

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Volume 15, Number 2 (June), 2018

Том 15, номер 2 (июнь), 2018 год

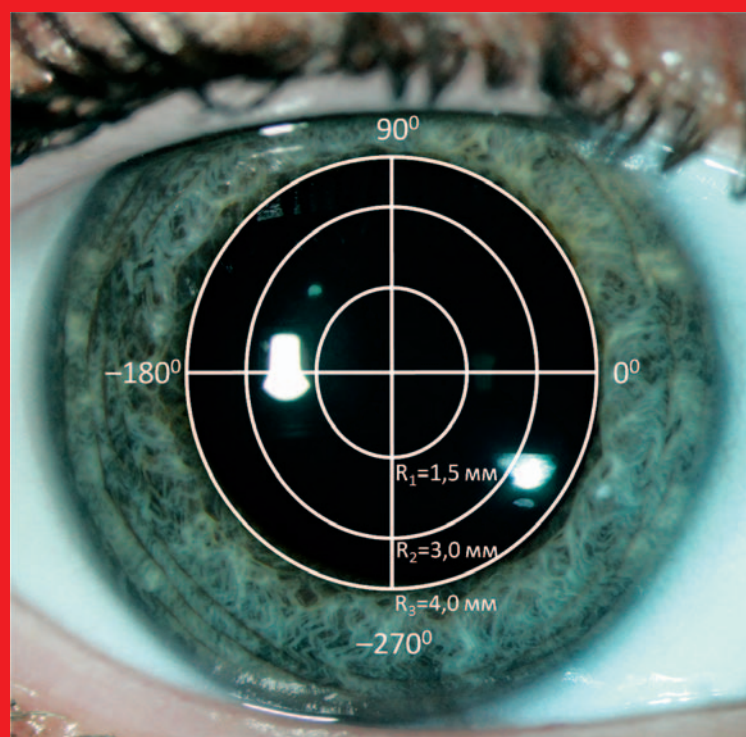


Схема положения точек измерения толщины
роговичного клапана
*The scheme of the position of measurement points
of corneal flap thickness (p. 118)*

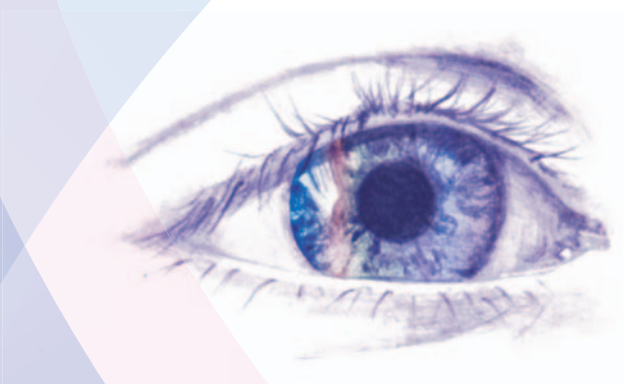


Счастье в глазах человека должно сиять каждый день

Эффективное лечение инфекционных заболеваний глаз.

Офтоципро

мазь глазная



- Двойной механизм действия глазной мази Офтоципро: нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий;
- Высокая биодоступность действующего вещества за счет микроструктуры (размер частиц действующего вещества 8 микрон) обеспечивает высокий уровень комфорта для глаз;
- Хорошие адгезивные свойства обеспечивают длительный защитный лечебный слой на пораженной области слизистой оболочки и надежный противомикробный эффект;
- Мазевая основа наряду с отсутствием раздражающего действия предусматривает хорошую распределяющую способность и достаточную гидрофильность.



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 15, номер 2, 2018

Volume 15, Number 2, 2018

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по делам печати ПИ №77-1782 от 27.01.2004.

Научно-практический журнал «Офтальмология» издается с 2004 года.

ISSN 1816-5095 (print), ISSN 2500-0845 (online).

В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем аспектам клинической и экспериментальной офтальмологии.

Периодичность издания 4 номера в год.

Тираж 1000 экземпляров.

Адрес редакции:

121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Журнал индексируется базой данных Scopus. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Журнал реферируется и вводится в базу данных ВИНТИ РАН, DOAJ, EBSCO, RNMJ.

Охраняется законом РФ №5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года. Контент распространяется под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Выпускающий редактор:

к.м.н. Т.Н. Вазило, тел. +7 (916) 5402914

Реклама и распространение:

д.м.н. Е.Г. Полунина, генеральный директор издательской группы журнала «Офтальмология», тел. +7 (916) 6329974, e-mail: visus-novus@mail.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Подписку на журнал «Офтальмология» можно оформить в любом отделении связи на территории России по каталогу агентства «Роспечать» (рубрика 10 — «Здравоохранение. Медицина»), а также по безналичному расчету или почтовым переводом по адресу редакции. На территории России стоимость подписки на полугодие — 1000 рублей. Полнотекстовую электронную версию журнала можно получить в платном доступе на сайте www.elibrary.ru. Ссылки приведены в разделе «Архив номеров». Подписка по странам СНГ и за рубежом:

ООО «Информнаука», Россия, 125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20. Тел.: +7 (495) 7873873, +7 (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481, e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com
Подписной индекс — 84205

Статьи публикуются в полнотекстовом варианте на сайте журнала

<http://www.ophtalmojournal.com>,

а при наличии перевода статьи авторами (или редакцией) на английский язык она может быть также размещена на сайте журнала.

Отпечатано в типографии «БЕАН»

Подписано в печать: 10.06.2018

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Трубилин Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель Центра офтальмологии ФМБА России, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия

Учредитель/издатель

Куренков Вячеслав Владимирович — д.м.н., профессор, директор офтальмологической клиники доктора Куренкова, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Дементьев Дмитрий Давидович — медицинский директор Международного офтальмологического центра, Москва, Россия

Генеральный директор издательской группы журнала

Полунина Елизавета Геннадьевна — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАЕН, научный руководитель Научно-исследовательского института глазных болезней РАН, заведующий кафедрой глазных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Астахов Юрий Сергеевич — д.м.н., профессор, руководитель Санкт-Петербургского офтальмологического Центра, Санкт-Петербург, Россия

Бровкина Алевтина Федоровна — д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии Российской государственной медицинской академии последилового образования, Москва, Россия

Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий кафедрой глазных болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Калашников Сергей Вячеславович — д.э.н., профессор, первый заместитель председателя Комитета Совета Федерации по экономической политике, Москва, Россия

Корниловский Игорь Михайлович — д.м.н., профессор кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Курышева Наталья Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая консультативно-диагностическим отделением Центра офтальмологии ФМБА России, Москва, Россия

Малюгин Борис Эдуардович — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Мамиконян Вардан Рафаелович — д.м.н., профессор

Маркова Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Медведев Игорь Борисович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Мошетьева Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор Российской медицинской академии последилового образования Минздрава России, Москва, Россия

Нероев Владимир Владимирович — д.м.н., профессор, директор Московского научно-исследовательского института глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Россия

Овечкин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия

Пивоваров Николай Николаевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Российской медицинской академии последилового образования, Москва, Россия

Иностранные члены редакционной коллегии

Двали Мераб Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Тбилисского государственного медицинского университета (ТГМУ), Тбилиси, Грузия

Иоаннис Палликарис — доктор наук, профессор, руководитель отделения офтальмологии Университета Крита, Крит, Греция

Маттео Пиовелла — доктор наук, научный директор Центра амбулаторной хирургии, Монца, Италия

Кеннет Хоффер — доктор наук, профессор Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Жайро Е. Хойос — д.м.н., директор Института офтальмологии Хойоса, Сабател, Испания

Игорь Соломатин — д.м.н., профессор, главный специалист Глазного центра доктора Соломатина (Латвия), ассоциированный профессор Латвийского университета, Рига, Латвия

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 15, номер 2, 2018

Volume 15, Number 2, 2018

© "Ophthalmology in Russia"

Registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies and Mass Media under the number
ПИ №77-1782, 27.01.2004.

"Ophthalmology in Russia" is quarterly Scientific and Practical Journal published since 2004.

ISSN 1816-5095 (print),

ISSN 2500-0845 (online).

Journal publishes original articles and reviews on all aspects of applied and experimental ophthalmology.

Circulation: 1000 copies.

Editorial Office:

Rublevskoye Shosse, 48/1, Moscow, 121609, Russian Federation. The Journal is included into the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading per-reviewed scientific journals recommended for publishing the basic research results of doctor and candidate theses).

Journal is indexed by Scopus. Journal is included into Russian Science Citation Index (RSCI), VINITI, Russian Academy of Science data base, DOAJ, EBSCO, RNMJ.

Protected by the Russian Federal Law RF №5351-1 "On author and Related Rights" dated July 9, 1993. Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License. Violations are a matter for prosecution.

Coordinating Editor:

T. Vazilo, PhD, Phone: +7 (916) 5402914

Advertising and Distribution:

E. Polunina, MD, Director General of "Ophthalmology in Russia" Editorial Group, Phone: +7 (916) 6329974, e-mail: visus-novus@mail.ru

Full-text electronic version is available for pay-per-view at www.elibrary.ru. Links are in the "Archive" section. Subscription for CIS and other countries can be made up via "Informnauka", Ltd, 20, Usievicha str., Moscow, 125190, Russian Federation.

Phone: +7 (495) 7873873, (499) 1554342, Fax: +7 (499) 1525481, e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com, Index — 84205

Full-text articles are published at the official Journal web-site and free of charge — <http://www.ophtalmojournal.com>, English full-texts are also available if any article is translated by authors or Editorial Office.

Printed at "BEAN"

Signed for printing: June 10, 2018.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Vladimir N. Trubilin — PhD, MD, Professor, Ophthalmology Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia and Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, Russia

Founder/Publisher

Vyacheslav V. Kurenkov — PhD, MD, Chief of Ophthalmology Clinic, Professor, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-chief

Dmitry D. Dementyev — MD, International Ophthalmologic Center, Medical Director, Moscow, Russia

Executive director of Ophthalmology publishing group

Elizabeth G. Polunina — PhD, MD, Medical and Biological Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Ophthalmology, Professor, Moscow, Russia

Editorial council

Sergei E. Avetisov — PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Institute of Eye Diseases, Director on Science, Moscow Academy of Medical Education, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, Russia

Yury S. Astahov — PhD, MD, Professor, St. Petersburg Ophthalmologic Center, Chief, St. Petersburg, Russia

Alevtina F. Brovkina — PhD, MD, Academician of Russian Academy of Science, Department of Ophthalmology, Russian State Medical Academy of Postgraduate Medical Education, Professor, Moscow, Russia

Evgeny A. Egorov — PhD, MD, Professor, Russian Academy of Medical Education, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, Russia

Natalia I. Kuryшева — PhD, MD, Professor, Ophthalmology Center FMBA of Russia, Consulting and Diagnostic Department, Chief, Moscow, Russia

Boris E. Malyugin — PhD, MD, Professor of Ophthalmology. Deputy Director General (R&D, Edu) S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Moscow, Russia

Elena Y. Markova — PhD, MD, Professor, head of the of microsurgery of the eye in children, The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Igor M. Kornilovsky — PhD, MD, Professor, Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Department of Ophthalmology, National Medicine-surgery Center of N.I. Pirogov, Clinic of Ophthalmology, Moscow, Russia

Vardan R. Mamikonyan — PhD, MD, Professor, Institute of Eye Diseases, Director, Moscow, Russia

Igor B. Medvedev — PhD, MD, Professor, International Center of Health Protection, Advisor to Director General, Russian Academy of Medical Education, Department of Postgraduate Medical Education (Ophthalmology), Chief, Moscow, Russia

Larisa K. Moshetova — PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Principal, Moscow, Russia

Vladimir V. Neroev — PhD, MD, Professor, Moscow Helmholtz Institute of Eye diseases, Director, Moscow, Russia

Igor G. Ovechkin — PhD, MD, Medical and Biological Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Ophthalmology, Professor, Moscow, Russia

Nikolay N. Pivovarov — PhD, MD, Adjunct Professor, Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Merab Dvali — PhD, MD, Professor, Head of Ophthalmology Department of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Ioannis G. Pallikaris — MD, Professor of Ophthalmology, Director of the Vardinoyannion Eye Institute of Crete (VEIC, 1989) and Institute of Vision and Optics (IVO, 2005), Director of the Eye Clinic of the University Hospital of Heraklion, Chairman of the Department of Ophthalmology at the University of Crete, Crete, Greece

Matteo Piovella — MD, Scientific Director of CMA Outpatient Microsurgery Center, Monza, Italy. President of the Italian Society of Ophthalmology (SOI), Member of American Academy of Ophthalmology, Monza, Italy

Igor' Solomatin — PhD, MD, Leading Expert of Dr. Solomatin Eye Center, Adjunct Professor of University of Latvia, Riga, Latvia

Kenneth Hoffer — MD, Clinical Professor of UCLA, St. John's Health Center and UCLA Medical Center Santa Monica, California, USA

Jairo E. Hoyos — MD, Director of Instituto Oftalmológico, Barcelona, Spain

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 15, номер 2, 2018

Volume 15, Number 2, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

- А.В. Дога, И.А. Мушкова, А.Д. Семенов, А.Н. Каримова, Е.В. Кечин, И.Н. Шормаз
Морфометрические параметры роговичного клапана после операции ФемтоЛАЗИК
с использованием различных фемтолазерных установок 115
- А.А. Кожухов, Д.О. Капранов, И.Г. Овечкин, Н.И. Овечкин
Разработка и оценка клинической эффективности методики фиксации интраокулярной линзы
после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика 124
- С.А. Кочергин, О.Е. Ильюхин, Д.Г. Алипов
Роль витрэктомии в лечении эпимакулярного фиброза 132
- Б.Э. Малюгин, Е.Н. Пантелеев, А.Н. Бессарабов, Д.Ф. Покровский, А.С. Семакина, С.А. Абдуллаева
Сравнительный анализ предсказуемости рефракционного результата при иридо-капсульной
и иридо-витреальной фиксации двухплоскостной модели ИОЛ 139
- А.Л. Онищенко, А.С. Попова, А.В. Колбаско, А.Е. Власенко
Сравнительная эффективность субтенонового введения анестетиков
при факоэмульсификации катаракты 146

