal M, Bhatnagar RS. A hypothesis on the role of hydroxyproline in stabilizing collagen structure. *Biochim Biophys Acta*. 1973 Sep 21;322(1):166–171. doi: 10.1016/0005-2795(73)90187-6.
- Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L. Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Apr;41(5):1063–1069.
- Amayem A, Ali AT, Waring GO 3rd, Ibrahim O. Bacterial keratitis after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 1996 Jul-Aug;12(5):642–644. doi: 10.3928/1081-597X-19960701-19.
- Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Apr;27(4):577–584. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00835-x.
- Cordeiro MF, Bhattacharya SS, Schultz GS, Khaw PT. TGF-beta1, -beta2, and -beta3 in vitro: biphasic effects on Tenon's fibroblast contraction, proliferation, and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Mar;41(3):756–763.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003 Jul;83(3):835–870. doi: 10.1152/physrev.2003.83.3.835.
- Di Girolamo N, Bobba S, Raviraj V, Delic NC, Slapetova I, Nicovich PR, Halliday GM, Wakefield D, Whan R, Lyons JG. Tracing the fate of limbal epithelial progenitor cells in the murine cornea. *Stem Cells*. 2015 Jan;33(1):157–169. doi: 10.1002/stem.1769.
- Brunette I, Gresset J, Boivin JF, Pop M, Thompson P, Lafond GP, Makni H. Functional outcome and satisfaction after photorefractive keratectomy. Part 2: survey of 690 patients. *Ophthalmology*. 2000 Sep;107(9):1790–1796. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00267-0.
- Stojanovic A, Nitter TA. Correlation between ultraviolet radiation level and the incidence of late-onset corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Mar;27(3):404–410. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00742-2.
- Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care*. 2016 Jan;25(1):46–55. doi: 10.12968/jowc.2016.25.1.46.
- Kim JH, Kim MS, Hahn TW, Lee YC, Sah WJ, Park CK. Five years results of photorefractive keratectomy for myopia. *J Cataract Refract Surg*. 1997 Jun;23(5):731–735. doi: 10.1016/s0886-3350(97)80282-9.
- Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J*. 2003 Aug 21;2:7. doi: 10.1186/1475-2891-2-7.
- Mohammed BM, Fisher BJ, Huynh QK, Wijesinghe DS, Chalfant CE, Brophy DF, Fowler AA 3rd, Natarajan R. Resolution of sterile inflammation: role for vitamin C. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:173403. doi: 10.1155/2014/173403.
- Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids*. 2008 Apr;34(3):347–355. doi: 10.1007/s00726-007-0555-7.
- Khurana V, Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Pal D, Mitra AK. Functional characterization and molecular identification of vitamin C transporter (SVCT2) in human corneal epithelial (HCEC) and retinal pigment epithelial (D407) cells. *Curr Eye Res*. 2015 May;40(5):457–69. doi: 10.3109/02713683.2014.93544320. Tsukaguchi H, Tokui T, Mackenzie B, Berger UV, Chen XZ, Wang Y, Brubaker RF, Hediger MA. A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*. 1999 May 6;399(6731):70–75. doi: 10.1038/19986.
- Taniguchi M, Arai N, Kohno K, Ushio S, Fukuda S. Anti-oxidative and anti-aging activities of 2-O- α -glucopyranosyl-L-ascorbic acid on human dermal fibroblasts. *Eur J Pharmacol*. 2012 Jan 15;674(2-3):126–131. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.11.013.
- Gonzalez G, Sasamoto Y, Ksander BR, Frank MH, Frank NY. Limbal stem cells: identity, developmental origin, and therapeutic potential. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2018 Mar;7(2):10.1002/wdev.303. doi: 10.1002/wdev.303.
- Kim JE, Jin DH, Lee SD, Hong SW, Shin JS, Lee SK, Jung DJ, Kang JS, Lee WJ. Vitamin C inhibits p53-induced replicative senescence through suppression of ROS production and p38 MAPK activity. *Int J Mol Med*. 2008 Nov;22(5):651–655.
- Moore J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013 Dec;Suppl:S6, S8–11. doi: 10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6.
- Brubaker RF, Bourne WM, Bachman LA, McLaren JW. Ascorbic acid content of human corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jun;41(7):1681–1683.
- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004 Jan 1;9:283–289. doi: 10.2741/1184.
- Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Ward S, Wayne JS, Brophy DF, Fowler AA 3rd, Yager DR, Natarajan R. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Int Wound J*. 2016 Aug;13(4):572–584. doi: 10.1111/iwj.12484.
- Chen J, Lan J, Liu D, Backman LJ, Zhang W, Zhou Q, Danielson P. Ascorbic Acid Promotes the Stemness of Corneal Epithelial Stem/Progenitor Cells and Accelerates Epithelial Wound Healing in the Cornea. *Stem Cells Transl Med*. 2017 May;6(5):1356–1365. doi: 10.1002/sctm.16-0441.
- Csorba A, Katona G, Budai-Szűcs M, Balogh-Weiser D, Fadda AM, Caddeo C, Takács AI, Mátyus P, Balogh GT, Nagy ZZ. Effect of liposomal formulation of ascorbic acid on corneal permeability. *Sci Rep*. 2023 Mar 1;13(1):3448. doi: 10.1038/s41598-023-29290-9.
- Bilgihan A, Bilgihan K, Toklu Y, Konuk O, Yis O, Hasanreisoglu B. Ascorbic acid levels in human tears after photorefractive keratectomy, transepithelial photorefractive keratectomy, and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Apr;27(4):585–588. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00877-4.
- Li M, Chen Z, Liu L, Ma X, Zou J. Topical Vitamin C Promotes the Recovery of Corneal Alkali Burns in Mice. *J Ophthalmol*. 2021 Dec 23;2021:2406646. doi: 10.1155/2021/2406646.
- Hayes S, Cafaro TA, Boguslawska PJ, Kamma-Lorger CS, Boote C, Harris J, Young R, Hiller J, Terrill N, Meek KM, Serra HM. The effect of vitamin C deficiency and chronic ultraviolet-B exposure on corneal ultrastructure: a preliminary investigation. *Mol Vis*. 2011;17:3107–3015.
- Stojanovic A, Ringvold A, Nitter T. Ascorbate prophylaxis for corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 2003 May-Jun;19(3):338–343. doi: 10.3928/1081-597X-20030501-11.
- Marriott MP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, eds. "Vitamin C." Present Knowledge in Nutrition, Eleventh Edition. London, United Kingdom: Academic Press (Elsevier), 2020. P. 155–170. ISBN 978-0-323-66162-1.
- Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.). Methodological Recommendations MP 2.3.1.0253-21 "Norms of physiological needs in energy and food substances for different population groups of the Russian Federation" (approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on 22 July 2021 (In Russ)).
- Carr AC, Lykkesfeldt J. Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(5):742–755. doi: 10.1080/10408398.2020.1744513.
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale C, Smith DC, Christen W; AREDS2 Research Group. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Jul 1;140(7):692–698. doi: 10.1001/jamaophthol.2022.1640.
- Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(5):1252–1263.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1417–1436. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2008 Sep;126(9):1251.