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, Д.В. Анджелова, Ю.В. Евстигнеева, К.В. Чиненова
Влияние беременности на функциональное состояние мейбомиевых желез и слезопродукцию 151
- Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева, Е.Е. Сидоренко
Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных 160
- О.И. Александрова, И.Н. Околов, Ю.И. Хорольская, И.Е. Панова, М.И. Блинова
Оценка цитотоксичности *in vitro* как критерий рационального выбора слезозаместительных препаратов 167
- С.В. Труфанов, А.А. Федоров, В.Р. Мамиконян, Л.Ю. Текеева, С.А. Маложен, А.А. Карамян
Метод абразивной шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором.
Экспериментально-морфологическое исследование 176
- Г.М. Чернакова, Д.Ю. Майчук, Ю.Б. Слонимский, А.Ю. Слонимский, Е.А. Клещева, М.В. Мезенцева
Новые свойства слезозаместителя, содержащего гепарин, в условиях *in vitro*
(потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффекты) 182

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

- И.В. Воробьева
Мониторинг отдельных патогенетически значимых биохимических маркеров в слезной жидкости,
офтальмологических показателей при сочетанной патологии диабетической ретинопатии
и возрастной макулярной дегенерации на фоне ангиопротекторной и антиоксидантной терапии 189
- С.А. Коротких, А.Е. Богачев, А.С. Шамкин
Бесконсервантная терапия в профилактике субэпителиальной фиброплазии
после лазерной коррекции методом ЛАСЕК по поводу гиперметропии 200
- Н.И. Курышева, Д.Д. Аржуханов, А.М. Тхамадокова
Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию диска зрительного нерва,
перипапиллярной сетчатки и макулы по данным ОКТ-ангиографии 207
- Ю.И. Пирогов, А.Ю. Бовыкина
Анализ эффективности совместного применения противовоспалительных препаратов различных групп
для лечения и профилактики кистозного макулярного отека у пациентов после факоэмульсификации 214
- А.М. Разумовская, М.И. Разумовский, Ю.А. Коровянский, Е.С. Разумовский
Оценка лечебного эффекта эндоназального электрофореза с метилэтилпиридином
при частичной атрофии зрительного нерва 219

ПАТЕНТЫ

225

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 15, номер 2, 2018

Volume 15, Number 2, 2018

CONTENTS

OPHTHALMOSURGERY

- A.V. Doga, I.A. Mushkova, A.D. Semenov, A.N. Karimova, E.V. Kechin, I.N. Shormaz
Morphometric Parameters of the Corneal Flap after FemtoLASIK Using Various Femtosecond Laser 115
- A.A. Kozhukhov, D.O. Kapranov, I.G. Ovechkin, N.I. Ovechkin
Development and Evaluation of Clinical Efficacy of Intraocular Lens Fixation after Cataract Phacoemulsification, Complicated by Capsular Lenticular Disruption 124
- S.A. Kochergin, O.E. Ilyukhin, D.G. Alipov
The Role of Vitrectomy in Threatment of Epimacular Fibrosis 132
- B.E. Malyugin, E.N. Panteleev, A.N. Bessarabov, D.F. Pokrovskiy, A.S. Semakina, S.A. Abdullaeva
Comparative Analysis of Refractive Result Predictability During Iridocapsular and Iridovitreal Fixation of Biplanar Intraocular Lens 139
- A.L. Onischenko, A.S. Popova, A.V. Kolbasko, A.Y. Vlasenko
Comparative Effectiveness of Anesthetics Subtenon Injection in Phacoemulsification of Cataracts 146

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

- V.N. Trubilin, E.G. Polunina, D.V. Andzhelova, Yu.V. Evstigneeva, K.V. Chinenova
The Functional State of Meibomian Glands and Tear Production in Pregnant Women 151
- E.I. Sidorenko, G.V. Nikolaeva, E.E. Sidorenko
Role of Circulatory Hypoxia in the Development of Retinopathy of Prematurity 160
- O.I. Aleksandrova, I.N. Okolov, Yu.I. Khorolskaya, I.E. Panova, M.I. Blinova
Cytotoxicity Evaluation Using *in vitro* System as a Criteria of Rational Choice of Tear Substitutes 167
- S.V. Trufanov, A.A. Fedorov, V.R. Mamikonyan, L.Yu. Tekeeva, S.A. Malozhen, A.A. Karamyan.
Experimental Study of Diamond Burr Polishing Methods of Bowman's Membrane 176
- G.M. Chernakova, D.Yu. Maychuk, Y.B. Slonimsky, A.Yu. Slonimskiy, E.A. Kleshcheva, M.V. Mezentseva
New Properties of the Heparin-Containing Drug *in vitro* (Potential Antiviral and Anti-Inflammatory Effects) 182

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

- I.V. Vorobyeva
Monitoring of Separate Pathogenetically Significant Biochemical Markers in Lacrimal Fluid, Ophthalmological Parameters with Combined Pathology of Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration on the Background Angioprotective and Antioxidant Therapy 189
- S.A. Korotkikh, A.E. Bogachev, A.S. Shamkin
Non-Conservative Therapy in the Prevention of Subepithelial Fibroplasia after LASEK Hypermetropia Correction 200
- N.I. Kuryшева, D.D. Arzhukhanov, A.M. Tkhamadokova
Effect of Tafluprost and Tafloprost/Timolol on the Optic Nerve Head, Peripapillary and Macular Microcirculation According to OCT-Angiography 207
- Iu.I. Pirogov, A.Iu. Bovykina
The Effectiveness Analysis of Joint Use of Different Groups Anti-Inflammatory Drugs Treatment and Prevention of Cystoid Macular Edema in Patients after Phacoemulsification 214
- A.M. Razumovskaya, M.I. Razumovsky, Yu.A. Koroviansky, E.S. Razumovsky
Estimation of Therapeutic Effect of Endonasal Electrophoresis with Methylethylpyridinol in Partial Optic Nerve Atrophy 219

PATENTS

225

Морфометрические параметры роговичного клапана после операции ФемтоЛАЗИК с использованием различных фемтолазерных установок



А.В. Дога



И.А. Мушкова



А.Д. Семенов



А.Н. Каримова



Е.В. Кечин



И.Н. Шормаз

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):115–123

Цель: провести сравнительную оценку морфометрических параметров роговичного клапана после операции ФемтоЛАЗИК с использованием установок «Фемто Визум» (Россия) и Femto LDV Z6 (Швейцария). **Пациенты и методы.** Исследование проведено на 192 глазах 192 пациентов с миопией слабой и средней степени, подвергшихся операции ФемтоЛАЗИК. В группе 1 («Фемто Визум») на 98 глазах ($n = 98$) роговичный клапан формировали с использованием фемтолазерной установки «Фемто Визум» (ООО «Оптосистемы», Россия), в группе 2 (Femto LDV Z6) на 94 глазах ($n = 94$) — с применением установки Femto LDV Z6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария). Группы «Фемто Визум» и Femto LDV Z6 были сопоставимы между собой по дооперационным данным (возраст, пол, кривизна роговицы, центральная толщина роговицы, сфера, цилиндр, сферический эквивалент) ($p > 0,05$). В обеих группах заданная толщина клапана составляла 100 мкм и диаметр — 9,0 мм. Через 1 месяц после операции с помощью аппарата Visante OCT (Carl Zeiss, Германия), измеряли толщину роговичного клапана в горизонтальном и вертикальном меридиане (14 точек измерения), диаметр клапана в горизонтальном меридиане, также определяли форму клапана и отклонение полученных морфометрических параметров клапана относительно заданных значений. **Результаты.** В группе 1 («Фемто Визум») полученная общая средняя толщина клапана составила $98,89 \pm 3,96$ мкм, общее среднее отклонение полученной толщины относительно заданных параметров — $2,91 \pm 2,91$ мкм, полученный средний диаметр клапана — $8,96 \pm 0,13$ мм, среднее отклонение полученного диаметра клапана относительно заданных параметров — $0,11 \pm 0,07$ мм, в группе 2 (Femto LDV Z6) аналогичные параметры составили $99,11 \pm 3,89$, $2,99 \pm 2,64$, $8,91 \pm 0,14$ и $0,13 \pm 0,10$ мм, соответственно. В обеих группах конфигурация роговичного клапана была равномерной. По всем изучаемым параметрам статистически значимая разница между исследуемыми группами отсутствует ($p > 0,05$, t -критерий Стьюдента). **Заключение.** Фемтолазерные установки «Фемто Визум» и Femto LDV Z6 позволяют формировать равномерный, высокопрогнозируемый по морфометрическим параметрам роговичный клапан со схожими полученными значениями между обеими установками.

Ключевые слова: ФемтоЛАЗИК, фемтосекундный лазер, «Фемто Визум», Femto LDV Z6, роговичный клапан, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Дога А.В., Мушкова И.А., Семенов А.Д., Каримова А.Н., Кечин Е.В., Шормаз И.Н. Морфометрические параметры роговичного клапана после операции ФемтоЛАЗИК с использованием различных фемтолазерных установок. Офтальмология. 2018;15(2):115–123. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-115-123>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Morphometric Parameters of the Corneal Flap after FemtoLASIK Using Various Femtosecond Laser

A.V. Doga, I.A. Mushkova, A.D. Semenov, A.N. Karimova, E.V. Kechin, I.N. Shormaz

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):115–123

Purpose: to make a comparison of the corneal flap parameters after the FemtoLASIK procedure using femtolaser systems Femto Visum (Russia) and Femto LDV Z6 (Switzerland). **Patients and methods.** The study was carried out in 192 eyes from 192 patients with mild and moderate myopia who had undergone FemtoLASIK procedure. Group 1 (Femto Visum) included 98 eyes ($n = 98$) on which flap were formed using femtolaser Femto Visum ("Optosystems", Russia), group 2 (Femto LDV Z6) included 94 eyes ($n = 94$) and Femto LDV Z6 was used ("Ziemer Ophthalmic Systems AG", Switzerland). The Femto Visum and Femto LDV Z6 groups were comparable in terms of pre-operative data (age, sex, corneal curvature, central corneal thickness, sphere, cylinder, spherical equivalent) ($p > 0.05$). The intended flap thickness was 100 μm and diameter was 9.0 mm in both groups. One month after surgery the achieved flap thickness in the horizontal and vertical meridians (14 measurement points) and the flap diameter in the horizontal meridian were measured using Visante OCT (Carl Zeiss, Germany), also we determined the shape of the flap and the mean deviation of the values from morphometric parameters of the corneal flap relative to the intended values. **Results.** In group 1 (Femto Visum), the total average thickness of the flap was $98.89 \pm 3.96 \mu\text{m}$ with the mean deviation $2.91 \pm 2.91 \mu\text{m}$, the mean flap diameter was $8.96 \pm 0.13 \text{ mm}$ with the mean deviation $0.11 \pm 0.07 \text{ mm}$, in group 2 (Femto LDV Z6) the same parameters were $99.11 \pm 3.89 \mu\text{m}$, $2.99 \pm 2.64 \mu\text{m}$ and $8.91 \pm 0.14 \text{ mm}$, $0.13 \pm 0.10 \text{ mm}$, respectively. The configuration of the corneal flap was uniform in both groups. For all studied parameters it was no any statistically significant differences between studied groups ($p > 0.05$, Student's t -test). **Conclusions.** The Femto Visum and Femto LDV Z6 femtolaser systems allow to shape the uniform and highly predictable corneal flap morphometric parameters, similar measurements were obtained from both systems.

Keywords: FemtoLASIK, femtosecond laser, Femto Visum, Femto LDV Z6, corneal flap, optical coherence tomography

For citation: Doga A.V., Mushkova I.A., Semenov A.D., Karimova A.N., Kechin E.V., Shormaz I.N. Morphometric Parameters of the Corneal Flap after FemtoLASIK Using Various Femtosecond Laser. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):115–123. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-115-123>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Технология Laser *in situ* keratomileusis (LASIK/ЛАЗИК) является самым распространенным хирургическим методом коррекции различных видов аномалий рефракции [1]. ЛАЗИК состоит из двух этапов: первый — формирование и подъем роговичного клапана на ножке с его репозицией после второго этапа — эксимерлазерной абляции стромы. На современном этапе развития офтальмологии роговичный клапан формируют с использованием микрокератома или фемтосекундного лазера [2].

Для профилактики послеоперационной кератэктазии офтальмохирург должен быть уверен в точности полученных значений толщины клапана относительно заданных параметров для того, чтобы не превысить пороговое значение резидуальной стромы (250–300 мкм) при заранее запланированной глубине абляции. Исходя из этого, фемтосекундный лазер обладает значительным преимуществом при формировании роговичного клапана по сравнению с микрокератомом. Это связано с тем, что при его использовании отклонение от заданной толщины находится в пределах всего от 3 до 17 мкм, тогда как при использовании микрокератома оно находится в пределах от 11 до 140 мкм [3–10].

Особенностью формы роговичного клапана, сформированного с помощью фемтосекундного лазера, является его равномерность — равномерность по толщине на всем протяжении от центра к периферии, тогда как при использовании микрокератома формируется менискообразный клапан с перепадом толщины в центре и на периферии до 30 мкм [8, 9, 11, 12]. Как показывают некоторые авторы, равномерный клапан, в отличие от менискообразного, позволяет добиться лучшей конгруэнтности интерфейсных поверхностей роговицы, что способствует более равномерному светопреломлению на всем протяжении роговичного клапана и приводит к меньшему индуцированию аберраций высокого порядка [13, 14]. Однако, по мнению других авторов, количество индуцированных аберраций высокого порядка не зависит от техники формирования роговичного клапана (с помощью фемтолазера или микрокератома) [15–17].

При измерении диаметра роговичного клапана, сформированного с помощью фемтосекундного лазера, стандартное отклонение составляет не более 0,2 мм [18]. Аналогичный морфометрический параметр клапана, полученный по результатам работы микрокератома, может достигать 0,4 мм, что говорит о большей девиации значений диаметра клапана при использовании микрокерато-

ма [19]. Это приводит к повышенному риску повреждения новообразованных сосудов на периферии роговицы с последующим кровотечением и увеличением времени операции, а также к воздействию эксимерного лазера за пределами стромального ложа роговицы и возможному вращению эпителия под клапан.

Проведенный анализ литературных данных показал, что технология ЛАЗИК с использованием фемтолазера (ФемтоЛАЗИК) более эффективна, безопасна и предсказуема [2]. Во многом это объясняется точностью работы фемтосекундного лазера, что обуславливает формирование роговичного клапана с меньшим отклонением полученных значений морфометрических параметров (толщина, диаметр клапана) относительно заданных значений по сравнению с тем, что наблюдается при использовании микрокератома.

Совместными усилиями отечественных ученых Центра физического приборостроения Института общей физики им. академика А.М. Прохорова РАН и МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова была создана первая российская фемтосекундная лазерная установка «Фемто Визум» (ООО «Оптосистемы», Россия). Полученные результаты многоплановых теоретических и экспериментальных исследований [20, 21] позволили перейти к использованию отечественной установки в клинической практике и проведению сравнения результатов ее работы с лучшими зарубежными аналогами.

Одним из наиболее важных критериев оценки работы фемтолазерных установок является соответствие полученных морфометрических параметров клапана (толщина, диаметр) заданным значениям.

Цель: провести сравнительную оценку морфометрических параметров роговичного клапана после операции ФемтоЛАЗИК с использованием установок «Фемто Визум» и Femto LDV Z6.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Отбор пациентов

Исследование проведено у пациентов с миопией слабой и средней степени, подвергшихся коррекции аномалий рефракции по методу ФемтоЛАЗИК. Критерии включения пациентов в исследование: стационарная миопия от $-0,50$ до $-6,00$ дптр включительно, без или с астигматизмом до $-2,00$ дптр включительно, возраст от 18 до 60 лет, один глаз каждого пациента (выбранный случайным методом). Критерии исключения пациентов из исследования: амблиопия средней и высокой степени, гиперметропия, смешанный астигматизм, выраженный синдром сухого глаза, дистрофия роговицы, ранее проведенные хирургические операции на органе зрения, сахарный диабет, системные заболевания, а также другие состояния организма пациента, которые могут повлиять на достоверность результатов проводимого исследования.

Дооперационное обследование

Перед проведением рефракционной лазерной операции всем пациентам выполняли полное офтальмологическое обследование, в том числе определение некорригированной и максимально корригированной остроты зрения (НКОЗ и МКОЗ), авторефрактометрию (KR-8900, Торсон, Япония).

Технология выполнения операции ФемтоЛАЗИК

После проведения местной анестезии (оксибупрокаин 0,4%) в группе 1 («Фемто Визум») формировали роговичный клапан с использованием фемтосекундной лазерной установки «Фемто Визум» (ООО «Оптосистемы», Россия) с частотой повторения импульсов 1 МГц, энергией в импульсе 300–900 нДж, размером пятна фокусировки менее 2 мкм и растровым паттерном сканирования. В группе 2 (Femto LDV Z6), также после местной анестезии, клапан формировали с использованием установки Femto LDV Z6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария) с частотой повторения импульсов более 5 МГц, энергией в импульсе менее 100 нДж, размером пятна фокусировки 2 мкм и растровым паттерном сканирования. В обеих группах роговичный клапан формировали по заданным параметрам: толщина — 100 мкм, диаметр — 9,0 мм, угол среза края клапана — 70° , расположение ножки клапана на 12 часах. Затем с помощью шпателя поднимали роговичный клапан. После этого с использованием эксимерного лазера «Микроскан Визум» (ООО «Оптосистемы», Россия), работающего по технологии «летающего пятна» с частотой повторения импульсов 500 Гц и диаметром пятна 0,9 мм, выполняли абляцию стромы роговицы. Во всех случаях целевой рефракцией была эметропия. Далее орошали стромальное ложе роговицы сбалансированным солевым раствором (BSS) и проводили репозицию клапана. В послеоперационном периоде всем пациентам вводили в каплях антисептик (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний 0,01%) 3 раза в день 1 неделю, антибиотик (тобрамицин 0,3%) 3 раза в день 1 неделю, глюкокортикостероид (дексаметазон 0,1%) по схеме: 1-я неделя — 3 раза в день, 2-я — 2 раза в день, 3-я — 1 раз в день, слезозаместитель (натрия гиалуронат 0,1%) до 8 раз в день в течение 6 месяцев.

Послеоперационное обследование

В послеоперационном периоде всех пациентов обследовали на первые сутки, а также через 1 месяц после ФемтоЛАЗИК и определяли НКОЗ, МКОЗ, данные рефракции.

Через 1 месяц после операции толщину роговичного клапана измеряли с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) с использованием бесконтактного прибора Visante OCT (Carl Zeiss, Германия) в горизонтальном и вертикальном меридиане (точки измерения: центр, $\pm 1,5$, $\pm 3,0$, $\pm 4,0$ мм от центра) в режиме High Resolution Cornea при помощи инструмента Flap. Предварительно в режиме Anterior Segment Single выполняли

центрацию глаза пациента. При невозможности дифференцировать демаркационную линию в центре роговицы на снимках ОКТ (из-за наличия центрального светового луча) измерение проводили в зоне $\pm 0,2$ мм от центра. Таким образом, толщину каждого клапана измеряли в 14 точках, что позволило оценить форму клапана. Схема положения точек измерения толщины роговичного клапана представлена на рис. 1. Вычисляли среднее значение толщины клапана по каждой измеренной точке, среднее значение толщины клапана, отклонение от заданной толщины. Диаметр клапана (стромального ложа) измеряли на снимках ОКТ в горизонтальном меридиане в режиме High Resolution Cornea при помощи инструмента Caliper через 1 месяц после ФемтоЛАЗИК.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2007. Результаты представлены в виде средней арифметической величины (Mean (M)) и стандартного отклонения (Standard Deviation (SD , σ)). Для сравнения данных между группами использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Для

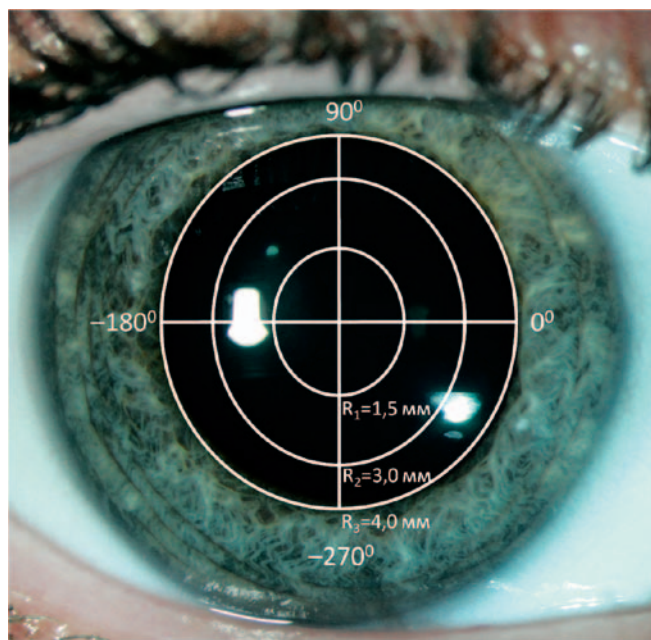


Рис. 1. Схема положения точек измерения толщины роговичного клапана. Места пересечения радиальных с кольцевыми линиями — условные точки измерения толщины роговичного клапана. «+» — точки измерения соответствуют направлениям 0° и 90° от центра роговицы к периферии; «-» — точки измерения соответствуют направлениям -180° и -270° от центра роговицы к периферии

Fig. 1. The scheme of the position of measurement points of corneal flap thickness. The intersections of radial with annular lines are conditional points for measuring the corneal flap thickness. «+» — measurement points correspond to the directions 0° and 90° from the corneal center to the periphery; «-» — measurement points correspond to the directions -180° and -270° from the corneal center to the periphery

сравнения данных до и после операции использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически достоверными признавали различия, при которых уровень достоверности был $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предоперационная характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1 и 2. Статистически значимой разницы между группами 1 («Фемто Визум») и 2 (Femto LDV Z6) по дооперационным данным не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов ($M \pm \sigma$)

Table 1. Preoperative Characteristic of Patients ($M \pm \sigma$)

Параметр (Parameter)	Группа 1 («Фемто Визум») Group 1 (“Femto Visum”)	Группа 2 (Femto LDV Z6) Group 2 (“Femto LDV Z6”)
Количество пациентов, n (%) (Number of patients, n (%))	98 (100)	94 (100)
Из них: (of them:) мужчин, n (%) (male, n (%)) женщин, n (%) (female, n (%))	37 (38) 61 (62)	34 (36) 60 (64)
Количество глаз, n (%) (Number of eyes, n (%))	98 (100)	94 (100)
Возраст, лет (Age, years)	$26,47 \pm 5,29^*$	$26,54 \pm 5,39$
ЦТР, мкм (CCT, μm)	$534,71 \pm 30,44^*$	$533,64 \pm 30,40$
K_{max} , дптр (K_{max} , D)	$44,04 \pm 1,27^*$	$44,00 \pm 1,30$
K_{min} , дптр (K_{min} , D)	$43,08 \pm 1,11^*$	$43,07 \pm 1,14$

Примечание: * — $p > 0,05$ (t -критерий Стьюдента по сравнению с группой 2) (Femto LDV Z6). ЦТР — центральная толщина роговицы; K_{max} — максимальная кератометрия; K_{min} — минимальная кератометрия.

Note: * — $p > 0,05$, Student's t -test, compared to group 2 (“Femto LDV Z6”). CCT — central corneal thickness; K_{max} — maximum keratometry; K_{min} — minimum keratometry.

Визуальные результаты

В группах 1 («Фемто Визум») и 2 (Femto LDV Z6) отмечено статистически значимое увеличение НКОЗ после операции ФемтоЛАЗИК по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,001$). Сравнительный анализ послеоперационных данных НКОЗ и МКОЗ показал, что между исследуемыми группами («Фемто Визум» и Femto LDV Z6) статистически значимая разница отсутствует ($p > 0,05$) (табл. 2).

Рефракционные результаты

После операции ФемтоЛАЗИК в обеих группах («Фемто Визум» и Femto LDV Z6) выявлено статистически значимое снижение сферы, цилиндра и сферического эквивалента рефракции относительно дооперационных результатов ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно). При сравнении вышеперечисленных послеоперационных рефракционных показателей статистически значимой разницы между группой 1 («Фемто Визум») и 2 (Femto LDV Z6) не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Визуальные и рефракционные результаты до и после операции ФемтоЛАЗИК ($M \pm \sigma$)**Table 2.** Visual and refractive outcomes of FemtoLASIK: before and after operation results ($M \pm \sigma$)

Параметр (Parameter)	Группа 1 («Фемто Визум») Group 1 (“Femto Visum”)	Группа 2 (Femto LDV Z6) Group 2 (“Femto LDV Z6”)
До операции (Preoperative)		
НКОЗ (UDVA)	$0,08 \pm 0,09^a$	$0,07 \pm 0,06$
МКОЗ (CDVA)	$1,04 \pm 0,10^a$	$1,04 \pm 0,10$
Сфера, дптр (Sphere, D)	$-3,42 \pm 1,39^a$	$-3,48 \pm 1,37$
Цилиндр, дптр (Cylinder, D)	$-0,64 \pm 0,63^a$	$-0,65 \pm 0,61$
СЭ, дптр (SE, D)	$-3,73 \pm 1,42^a$	$-3,81 \pm 1,44$
1 месяц после операции (postoperative 1 month)		
НКОЗ (UDVA)	$1,04 \pm 0,11^{\alpha\delta}$	$1,03 \pm 0,10^{\delta}$
МКОЗ (CDVA)	$1,07 \pm 0,10^{\alpha\delta}$	$1,06 \pm 0,09^{\delta}$
Сфера, дптр (Sphere, D)	$-0,03 \pm 0,12^{\alpha\delta}$	$-0,03 \pm 0,11^{\delta}$
Цилиндр, дптр (Cylinder, D)	$-0,03 \pm 0,11^{\alpha\gamma}$	$-0,03 \pm 0,12^{\gamma}$
СЭ, дптр (SE, D)	$-0,04 \pm 0,17^{\alpha\delta}$	$-0,05 \pm 0,15^{\delta}$

Примечание: $\alpha - p > 0,05$, t -критерий Стьюдента по сравнению с группой 2 (Femto LDV Z6); $\beta - p > 0,05$, t -критерий Стьюдента по сравнению с дооперационными значениями; $\gamma - p < 0,01$, t -критерий Стьюдента по сравнению с дооперационными значениями; $\delta - p < 0,001$, t -критерий Стьюдента по сравнению с дооперационными значениями. ЦТР — центральная толщина роговицы; K_{max} — максимальная кератометрия; K_{min} — минимальная кератометрия; НКОЗ — некорригированная острота зрения; МКОЗ — максимально корригированная острота зрения; СЭ — сферический эквивалент.