Н.В. Майчук, А.А. Наумцева, Н.Ш. Сархадов

40. World Health Organization. "Chapter 7: Vitamin C". Vitamin and mineral requirements in human nutrition (2nd ed.). Geneva: World Health Organization, 2005. https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_C

41. Narayanan S, Kumar SS, Manguvo A, Friedman E. Current Estimates of Serum Vitamin C and Vitamin C Deficiency in the United States. Curr Dev Nutr. 2021 Jun 7;5(Suppl 2):1067. doi: 10.1093/cdn/nzab053_060. PMCID: PMC8180804.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФЦОМГ «YourMed»

Майчук Наталия Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора
ул. Молодежная, 7, корп. 1, Химки, Московская область, 141407,
Российская Федерация

ФЦОМГ «YourMed»

Наумцева Анастасия Александровна

врач-офтальмолог

ул. Молодежная, 7, корп. 1, Химки, Московская область, 141407,
Российская Федерация

ФЦОМГ «YourMed»

Сархадов Назир Шихмирзаевич

кандидат медицинских наук, генеральный директор

ул. Молодежная, 7, корп. 1, Химки, Московская область, 141407,
Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

YourMed Clinics

Maychuk Nataliya V.

PhD, Associate Professor, deputy director

Molodyozhnaya str., 7/1, Khimki, Moscow region, 141407,
Russian Federation

YourMed Clinics

Naumtseva Anastasia A.

ophthalmologist

Molodyozhnaya str., 7/1, Khimki, Moscow region, 141407,
Russian Federation

YourMed Clinics

Sarhadov Nazir Sh.

PhD, general director

Molodyozhnaya str., 7/1, Khimki, Moscow region, 141407,
Russian Federation