Note: $\alpha - p > 0.05$, Student's t -test, compared to group 2 (“Femto LDV Z6”); $\beta - p > 0.05$, Student's t -test, compared to preoperative values; $\gamma - p < 0.01$, Student's t -test, compared to preoperative values; $\delta - p < 0.001$, Student's t -test, compared with preoperative values. CCT — central corneal thickness; K_{max} — maximum keratometry; K_{min} — minimum keratometry; UDVA — uncorrected distance visual acuity; CDVA — corrected distance visual acuity; SE — spherical equivalent.

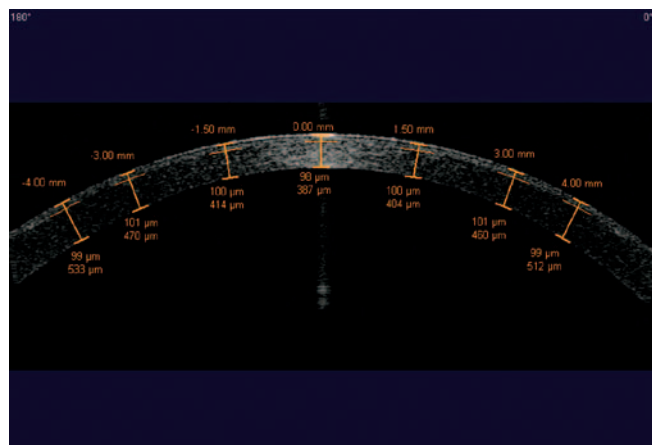
**Рис. 2.** ОКТ через 1 месяц после операции ФемтоЛАЗИК с использованием фемтолазерной установки «Фемто Визум» (Россия). Срез роговицы в горизонтальном меридиане

Fig. 2. OCT one month after FemtoLASIK procedure using femtolasers system “Femto Visum” (Russia). Corneal section in the horizontal meridian

Толщина клапана

При заданной толщине клапана 100 мкм полученная общая средняя толщина клапана (по 14 измеренным точкам) в группе 1 («Фемто Визум») составила $98,89 \pm 3,96$ мкм (85–110 мкм), в группе 2 (Femto LDV Z6) — $99,11 \pm 3,89$ мкм (88–111 мкм). Между исследуемыми группами статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Общее среднее отклонение толщины клапана относительно заданных значений в группе 1 («Фемто Визум») составило $2,91 \pm 2,91$ мкм (0–15 мкм), в группе 2 (Femto LDV Z6) — $2,99 \pm 2,64$ мкм (0–12 мкм). Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Данные, касающиеся толщины клапана и отклонения ее значений относительно заданных параметров в различных точках измерения для обеих групп, представлены в табл. 3 и 4, соответственно.

Форма клапана

В группах 1 («Фемто Визум») и 2 (Femto LDV Z6) конфигурация клапана была равномерной — равномерной по толщине на всем протяжении от центра к периферии (рис. 2, 3). В горизонтальном и вертикальном меридианах измеренные значения толщины клапана находились около заданного параметра (100 мкм) в обеих исследуемых группах (табл. 3).

Диаметр клапана

При биомикроскопии на всех сроках наблюдения как в группе 1 («Фемто Визум»), так и в группе 2 (Femto LDV Z6) визуализировался четкий, ровный и аккуратный край роговичного клапана.

При заданном диаметре клапана 9,0 мм по данным ОСТ (Visante OCT) в группе 1 («Фемто Визум») полученный средний диаметр клапана в горизонтальном мери-

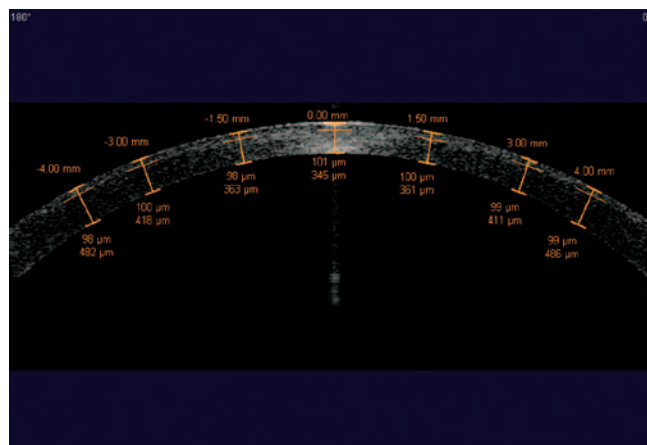
**Рис. 3.** ОКТ через 1 месяц после операции ФемтоЛАЗИК с использованием фемтолазерной установки Femto LDV Z6 (Швейцария). Срез роговицы в горизонтальном меридиане

Fig. 3. OCT one month after FemtoLASIK procedure using femtolasers system “Femto LDV Z6” (Switzerland). Corneal section in the horizontal meridian

диане составил $8,96 \pm 0,13$ мм (8,74–9,15 мм), в группе 2 (Femto LDV Z6) — $8,91 \pm 0,14$ мм (8,64–9,15 мм). Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Среднее отклонение полученного диаметра клапана относительно заданного значения в группе 1 («Фемто Визум») составило — $0,11 \pm 0,07$ мм (0,00–0,26 мм), в группе 2 (Femto LDV Z6) — $0,13 \pm 0,10$ мм (0,00–0,36 мм). Статистически значимая разница между двумя группами отсутствовала ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что при выполнении технологии ЛАЗИК с помощью фемтосекундного лазера формирова-

ние роговичного клапана является самым безопасным, предсказуемым и современным методом, что подтверждается многочисленными работами, выполненными разными авторами во всех уголках земного шара [4, 5, 8–10, 12, 22]. Однако фирмы-производители не прекращают совершенствовать фемтолазерные технологии, что приводит к созданию новых фемтосекундных лазерных установок и повышению клинко-функциональных результатов операции ФемтоЛАЗИК. Одной из таких установок является отечественная установка «Фемто Визум» (ООО «Оптосистемы», Россия). С ее появлением становится актуальным вопрос сравнения результатов работы данной установки с лучшими зарубежными аналогами.

Таблица 3. Толщина роговичного клапана, сформированного с использованием фемтолазерных установок «Фемто Визум» и Femto LDV Z6

Table 3. The corneal flap thickness formed by femtolasers systems “Femto Visum” and “Femto LDV Z6”

	Полученная средняя толщина клапана, мкм (Achieved mean flap thickness, μm) (<i>M</i> ± <i>σ</i>)							
Меридиан / точки измерения (Meridian / measurement points)	−4,0 мм (−4.0 mm)	−3,0 мм (−3.0 mm)	−1,5 мм (−1.5 mm)	центр (central)	+1,5 мм (+1.5 mm)	+3,0 мм (+3.0 mm)	+4,0 мм (+4.0 mm)	Средняя толщина клапана, мкм (Mean flap thickness, μm)
Группа 1 («Фемто Визум») (Group 1 ("Femto Visum"))								
Горизонтальный (Horizontal)	98,95 ± 4,42*	98,60 ± 3,97*	99,05 ± 3,46*	98,75 ± 4,09*	98,20 ± 4,24*	98,25 ± 4,15*	99,35 ± 3,96*	98,74 ± 3,72*
Вертикальный (Vertical)	98,40 ± 4,28*	98,20 ± 3,86*	98,75 ± 3,45*	99,80 ± 3,65*	98,95 ± 4,08*	99,35 ± 4,06*	99,85 ± 4,48*	99,04 ± 3,66*
Группа 2 (Femto LDV Z6) (Group 2 ("Femto LDV Z6"))								
Горизонтальный (Horizontal)	99,90 ± 3,58	98,55 ± 4,02	98,55 ± 3,38	99,10 ± 3,48	98,30 ± 4,07	99,50 ± 3,56	98,85 ± 3,70	98,96 ± 3,41
Вертикальный (Vertical)	99,00 ± 4,01	98,45 ± 4,14	98,35 ± 3,92	99,85 ± 3,13	99,70 ± 4,11	99,40 ± 4,50	100,10 ± 5,08	99,26 ± 3,70

Примечание: * — $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с группой 2 (Femto LDV Z6).

Note: * — $p > 0,05$, Student's t-test, compared to group 2 (“Femto LDV Z6”).

Таблица 4. Отклонение толщины роговичного клапана, сформированного с использованием фемтолазерных установок «Фемто Визум» и Femto LDV Z6 относительно заданных параметров

Table 4. The deviation of corneal flap thickness formed by femtolasers systems “Femto Visum” and “Femto LDV Z6” with respect to the intended parameters

	Среднее отклонение от заданной толщины клапана, мкм (Mean deviation from the intended flap thickness, μm)							
Меридиан / точки измерения (Meridian / measurement points)	–4,0 мм (–4.0 mm)	–3,0 мм (–3.0 mm)	–1,5 мм (–1.5 mm)	центр (central)	+1,5 мм (+1.5 mm)	+3,0 мм (+3.0 mm)	+4,0 мм (+4.0 mm)	Среднее отклонение, мкм (Mean deviation, μm)
Группа 1 («Фемто Визум») (Group 1 ("Femto Visum"))								
Горизонтальный (Horizontal)	3,05 ± 3,30*	2,70 ± 3,18*	2,45 ± 2,56*	3,05 ± 2,93*	3,00 ± 3,45*	3,25 ± 3,06*	3,05 ± 2,52*	2,51 ± 2,98*
Вертикальный (Vertical)	2,90 ± 3,49*	2,40 ± 3,50*	2,45 ± 2,68*	2,80 ± 2,26*	3,05 ± 2,84*	3,05 ± 2,67*	3,55 ± 2,61*	2,61 ± 2,68*
Группа 2 («Femto LDV Z6») (Group 2 ("Femto LDV Z6"))								
Горизонтальный (Horizontal)	3,00 ± 1,84	3,15 ± 2,81	2,75 ± 2,38	3,00 ± 1,86	3,20 ± 2,97	2,80 ± 2,17	2,95 ± 2,44	2,78 ± 2,16
Вертикальный (Vertical)	2,90 ± 2,88	3,05 ± 3,14	2,75 ± 3,21	2,35 ± 2,01	3,30 ± 2,34	3,10 ± 3,24	3,50 ± 3,59	2,74 ± 2,52

Примечание: * — $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента, по сравнению с группой 2 (Femto LDV Z6).

Note: * — $p > 0,05$, Student's t-test, compared to group 2 (“Femto LDV Z6”).

В качестве такого аналога была выбрана фемтолазерная установка Femto LDV Z6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария). Высокие результаты работы с применением швейцарской установки подтверждаются рядом исследований.

Так, в работе Tomita M. et al. [23] показано, что коррекция аномалий рефракции по технологии ФемтоЛАЗИК с использованием установки Femto LDV и IntraLase 60 кГц позволяет добиться сопоставимых визуальных и рефракционных результатов при использовании обеих фемтолазерных установок. Это отмечено и в работе Rosman M. et al. [24], в которой применяли установки Visumax 500 кГц и IntraLase 60 кГц. Сравнительный анализ визуальных и рефракционных результатов операции ФемтоЛАЗИК с применением установок «Фемто Визум» и Femto LDV Z6, проведенный в настоящей работе, также не выявил статистически значимой разницы между полученными результатами в обеих исследуемых группах ($p > 0,05$).

В работах отечественных ученых Куликовой И.Л. [4], Патеевой Т.З. и Паштаева Н.П. [5] показано, что установка IntraLase 60 кГц позволяет формировать роговичный клапан с отклонением по толщине ± 8 мкм относительно заданных параметров. Zhang Y. et al. [9] сообщили, что фемтолазерная установка WaveLight FS200 позволяет формировать клапан с отклонением в $6,17 \pm 3,9$ мкм от заданной толщины. Zheng Y. et al. [10] отметили, что отклонение в толщине клапана с применением установки WaveLight FS200 составляет $5,2 \pm 1,9$ мкм, а с использованием фемтолазера VisuMax 500 кГц — $3,2 \pm 1,8$ мкм. По данным российских ученых Азнабаева Б.М. и соавт. [3], среднее отклонение толщины в центральной части клапана с применением установки LenSx составляет $17 \pm 12,2$ мкм, а с использованием лазера Femto LDV — $7 \pm 4,7$ мкм. В работе Zhang X.X. et al. [8] с применением установки Femto LDV отклонение полученной толщины роговичного клапана относительно заданных параметров составило $5,61 \pm 3,84$ мкм, а в исследовании Pietilä J. et al. [18] — всего лишь $0,4 \pm 2,0$ мкм. В данной работе аналогичный параметр составил $2,91 \pm 2,91$ мкм с применением отечественной фемтолазерной установки «Фемто Визум» и $2,99 \pm 2,64$ мкм при использовании швейцарского лазера Femto LDV Z6 ($p > 0,05$). Это соответствует значениям, полученным другими авторами, при применении установки Femto LDV, а также различных фемтолазерных установок, что свидетельствует о высокой безопасности операции ФемтоЛАЗИК с использованием исследуемых установок в отношении профилактики послеоперационной кератэктазии и повреждения боуеновой мембраны.

В работах Zhang X.X. et al. [8] с применением установки Femto LDV и Zheng Y. et al. [10] с применением установок WaveLight FS200 и VisuMax 500 кГц проводили измерение толщины роговичного клапана в различных меридианах с помощью оптической когерентной томографии и оценивали форму клапана. Было показано, что

роговичный клапан, сформированный с помощью фемтосекундных лазеров, имеет почти плоскую конфигурацию, то есть является равномерным. В нашем исследовании показано, что клапан, сформированный с помощью фемтолазерных установок «Фемто Визум» и Femto LDV Z6, также является равномерным. Такая форма клапана способствует конгруэнтности интерфейсных поверхностей клапана и стромального ложа роговицы, а также равномерному светопреломлению на протяжении всего клапана.

В исследовании Куликовой И.Л. [4], проведенном на пациентах с гиперметропией, а также в работе Патеевой Т.З. и Паштаева Н.П. [5], выполненной у пациентов с миопией, отмечено, что отклонение диаметра роговичного клапана, сформированного с помощью фемтолазерной установки IntraLase 60 кГц, составляет 0,09 и 0,1 мм, соответственно. В проведенной работе показано, что отклонение диаметра клапана относительно заданных параметров составляет $0,11 \pm 0,07$ мм с использованием установки «Фемто Визум» и $0,13 \pm 0,10$ мм с применением лазера Femto LDV Z6 ($p > 0,05$). В исследовании Pietilä J. et al. [18], выполненном с помощью установки Femto LDV, выявлено, что стандартное отклонение среднего значения полученного диаметра клапана составляет 0,2 мм. Аналогичный показатель в данном исследовании с применением отечественной установки «Фемто Визум» составляет 0,13 мм, а с использованием швейцарского аналога — 0,14 мм. Как нами было показано ранее, если имеется периферическая неоваскуляризация роговицы, что характерно для пациентов с синдромом «сухого» глаза, длительно использующих контактные линзы, значительное отклонение полученного диаметра стромального ложа роговицы в сторону увеличения может привести к повреждению новообразованных сосудов с последующим кровотечением и другим осложнениями [21]. Полученные в данном исследовании характеристики диаметра клапана свидетельствуют о незначительной девиации значений и о высокой предсказуемости сформированного диаметра клапана, что обеспечивает высокую безопасность операции с использованием изучаемых установок в отношении предотвращения повреждения существующих новообразованных сосудов роговицы и воздействия эксимерного лазера за пределами стромального ложа роговицы.

Выводы

1. Коррекция миопии слабой и средней степеней по технологии ФемтоЛАЗИК с использованием установок «Фемто Визум» и Femto LDV Z6 позволяет добиться высоких визуальных и рефракционных результатов при отсутствии статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

2. Применение фемтолазерных установок «Фемто Визум» и Femto LDV Z6 позволяет формировать равномерный роговичный клапан. Общее среднее отклонение толщины и диаметра клапана относительно заданных параметров с использованием установки

«Фемто Визум» составляет $2,91 \pm 2,91$ и $0,11 \pm 0,07$ мм, соответственно, с применением установки Femto LDV Z6 — $2,99 \pm 2,64$ и $0,13 \pm 0,10$ мм, соответственно. Статистически значимая разница между исследуемыми параметрами при использовании обеих установок отсутствует ($p > 0,05$).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Дога А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование;
Мушкова И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование;
Семенов А.Д. — редактирование;
Каримова А.Н. — сбор и обработка материала, редактирование;
Кечин Е.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций;
Шормаз И.Н. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lundström M., Manning S., Barry P., Stenevi U., Henry Y., Rosen P. The European registry of quality outcomes for cataract and refractive surgery (EUREQUO): a database study of trends in volumes, surgical techniques and outcomes of refractive surgery. *Eye and vision*. 2015;30(2):8. DOI: 10.1186/s40662-015-0019-1
- Дога А.В., Мушкова И.А., Семенов А.Д., Каримова А.Н., Кечин Е.В. Этапы развития и современные аспекты кераторефракционной хирургии. *Практическая медицина*. 2016;6(98):36–41. [Doga A.V., Mushkova I.A., Semenov A.D., Karimova A.N., Kechin E.V. Stages of development and modern aspects of keratorefractive surgery. *Practical medicine=Prakticheskaya meditsina*. 2016;6(98):36–41. (In Russ.)]
- Азнабаев Б.М., Мухаммадеев Т.Р., Идрисова Г.М., Александров А.А., Саттарова Р.Р., Мухаметов Р.Г. Анализ планируемой и послеоперационной толщины роговичного лоскута после LASIK с использованием фемтосекундных лазеров LenSx и Femto LDV. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(1):7–9. [Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R., Idrisova G.M., Aleksandrov A.A., Sattarova R.R., Mukhametov R.G. Analysis of planned and postoperative corneal flap thickness after LASIK using femtosecond LenSx and Femto LDV lasers. *Medical bulletin of Bashkortostan=Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2016;11(1):7–9. (In Russ.)]
- Куликова И.Л. IntraLASIK и LASIK в коррекции гиперметропии высокой степени и гиперметропического астигматизма (сравнительный анализ). *Офтальмохирургия*. 2009;3:4–8. [Kulikova I.L. IntraLASIK and LASIK in Correction of High hyperopia and Hyperopic Astigmatism (Comparative Analysis). *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya*. 2009;3:4–8. (In Russ.)]
- Патеева Т.З., Паштаев Н.П. IntraLASIK и LASIK в коррекции миопии (сравнительный анализ). *Офтальмохирургия*. 2010;5:4–12. [Pateeva T.Z., Pashtayev N.P. IntraLASIK and LASIK for myopia correction (comparative analysis). *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya*. 2010;5:4–12. (In Russ.)]
- Shetty R., Malhotra C., D'Souza S., Wadia K. WaveLight FS200 vs Hansatome LASIK: intraoperative determination of flap characteristics and predictability by hand-held biotigen spectral domain ophthalmic imaging system. *Journal of refractive surgery*. 2012;28(11):815–20. DOI: 10.3928/1081597X-20121005-01
- Spadea L., Palmieri G., Mosca L., Fasciani R., Balestrazzi E. Iatrogenic keratectasia following laser in situ keratomileusis. *Journal of refractive surgery*. 2002;18(4):475–80. DOI: 10.3928/1081-597X-20020701-12
- Zhang X.X., Zhong X.W., Wu J.S., Wang Z., Yu K.M., Liu Q., Yang B. Corneal flap morphological analysis using anterior segment optical coherence tomography in laser in situ keratomileusis with femtosecond lasers versus mechanical microkeratome. *International journal of ophthalmology*. 2012;5(1):69–73. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.01.14
- Zhang Y., Chen Y.G., Xia Y.J. Comparison of corneal flap morphology using AS-OCT in LASIK with the WaveLight FS200 femtosecond laser versus a mechanical microkeratome. *Journal of refractive surgery*. 2013;29(5):320–24. DOI: 10.3928/1081597X-20130415-03
- Zheng Y., Zhou Y., Zhang J., Liu Q., Zhai C., Wang Y. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 2 femtosecond lasers. *Cornea*. 2015;34(3):328–33. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000361
- Костин О.А., Ребриков С.В., Овчинников А.И., Степанов А.А. Анализ состояния роговицы после операции LASIK и femto-LASIK методами оптической когерентной томографии и оптических срезов. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(5):3–5. [Kostin O.A., Rebrikov S.V., Ovchinnikov A.I., Stepanov A.A. Corneal flap analysis after LASIK and femto-LASIK using optical coherence tomography and optical sections. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2012;128(5):3–5. (In Russ.)]
- Zhou Y., Zhang J., Tian L., Zhai C. Comparison of the Ziemer FEMTO LDV femtosecond laser and Moria M2 mechanical microkeratome. *Journal of refractive surgery*. 2012;28(3):189–94. DOI: 10.3928/1081597X-20120208-01
- Xia L.K., Yu J., Chai G.R., Wang D., Li Y. Comparison of the femtosecond laser and mechanical microkeratome for flap cutting in LASIK. *International journal of ophthalmology*. 2015;18(4):784–90. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.04.25
- Tran D.B., Sarayba M.A., Bor Z., Garufis C., Duh Y.J., Soltes C.R., Juhasz T., Kurtz R.M. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31(1):97–105. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.10.037
- Calvo R., McLaren J.W., Hodge D.O., Bourne W.M., Patel S.V. Corneal aberrations and visual acuity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser versus mechanical microkeratome. *American journal of ophthalmology*. 2010;149(5):785–93. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.12.023
- Kouassi F.X., Blaizeau M., Buestel C., Schweitzer C., Gallois A., Colin J., Touboul D. Comparaison entre le Lasik au laser femtoseconde et le Lasik au microkératome mécanique: prédictibilité des découps, biomécanique cornéenne et aberrations optiques. *Journal Francais D'ophtalmologie*. 2012;35(1):2–8. DOI: 10.1016/j.jfo.2011.03.013. (In French)]
- Muñoz G., Albarrán-Diego C., Ferrer-Blasco T., García-Lázaro S., Cerviño-Expósito A. Long-term comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2010;36(11):1934–44. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.06.062
- Pietilä J., Huhtala A., Mäkinen P., Uusitalo H. Flap characteristics, predictability, and safety of the Ziemer FEMTO LDV femtosecond laser with the disposable suction ring for LASIK. *Eye*. 2014;28(1):66–71. DOI: 10.1038/eye.2013.244
- Kanellopoulos A.J., Pe L.H., Kleiman L. Moria M2 single use microkeratome head in 100 consecutive LASIK procedures. *Journal of refractive surgery*. 2005;21(5):476–9. DOI: 10.3928/1081-597X-20050901-09
- Дога А.В., Борзенко С.А., Мушкова И.А., Каримова А.Н., Кечин Е.В., Шевлягина Н.В. Качественная оценка поверхности стромального ложа роговицы после формирования клапана с использованием различных фемтосекундных лазерных установок. *Практическая медицина*. 2016;6(98):31–35. [Doga A.V., Borzenok S.A., Mushkova I.A., Karimova A.N., Kechin E.V., Shevlyagina N.V. Qualitative assessment of the corneal stromal bed surface after the flap formation using different femtosecond laser systems. *Practical medicine=Prakticheskaya meditsina*. 2016;6(98):31–35. (In Russ.)]
- Дога А.В., Борзенко С.А., Мушкова И.А., Каримова А.Н., Кечин Е.В., Вартпетов С.К., Шипунов А.А., Фролов А.А. Сравнительный анализ работы фемтолазерных установок Фемто Визум (Россия) и Femto LDV Z6 (Швейцария). 3D-цифровая оценка морфометрических параметров роговичного клапана в эксперименте. *Офтальмохирургия*. 2017;2:36–42. [Doga A.V., Borzenok S.A., Mushkova I.A., Karimova A.N., Kechin E.V., Vartapetov S.K., Shipunov A.A., Frolov A.A. Comparative analysis of femtosecond laser Femto Visum (Russia) and Femto LDV Z6 (Switzerland). A 3D-digital assessment of morphometric parameters of corneal flap in the experiment. *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya*. 2017;2:36–42. (In Russ.)]
- Костенев С.В., Черных В.В. Фемтосекундная лазерная хирургия: принципы и применение в офтальмологии. Новосибирск: Наука; 2012. [Kostenov S.V., Chernykh V.V. Femtosecond laser surgery: Principles and application in ophthalmology. Novosibirsk, Nauka, 2012. (In Russ.)]
- Tomita M., Sotoyama Y., Yukawa S., Nakamura T. Comparison of DLK incidence after laser in situ keratomileusis associated with two femtosecond lasers: Femto LDV and IntraLase FS60. *Clinical ophthalmology*. 2013;7:1365–71. DOI: 10.2147/OPHT.547341
- Rosman M., Hall R.C., Chan C., Ang A., Koh J., Htoon H.M., Tan D.T., Mehta J.S. Comparison of efficacy and safety of laser in situ keratomileusis using 2 femtosecond laser platforms in contralateral eyes. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2013;39(7):1066–73. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.02.038

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Дога Александр Викторович
 доктор медицинских наук, профессор, зам. генерального директора по научно-клинической работе
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
 Orchid ID: 0000-0003-2519-8941

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Мушкова Ирина Альфредовна
 доктор медицинских наук, ученый секретарь диссертационного совета, зав. отделом лазерной рефракционной хирургии
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
 Orchid ID: 0000-0003-0941-4974

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Семенов Александр Дмитриевич
 доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант отдела лазерной рефракционной хирургии, академик ЛАН, заслуженный врач РСФСР
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Каримова Аделя Насибуллаевна
 кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
 Orchid ID: 0000-0001-6926-7780

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Кечин Евгений Владимирович
 аспирант отдела лазерной рефракционной хирургии
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
 Orchid ID: 0000-0002-6732-1226

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Шормаз Ирина Николаевна
 врач-офтальмолог
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Doga Alexander V.
 MD, professor, deputy main director on scientific-clinical work
 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia
 Orchid ID: 0000-0003-2519-8941

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Mushkova Irina A.
 MD, scientific secretary of dissertation council, head of the department of refractive laser surgery
 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia
 Orchid ID: 0000-0003-0941-4974

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Semenov Alexander D.
 MD, professor, main scientific consultant of the department of refractive laser surgery, academician of LAS, honored doctor of Russia
 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Karimova Adelya N.
 PhD, researcher of the department of refractive laser surgery
 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia
 Orchid ID: 0000-0001-6926-7780

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Kechin Evgeny V.
 postgraduate of the department of refractive laser surgery
 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia
 Orchid ID: 0000-0002-6732-1226

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Shormaz Irina N.
 ophthalmologist
 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

Разработка и оценка клинической эффективности методики фиксации интраокулярной линзы после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика

А.А. Кожухов¹Д.О. Капранов²И.Г. Овечкин¹Н.И. Овечкин³

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

² ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода»
ул. Патриотов, 51, Нижний Новгород, 603018, Российская Федерация

³ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца»
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):124–131

Цель: оценка клинической эффективности оригинальной методики фиксации заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ) после факоэмульсификации катаракты (ФЭК), осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика. **Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 194 пациента после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, которые были разделены на три группы. В основной группе (ОГ, 64 глаза) подшивание ИОЛ выполняли по оригинальной методике, принципиально отличающейся тем, что на концах нитей формировали узлы, которые фиксировали в слоях роговицы. В двух контрольных группах осуществляли традиционное подшивание ИОЛ под склеральным лоскутом (К1, 68 глаз) и подшивание ИОЛ к радужке (К2, 62 глаза). Комплексное обследование состояния зрения пациентов включало оценку клинических, функциональных и субъективных показателей. **Результаты.** Наименьшая суммарная вероятность развития послеоперационных осложнений отмечалась в ОГ (6,4%) по сравнению с К2 и К1 (16,0–17,7%). Суммарная вероятность изменения положения ИОЛ в ОГ составила 6,4%, что существенно ниже, чем в группах К2 (9,6%) и К1 (14,6%). Разработанная методика по сравнению с традиционными способами фиксации обеспечивает более высокий уровень качества жизни пациента (на 10,2–11,7%, $p < 0,05$) и функциональных показателей, связанных с яркостной и контрастной чувствительностью глаза. **Заключение.** Разработанная методика обеспечивает по сравнению с традиционными способами более высокий уровень безопасности и функциональности фиксации ИОЛ.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты, интраокулярная линза, капсула хрусталика, бескапсульная афакия

Для цитирования: Кожухов А.А., Капранов Д.О., Овечкин И.Г., Овечкин Н.И. Разработка и оценка клинической эффективности методики фиксации интраокулярной линзы после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика. *Офтальмология*. 2018;15(2):124–131. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-124-131>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Development and Evaluation of Clinical Efficacy of Intraocular Lens Fixation after Cataract Phacoemulsification, Complicated by Capsular Lenticular Disruption

A.A. Kozhukhov¹, D.O. Kapranov², I.G. Ovechkin¹, N.I. Ovechkin³

¹ Federal institute of the professional development, Federal medical and biological agency
91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia

² City Clinical Hospital No. 13, Avtozavodsky district of the city of Nizhny Novgorod
51, Patriotov str., Nizhny Novgorod, 603018, Russia

³ Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz
14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):124–131

Purpose. Evaluation of the clinical efficacy of the original procedure for fixing the posterior chamber intraocular lens (IOL) after phacoemulsification of cataracts (FEC), complicated by the violation of capsular lens support. **Patients and Methods.** 194 patients were examined after FEC, complicated by a capsular lenticular impairment. They were divided into 3 groups. In the main group (OG, 64 eyes) the IOL was sutured with an original technique, fundamentally different method, there nodes formed at the ends of the filaments were fixed in the layers of the cornea. In 2 controls groups, there the traditional IOL under the scleral flap (H1, 68 eyes) was performed and the IOL was attached to the iris (H2, 62 eyes). A comprehensive examination of the patients' vision state included an evaluation of clinical, functional and subjective indicators. **Results.** The lowest total probability of postoperative complications development was noted in OG (6.4%) compared to H2 and H1 (16.0–17.7%). The overall probability of changing the positions of the IOL in the exhaust gas is 6.4%, which is significantly lower than in the H2 (9.6%) and H1 (14.6%) groups. The developed method in comparison with the traditional methods of fixation provides a higher level of patient's quality of life (by 10.2–11.7%, $p < 0.05$) and functional indicators associated with the brightness and contrast sensitivity of the eye. **The conclusion.** The developed technique provides, in comparison with the traditional, a higher level of safety and functionality of IOL fixation.

Keywords: phacoemulsification of cataract, intraocular lens, capsule of the lens, noncapsular aphakia

For citation: Kozhukhov A.A., Kapranov D.O., Ovechkin I.G., Ovechkin N.I. Development and Evaluation of Clinical Efficacy of Intraocular Lens Fixation after Cataract Phacoemulsification, Complicated by Capsular Lenticular Disruption. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):124–131. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-124-131>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из основных факторов риска интраоперационных осложнений факоэмульсификации катаракты (ФЭК) являются нарушения, связанные с капсульной поддержкой хрусталика. Как свидетельствуют данные литературы, такие нарушения у пациентов с катарактой составляют от 15 до 20%. При этом наиболее частыми причинами отсутствия капсульной поддержки хрусталика являются травмы глаза, интраоперационные осложнения, выраженная сублюксация хрусталика, афакия после ранее выполненной интракапсулярной экстракции катаракты, контузия, тупая травма глазного яблока, а также проникающее ранение глаза. Наряду с этим дефекты волокон цинновой связки, выявленные уже на операционном столе, нередко заставляют хирурга менять тактику операции и срочно решать проблему выбора адекватной в данной ситуации фиксации интраокулярной линзы (ИОЛ) [1, 2]. Таким образом, несмотря на множество широко известных оперативно-технических приемов и серийно выпускаемых девайсов, использование которых способствует сохранению и стабилизации капсульного мешка, всегда остается

вероятность его полного отсутствия или непригодности для имплантации ИОЛ интракапсулярно или на переднюю капсулу [3].

К настоящему времени наличие выраженной недостаточности или полное отсутствие капсульной поддержки не являются противопоказанием к использованию хирургии малых разрезов при удалении катаракты и интраокулярной коррекции афакии. Наиболее распространенным и физиологичным методом фиксации ИОЛ признается заднекамерная фиксация, при этом подшивание ИОЛ осуществляют либо к радужке, либо субсклерально [3–6]. В то же время, по данным литературы, ни один из известных способов трансклерального подшивания ИОЛ не обеспечивает гарантированного, безопасного и стабильного ее положения [7–11]. Это и определило целевые установки данной работы, направленной на разработку и комплексную (клинико-функциональную, субъективную) оценку клинической эффективности оригинальной методики фиксации заднекамерной ИОЛ после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 194 пациента с катарактой, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика. Критериями включения в исследование явились наличие катаракты на одном глазу (с остротой зрения не более 0,4 при остроте зрения другого глаза не менее 0,9); отсутствие какой-либо альтернативной глазной патологии. Средний возраст пациентов составлял $58,4 \pm 2,4$ года. Всем пациентам была выполнена ФЭК с использованием аппаратов Infiniti, Stellaris PC или Constellation по стандартной методике через роговичный разрез 2,2–2,75 мм с меридиональной ориен-

тацией согласно рефракционной карте роговицы. При этом в целях коррекции афаки имплантировались следующие монофокальные ИОЛ: Acrysof Natural IQ (фирма Alcon, США), Rayner (фирма Rayner, Великобритания), Akreos AO (фирма BAUSCH+LOMB, США). Расчет оптической силы ИОЛ осуществляли по формулам третьего поколения: SRK/T и Hoffer-Q (в зависимости от величины ПЗО) с использованием персонифицированной эхиоиметрической константы. Пациенты были разделены на три равнозначные по возрасту и степени зрелости катаракты группы — основную (ОГ, 64 глаза), в которой подшивание ИОЛ выполняли по оригинальной методи-

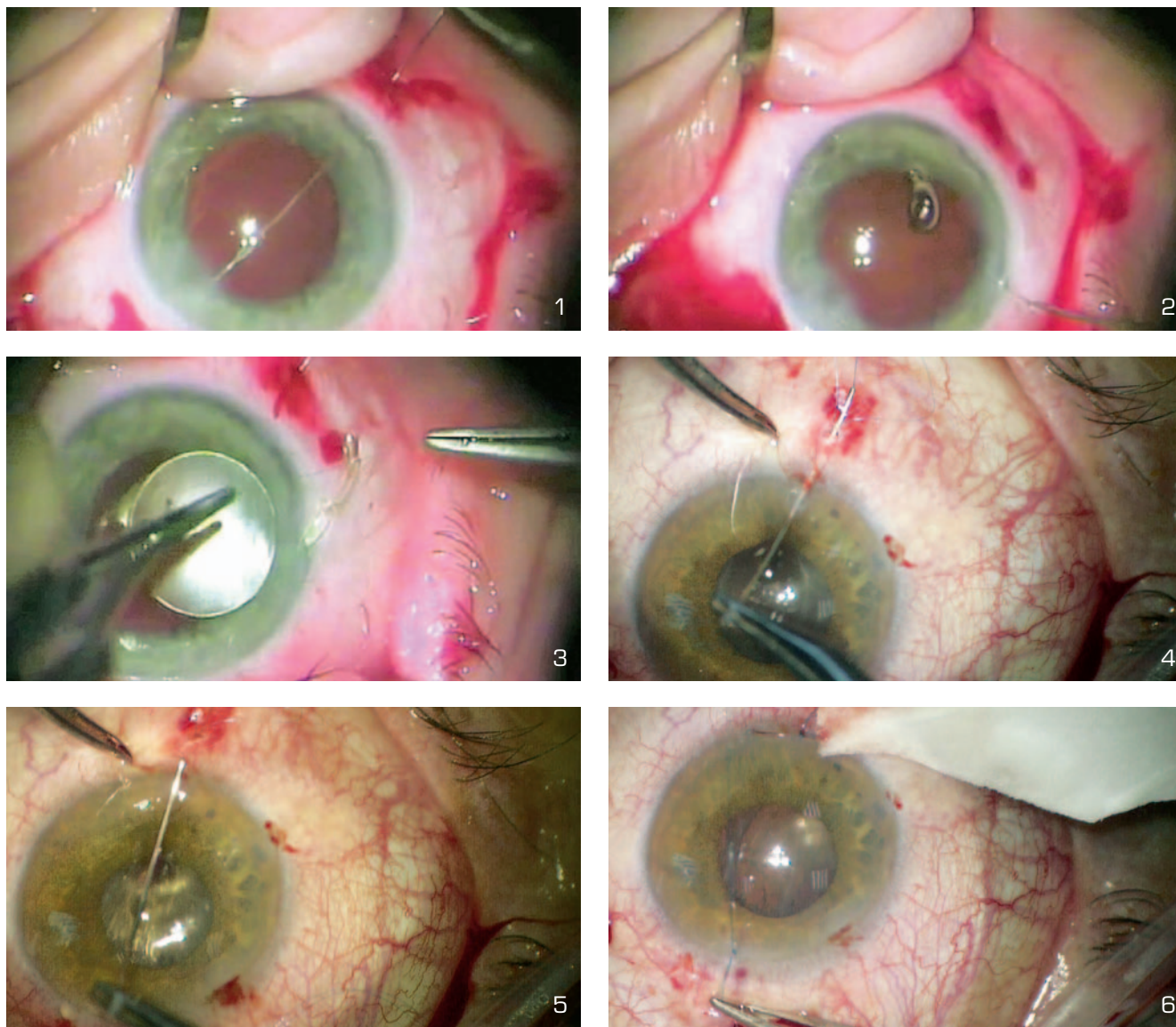


Рис. 1. Основные этапы предлагаемой методики подшивания ИОЛ: 1 — игла-проводник+игла-нить; 2 — извлечение нити через основной роговичный разрез; 3 — фиксация нити к гаптке ИОЛ; 4 — интрасклеральное + интракорнеальное проведение иглы; 5 — вывод нити из парацентеза противоходом иглы; 6 — фиксация нити в слоях роговицы фиксационным узлом

Fig. 1. The main stages of the proposed method of stitching the IOL: 1 — needle-conductor + needle-thread; 2 — extraction of the thread through the main corneal incision; 3 — fixation of the filament to the haptic of the IOL; 4 — intrasceral + intracorneal holding of the needle; 5 — the withdrawal of the filament from the paracentesis by the counter-needle; 6 — fixation of the filament in the layers of the cornea with a fixation knot

ке, две контрольные группы с традиционным подшиванием ИОЛ субсклерально (K1, 68 глаз) и подшиванием ИОЛ к радужке (K2, 62 глаза).

Разработанная методика фиксации ИОЛ принципиально отличалась тем, что на концах нитей формировали узлы, которые фиксировали в слоях роговицы. В методическом плане в верхнем секторе на 9–12 часах выполняли основной роговичный туннельный разрез шириной 1,8–2,75 мм, через который имплантировали ИОЛ с помощью инжектора. Гаптические элементы ИОЛ поочередно выводили из основного разреза и к ним фиксировали соответствующие нити. Дополнительно проводили опозиционно лимбальные периферические парацентезы роговицы шириной 0,9–1,2 мм над местами выколов игл из склеры. Далее осуществляли трансклеральное проведение этой нити через оболочку глаза на расстоянии 2,5 мм от лимба в проекции иридоцилиарной борозды опозиционно с помощью иглы-проводника или без нее, со вколом и выколом или иглой-проводником или, соответственно, иглой, закрепленной на конце нити. Выведение средней части нити проводили через роговичный туннельный разрез с помощью микрокрючка или хирургического пинцета. Центрирование ИОЛ осуществляли путем подтягивания концов нити, на которых размещены иглы, при этом точно в месте выкола соответствующей иглы из склеры осуществляли повторный вкол. Закрепленные на концах нити иглы проводили интрасклерально, а затем интракорнеально и выводили в опозиционные парацентезы. При этом на концах нитей формировали узлы и погружали их в слои роговицы через соответствующий им парацентез. Использовали нить из не рассасывающегося материала толщиной от 8.0 до 12.0, а инъекционную иглу-проводник — размером от 20-го до 27-го калибра. Основные этапы операции по предлагаемой методике фиксации ИОЛ представлены на рис. 1.

Методика комплексного обследования состояния зрения пациентов включала оценку базовых клинических показателей (максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), рефракции, внутриглазного давления), ультразвуковое биомикроскопическое исследование и была направлена на выявление послеоперационных осложнений. Проводили также оценку положения ИОЛ, относительно наличия дислокации и (или) децентрации и (или) косоного расположения ИОЛ, с помощью биомикроскопии под щелевой лампой, передней оптической когерентной томографии, ультразвуковой биомикроскопии. Оценка «качества жизни» (КЖ) пациента выполняли с помощью «Опросника качества зрительной жизни (КЗЖ)» [12]. Кроме того, выполнялось функциональное обследование с помощью прибора для исследования зрительных функций ОБЧЦС-01. Исследование включало монокулярное исследование показателя времени темновой адаптации (ТА) при яркости тестового поля 0,2 кд/м²; глэр-чувствительности (ГЧ, чувствительности к боковым слепящим засветам) при яркости тестового поля 100 кд/м²; остроты мезопического зрения (ОМЗ) при яркостях те-

стового поля 12,5, 1,6 и 0,2 кд/м²; частотно-контрастных характеристик зрительной системы на основе оценки ее яркостно-частотной составляющей (ЯЧХ), которая позволяет определять способность глаза с оптимальной коррекцией различать вертикальные полосы различной частоты (29; 20; 14,5; 11; 7,2; 5; 3,6; 1,8; 0,2 цикла/градус) при различной яркости тестового поля (100, 12,5, 1,6 кд/м²). При этом обследование пациентов выполняли до (по показателю КЗЖ), через 7 дней (по клинико-функциональным показателям) и через 1 месяц (по всем показателям) после оперативного вмешательства. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) на основе применения стандартных параметрических методов оценки среднего и ошибки среднего значения показателя ($M \pm m$), а также критерия Стьюдента. В общем виде статистически достоверными признавали различия, при которых уровень достоверности (p) составлял более 95% ($p < 0,05$), в остальных случаях различия признавали статистически недостоверными ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа послеоперационных осложнений при различных вариантах фиксации ИОЛ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота возникновения послеоперационных осложнений в различных группах пациентов (% от общего числа глаз в группе)

Table 1. Frequency of postoperative complications in different groups of patients (% of the total number of eyes in the group)

Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Группы пациентов Groups		
	ОГ Main group	K1 Subcleral fixation	K2 Iris fixation
Гиперемия конъюнктивы, субконъюнктивальное кровоизлияние Hyperemia of the conjunctiva, subconjunctival hemorrhage	7,8	8,8	3,3
Гемофтальм Hemophthalmus	1,6	2,9	3,3
Инфекционные осложнения Infectious complications	1,6	2,9	1,6
Офтальмогипертензия Ophthalmic hypertension	1,6	2,9	6,4
Прорезание и экстернализация швов Cutting and externalizing of sutures	0	4,4	0
Синдром Ирвин-Гасса (афакическая макулопатия) Irwin-Gass syndrome (aphakic maculopathy)	0	0	3,3
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы Endothelial-epithelial dystrophy (EED) of the cornea	1,6	2,9	3,3

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности

проведения ФЭК во всех группах пациентов, что подтверждает низкий (в пределах 1,6–6,4%) процент послеоперационных осложнений (более высокая частота возникновения геморрагических осложнений в группах ОГ и К1 представляется достаточно закономерной). В то же время следует подчеркнуть, что наименьшая суммарная вероятность развития гемофтальма, инфекционных осложнений, офтальмогипертензии, прорезания и экстернализации швов, афакической макулопатии, а также ЭЭД роговицы отмечена в ОГ (6,4%) по сравнению с К2 и К1 (16,0–17,7%).

Результаты оценки состояния ИОЛ и рефракционно-го эффекта в различных группах пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты оценки состояния ИОЛ и рефракционного эффекта в различных группах пациентов (% от общего числа глаз в группе)

Table 2. Results of the IOL state and the refractive effect in various groups of patients (% of the total number of eyes in the group)

Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Группы пациентов Groups		
	ОГ Main group	К1 Subcleral fixation	К2 Iris fixation
Косое расположение ИОЛ Oblique location of the IOL	1,6	4,4	0
Децентрация ИОЛ Decentration IOL	1,6	4,4	4,8
Дислокация ИОЛ Dislocation IOL	1,6	2,9	3,2
Индукцированный астигматизм Induced astigmatism	1,6	2,9	1,6
Достижение целевой рефракции Achievement of target refraction	94,0	91,0	91,5

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют, что в ОГ суммарная вероятность изменения состояния ИОЛ составила 6,4%, что существенно ниже, чем в группах К2 (9,6%) и К1 (14,6%). Выявленные различия подтверждаются более высоким уровнем достижения целевой рефракции.

Результаты клинико-функционального послеоперационного обследования в различных группах пациентов представлены в табл. 3. Полученные данные свидетельствуют о достижении через месяц после операции более высокой МКОЗ в ОГ ($0,94 \pm 0,03$) по сравнению с группами К1 ($0,90 \pm 0,03$, $p > 0,05$) и К2 ($0,84 \pm 0,04$, $p < 0,05$). Наряду с этим через 7 дней после ФЭК определены более высокие и статистически достоверные функциональные показатели времени темновой адаптации, чувствительности к боковым слепящим засветам, остроты мезопического зрения (при яркости тестового поля $12,5 \text{ кд/м}^2$) в ОГ по сравнению с обеими контрольными группами. Через месяц после операции указанные различия между ОГ и группами К1 и К2 составили: по показателю времени темновой адаптации $0,6$ ($p > 0,05$) и $1,6$ ($p < 0,05$) с, соответственно; по показателю чувствительности к боковым слепящим засветам $0,03$ ($p > 0,05$) и $0,11$ ($p < 0,05$) отн. ед., соответственно; по показателю остроты мезопического зрения (при яркости тестового поля $12,5 \text{ кд/м}^2$) $0,06$ ($p > 0,05$) и $0,1$ ($p < 0,05$) отн. ед., соответственно; по показателю яркостно-частотной чувствительности $2,4$ ($p > 0,05$) и $6,3\%$ ($p < 0,05$), соответственно. Динамика показателя остроты мезопического зрения при яркостях тестового поля $1,6$ и $0,2 \text{ кд/м}^2$ между группами практически не отличалась.

Результаты динамики КЗЖ в различных группах пациентов представлены на рис. 2. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее выраженное повышение

Таблица 3. Результаты клинико-функционального послеоперационного обследования в различных группах пациентов

Table 3. Results of clinical and functional postoperative examination in different patient groups

Показатель	Группы пациентов						Нормативные показатели [13] Normal parameters
	ОГ		К1		К2		
	7 дней 7 days	1 месяц 1 month	7 дней 7 days	1 месяц 1 month	7 дней 7 days	1 месяц 1 month	
Время ТА, с Dark adaptation time, sec.	9,6 ± 0,4	9,2 ± 0,4	10,8 ± 0,3*	9,8 ± 0,3	11,6 ± 0,4*	10,8 ± 0,4*	Не более 10,0
ГЧ, отн. ед. Glare Sensitivity	0,91 ± 0,04	0,96 ± 0,04	0,81 ± 0,04*	0,93 ± 0,05	0,81 ± 0,03*	0,85 ± 0,03*	Не ниже 1,0
ОМЗ (12,5 кд/м²), отн. ед. Acuity of mesopic vision	0,84 ± 0,03	0,88 ± 0,03	0,73 ± 0,04*	0,82 ± 0,04	0,70 ± 0,05*	0,78 ± 0,04*	Не ниже 0,9
ОМЗ (1,6 кд/м²), отн. ед. Acuity of mesopic vision	0,62 ± 0,04	0,67 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,64 ± 0,04	0,59 ± 0,05	0,64 ± 0,05	Не ниже 0,7
ОМЗ (0,2 кд/м²), отн. ед. Acuity of mesopic vision	0,40 ± 0,05	0,48 ± 0,05	0,38 ± 0,05	0,46 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,44 ± 0,06	Не ниже 0,5
ЯЧХ (среднее для глаза), цикл./град Brightness-frequency characteristic	16,6 ± 0,2	17,0 ± 0,3	16,0 ± 0,2*	16,6 ± 0,3	15,6 ± 0,3*	16,0 ± 0,3*	Не ниже 17,3
МКОЗ, отн. ед. MCVA	0,90 ± 0,03	0,94 ± 0,03	0,81 ± 0,03*	0,90 ± 0,03	0,80 ± 0,04*	0,85 ± 0,04*	

* — $p < 0,05$ по сравнению с ОГ на конкретном временном промежутке (7 дней, 1 месяц).

А.А. Кожухов, Д.О. Напранов, И.Г. Овечкин, Н.И. Овечкин

Контактная информация: Кожухов Арсений Александрович karc@yandex.ru

Разработка и оценка клинической эффективности методики фиксации интраокулярной линзы...

КЗЖ отмечалось в ОГ (25,7%), в группе К1 положительная динамика была менее выраженной по сравнению с ОГ (15,5%, $p < 0,05$), а в группе К2 еще менее выраженной (14,0%, $p < 0,05$).

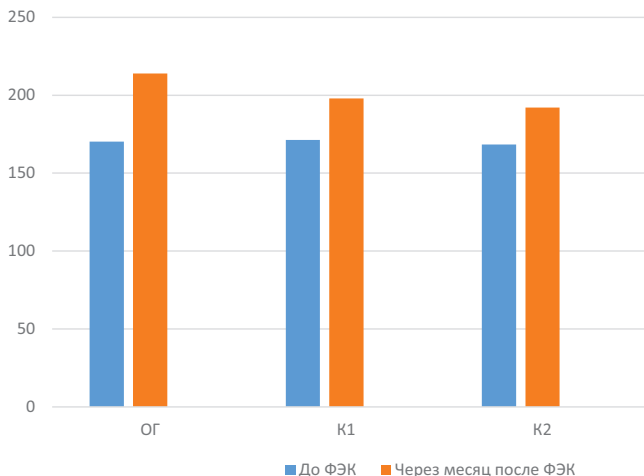


Рис. 2. Динамика «качества зрительной жизни» (баллы) до и через месяц после фаноземulsionификации катаракты в различных группах пациентов

Fig. 2. Dynamics of "quality of visual life" (points) before and one month after phacoemulsification of cataracts in different patient groups

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует выделить три положения. Первое связано с более высоким уровнем безопасности проведения ФЭК с имплантацией ИОЛ в ОГ по сравнению с контрольными группами, что подтверждается снижением (на 9,6–11,3%) основных послеоперационных осложнений. В связи с этим следует подчеркнуть, что основным отличием фиксации ИОЛ по предлагаемой методике от традиционного подшивания под склеральный лоскут является то, что фиксация нити происходит не в слоях склеры (склера выступает лишь в качестве проводника для шовного материала), а в слоях роговицы, которые обладают более выраженной прочностью и устойчивостью к прорезыванию нити, а также являются более интактными по отношению к шовным материалам. Наряду с этим отсутствует необходимость массивно отсепаровывать конъюнктиву и расслаивать склеру, что в целом минимизирует вероятность прорезывания и экстернализации швов, возникновения операционной травмы и развития инфекционных осложнений. Основными отличиями фиксации ИОЛ по предлагаемой методике от традиционного подшивания к радужке является то, что ИОЛ занимает более физиологичное положение и минимально контактирует с радужкой. Наряду с этим в передней камере отсутствуют раздражающие элементы (швы, фиксирующие ИОЛ к радужке), что в целом минимизирует вероятность возникновения иридохрусталикового блока, офтальмогипертензии, иридокорнеального синдрома и ЭЭД роговицы. Таким образом,

с нашей точки зрения, фиксация узлов в слоях роговицы представляется наиболее физиологичной. В литературе имеются лишь единичные исследования по шовной фиксации в слоях роговицы, при этом описанный способ затрагивает радужную оболочку, изменяет угол передней камеры, что в целом также снижает уровень безопасности проведения операции [14].

Второе положение касается повышенного уровня функциональности проведения ФЭК с имплантацией в основной группе по сравнению с контрольными группами. В связи с этим следует подчеркнуть, что в современных условиях одним из базовых методических подходов, касающихся оценки клинической эффективности новых медицинских технологий офтальмологической направленности, является оптико-функциональный подход, предусматривающий оценку оптических возможностей и функциональных резервов зрительной системы пациента [15, 16]. При этом согласно литературным данным одними из ведущих показателей, определяющих уровень функциональности проведения ФЭК, являются параметры яркостной и контрастной чувствительности глаза, продолжительность восстановительного послеоперационного периода, а также качество жизни пациента [1, 6, 7, 17]. Сопоставляя динамику показателей функционального обследования пациентов основной группы и группы, в которой фиксацию ИОЛ осуществляли к радужке, следует выделить статистически значимые различия (через 7 дней и 1 месяц после операции) по показателям времени темновой адаптации, чувствительности к боковым слепящим засветам, остроты мезопического зрения (при яркости тестового поля 12,5 кд/м²) и яркостно-частотной характеристики при отсутствии различий по показателю остроты мезопического зрения при яркости тестового поля 1,6 и 0,2 кд/м². Представленные результаты определяют наличие различий только в фотопических условиях наблюдения (в отличие от мезопических и скотопических). В соответствии с положениями физиологической оптики [13, 18–20] и способом фиксации ИОЛ в группе с фиксацией к радужке выявленные различия, по-видимому, связаны с существенным ухудшением диафрагмирующей зрачковой функции при подшивании ИОЛ к радужке. В то же время различия по функциональным показателям между основной группой и группой с субсклеральной фиксацией ИОЛ отмечались только в раннем (7-е сутки) послеоперационном периоде. Это, по нашему мнению, может быть связано с меньшей травматизацией глаза и, вследствие этого, с более коротким восстановительным периодом, а также с повышением вероятности возникновения слепящих эффектов вследствие наличия швов при фиксации ИОЛ под склеральным лоскутом.

Третье и, на наш взгляд, наиболее принципиальное положение определяет достижение через месяц после операции более высокого уровня КЗЖ в основной группе по сравнению с обеими группами контроля. В связи с этим следует подчеркнуть, что, по мнению ряда

авторов, в настоящее время хирургия катаракты по качеству зрения, получаемого пациентом после ФЭК, может относиться к рефракционному типу вмешательств, что связано с внедрением новых технологий офтальмохирургии и разработкой высококачественных ИОЛ. Более того, необходимо отметить, что в соответствии с данными литературы наиболее эффективными с позиций изучения КЖ являются опросники, основанные на исследовании преимущественно зрительных и глазных субъективных симптомов, с возможностью применения для оценки количественного интегрального показателя КЖ весовых коэффициентов каждого из ответов пациента. При этом использование опросников, адекватно оценивающих субъективный зрительный статус (таких, как КЗЖ), обеспечивает высокую корреляционную взаимосвязь с уровнем субъективной удовлетворенности пациента результатами оперативного вмешательства [1, 17, 21]. Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении КЗЖ в основной группе на 10,2–11,7% ($p < 0,05$) по сравнению с группами, в которых фиксацию ИОЛ осуществляли к радужке или субсклерально. Это в соответствии с изложенными данными связано со снижением в основной группе (на 3,2–8,2% по сравнению с двумя другими группами) осложнений в виде дислокации и (или) децентрации, и (или) косоного расположения ИОЛ. Это касается также индуцированного астигматизма, повышения МКОЗ, а также более высокой сохранности функций контрастной и яркостной чувствительности глаза в послеоперационном периоде [20, 22].

ВЫВОДЫ

Разработана методика фиксации ИОЛ при имплантации после ФЭК, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика, которая принципиально отличается тем, что на концах нитей формируют узлы, фиксированные в слоях роговицы.

Разработанная методика обеспечивает более высокий уровень безопасности и функциональности фиксации ИОЛ по сравнению с традиционными способами фиксации (подшивание ИОЛ под склеральным лоскутом или к радужке), что подтверждается снижением (на 9,6–11,3%) вероятности основных послеоперационных осложнений, а также более высоким уровнем функциональных показателей, связанных с яркостной и контрастной чувствительностью глаза.

Разработанная методика по сравнению с традиционными способами фиксации обеспечивает достоверно более высокий уровень качества жизни пациента (на 10,2–11,7%), что связано со снижением (на 3,2–8,2%) осложнений в виде изменения положения ИОЛ и возникновения индуцированного астигматизма, с повышением (на 0,04–0,09) МКОЗ, а также с более высокой сохранностью функций, что нашло отражение в показателях контрастной и яркостной чувствительности глаза в послеоперационном периоде.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Кожухов А.А. — разработка методики, проведение операций;
Капранов Д.О. — разработка методики, проведение операций, набор и обработка клинического материала, подготовка иллюстративного материала;
Овечкин И.Г. — научное редактирование;
Овечкин Н.И. — проведение операций, набор клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии*. 2014;131(6):80–88. [Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmic surgery. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2014;131(6):80–88. (In Russ.)]
- Аветисов С.Э., Липатов Д.В., Федоров А.А. Морфологические изменения при несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика. *Вестник офтальмологии*. 2002;119(4):22–23. [Avetisov S.E., Lipatov D.V., Fedorov A.A. Morphological changes in the inconsistency of the ligament-capsular apparatus of the lens. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2002;119(4):22–23. (In Russ.)]
- Касьянов А.А. Транссклеральная фиксация эластичной ИОЛ. Микроинвазивные технологии. *Офтальмология*. 2017;14(4):291–298. [Kasyanov A.A. Microinvasive transscleral fixation technology of the foldable IOL. *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya*. 2017;14(4):291–298. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2017-4-291-298>
- Чуднявцева Н.А., Родина Ю.Н. Имплантация мягкой заднекамерной ИОЛ при нарушении капсульной поддержки у больных с травматическим повреждением хрусталика и стекловидного тела. *Офтальмологический журнал*. 2012;6:124–127. [Chudnyavtseva N.A., Rodina Yu.N. Implantation of a soft posterior chamber IOL in case of capsular support disruption in patients with traumatic damage of the lens and vitreous body. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)=Oftalmologicheskij zhurnal*. 2012;6:124–127. (In Russ.)]
- Кадатская Н.В., Марухненко А.М., Фокин В.П. Результаты имплантации трехчастной интраокулярной линзы с шовной фиксацией в цилиарной борозде. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2014;12:147–151. [Kadatskaya N.V., Marukhnenko A.M., Fokin V.P. Results of implantation of a tripartite intraocular lens with suture fixation in the ciliary groove. *Annals of Orenburg State University=Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;12:147–151. (In Russ.)]
- Slade D.S. Ab externo sclera fixation of intraocular lens. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2012;38(10):1316–21. DOI: [10.1016/j.jcrs.2012.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.05.022)
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Черкашина А.В., Цыганков А.Ю. Хирургическое лечение эктопии хрусталика и врожденной катаракты у детей с синдромом Марфана: оценка способов фиксации ИОЛ. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2015;15(4):14–19. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Cherkashina A.V., Tsygankov A.Yu. Surgical treatment of lens ectopia and congenital cataract in children with Marfan syndrome: evaluation of methods of fixation of the IOL. *Cataract and refractive surgery=Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2015;15(4):14–19. (In Russ.)]
- Тулина В.М., Абрамова И.А., Григорьев И.А., Камиллов А.Х. Имплантация гибкой интраокулярной линзы в борозду цилиарного тела со склеральной фиксацией у пациентов с неадекватной капсулярной поддержкой. *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(2):30–35. [Tulina V.M., Abramova I.A., Grigor'ev I.A., Kamilov A.Kh. Implantation of the flexible intraocular lens in the furrow of the ciliary body with scleral fixation in patients with inadequate capsular support. *Ophthalmology journal=Oftalmologicheskie vedomosti* 2014;7(2):30–35. (In Russ.)]
- Щуко А.Г., Мищенко О.П., Сенченко Н.Я., Юрьева Т.Н. Факторы риска и осложнения, возникающие при поздних спонтанных дислокациях комплекса «заднекамерная ИОЛ — капсульный мешок» в стекловидное тело. *Офтальмохирургия*. 2017;1:21–26. [Shchuko A.G., Mishchenko O.P., Senchenko N.Ya., Yur'eva T.N. Risk factors and complications arising in the late spontaneous dislocations of the "posterior chamber IOL-capsular bag" complex into the vitreous. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery=Oftalmokhirurgiya*. 2017;1:21–26. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.25276/0235-4160-2017-1-21-26>
- Abbey A.M., Shah A.R., Hussain R., Williams G.A. Sutureless scleral fixation of intraocular lenses: outcomes of two approaches. The 2014 Yasuo Tano Memorial Lecture. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;253(1):1–5. DOI: [10.1007/s00417-014-2834-9](https://doi.org/10.1007/s00417-014-2834-9)
- Khan M.A., Gupta O.P., R.G., et al. Smith Scleral fixation of intraocular lenses using Gore-Tex suture: clinical outcome and safety profile. *Br. J. Ophthalmol.* 2016;100(5):638–43. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2015-306839](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306839)
- Разумов А.Н., Овечкин И.Г., Шакула А.В. Восстановительная офтальмология. Москва: Воентехиниздат; 2006:96. [Razumov A.N., Ovechkin I.G., Shakula A.V. Restorative ophthalmology. Moscow: Voentekhnizdat. 2006:96. (In Russ.)]

А.А. Кожухов, Д.О. Капранов, И.Г. Овечкин, Н.И. Овечкин

Контактная информация: Кожухов Арсений Александрович kargc@yandex.ru

Разработка и оценка клинической эффективности методики фиксации интраокулярной линзы...

13. Тарутта Е.П., Егорова Т.С., Аляева О.О., Вержанская Т.Ю. ОфтальмоэргонOMICкие и функциональные показатели в оценке эффективности ортокератологической коррекции миопии у детей и подростков. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(3):63–66. [Tarutta E.P., Egorova T.S., Alyaeva O.O., Verzhanskaya T.Yu.. Ophthalmoeconomic and functional indicators in assessing the effectiveness of orthokeratological correction of myopia in children and adolescents. *Russian ophthalmological journal=Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2012;5(3):63–66. (In Russ.)]
14. Сковртцов И.А. Лимбальная шовная фиксация различных заднекамерных моделей при выпадении стекловидного тела. *Клиническая офтальмология*. 2007;8(3):117–119. [Skvortsov I.A. Limbal suture fixation of various posterior chamber models in the case of a vitreous body. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftalmologiya*. 2007;8(3):117–119. (In Russ.)]
15. Бобровницкий И.П. Методологические аспекты разработки и внедрения новых технологий оценки и коррекции функциональных резервов в сфере восстановительной медицины. *Курортные ведомости*. 2007;42(3):8–10. [Bobrovitskiy I.P. Methodological aspects of development and implementation of new technologies for assessment and correction of functional reserves in the field of regenerative medicine. *Resort News=Kurortnye vedomosti*. 2007;42(3):8–10. (In Russ.)]
16. Овечкин И.Г., Миронов А.В., Емельянов Г.А., Юдин В.Е. Мультидисциплинарный подход к коррекции аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда. *Офтальмология*. 2015;12(2):68–73. [Ovechkin I.G., Mironov A.V., Emel'yanov G.A., Yudin V.E. Multidisciplinary approach to the correction of accommodation-refractive disorders in patients visually-stressed work. *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya*. 2015;12(2):68–73. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-68-73>
17. Нероев В.В., Малюгин Б.Э., Трубилин В.Н. и др. Клинико-социальные аспекты лечения катаракты в России. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2016;16(1): 4–14. [Neroev V.V., Malyugin B.E. Trubilin V.N., et al. Clinical and social aspects of cataract treatment in Russia. *Cataract and refractive surgery=Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2016;16(1):4–14. (In Russ.)]
18. Бухарова Е.В., Деев А.И., Буханов М.В. Возрастные изменения прозрачности оптических сред глаза человека по данным глэр-тестирования. *Геронтология и гериатрия*. 2003;2:236–240. [Bukharova E.V., Deev A.I., Bukhanov M.V. Age-related changes in the transparency of the optical media of the human eye according to glar testing. *Gerontology and geriatrics=Gerontologiya i geriatriya*. 2003;2:236–240. (In Russ.)]
19. Нестерюк Л.И., Прокофьев А.Б. Компьютерная диагностика функционального состояния органа зрения как элемент комплексной системы охраны зрения населения. *Медицина труда и промышленная экология*. 2002;1(6):18–22. [Nesteryuk L.I., Prokof'ev A.B. Computer diagnostics of the functional state of the organ of vision as an element of an integrated system of population protection. *Occupational Medicine and Industrial Ecology=Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2002;1(6):18–22. (In Russ.)]
20. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 1999;415. [Shamshinova A.M., Volkov V.V. Functional methods of research in ophthalmology. Moscow: GEOTAR-Media, 1999;415. (In Russ.)]
21. Трубилин В.Н., Овечкин И.Г., Пожарицкий М.Д. и др. Исследование качества жизни после эксимерлазерных операций. *Современная оптометрия*. 2012;5:38–43. [Trubilin V.N., Ovechkin I.G., Pozharitskiy M.D., et al. A study of the quality of life after excimer laser operations. *Modern optometry=Sovremennaya optometriya*. 2012;5:38–43. (In Russ.)]
22. Souza G.S., Gomes B.D., Saito C.A., Silveira L.C. Spatial luminance contrast sensitivity measured with transient VEP: comparison with psychophysics and evidence of multiple mechanisms. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(6):3396–404. DOI: 10.1167/iov.07-0018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России
Кожухов Арсений Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода»
Капранов Денис Олегович
врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаза
ул. Патриотов, 51, Нижний Новгород, 603018, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России
Овечкин Игорь Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца»
Овечкин Николай Игоревич
кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Federal institute of the professional development, Federal medical and biological agency
Kozhukhov Arsenii A.
MD, professor
91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia

City Clinical Hospital No. 13, Avtozavodsky district of the city of Nizhny Novgorod
Kapranov Denis O.
ophthalmologist
51, Patriotov str., Nizhny Novgorod, 603018, Russia

Federal institute of the professional development, Federal medical and biological agency
Ovechkin Igor G.
MD, professor
91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia

Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz
Ovechkin Nikolay I.
PhD, head of surgery block
14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russia

Роль витрэктомии в лечении эпимакулярного фиброза

С.А. Кочергин¹О.Е. Ильяхин²Д.Г. Алипов^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
филиал № 1 «Глазная клиника»
Мамоновский пер., 7, Москва, 123001, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):132–138

Цель: сравнение результатов хирургического лечения эпимакулярного фиброза с выполнением витрэктомии и без нее. **Пациенты и методы.** Проведено сравнение результатов хирургического лечения двух групп пациентов с эпимакулярным фиброзом. Первая группа — 20 пациентов (20 глаз), эпиретинальную мембрану удаляли без витрэктомии. Вторая группа — 30 пациентов (30 глаз), эпиретинальную мембрану удаляли после субтотальной витрэктомии. Проводили контроль остроты зрения, внутриглазного давления, толщины сетчатки в центральной зоне, а также толщины слоя нервных волокон сетчатки в различных секторах. Светочувствительность макулярной зоны сетчатки определяли при помощи микропериметра Maia, а периферических зон — при помощи компьютерного периметра Humphrey. Пациенты обследованы до, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. **Результаты.** Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 8 минут в группе без проведения витрэктомии и 32 минуты в группе с субтотальной витрэктомией. У 6 пациентов из 20 в группе с удалением ЭРМ без витрэктомии был зафиксирован рецидив фиброза в сроки от 3 до 6 месяцев. В группах получено сопоставимое улучшение показателей остроты зрения и светочувствительности центральной зоны сетчатки, а также уменьшение толщины сетчатки. В группе с субтотальной витрэктомией было отмечено достоверное увеличение ВГД на 1,6 мм Hg. Статистически достоверные изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки были определены только в темпоральном секторе, при этом они были значительно более выражены в группе с субтотальной витрэктомией (–15,95 и –22,47 мкм, соответственно). В абсолютном выражении снижение чувствительности периферической зоны сетчатки было более выраженным в группе с субтотальной витрэктомией, межгрупповые отличия были достоверны. **Выводы.** Прямое сравнение двух методов продемонстрировало их сопоставимую эффективность с точки зрения влияния на МКОЗ и светочувствительность макулы. Удаление ЭРМ без витрэктомии не оказывает влияния на периферические поля зрения и внутриглазное давление в отличие от того, что наблюдается при удалении ЭРМ после субтотальной витрэктомии. Удаление ЭРМ без витрэктомии влечет за собой высокий риск рецидивов, что свидетельствует о существенных ограничениях вмешательства и невозможности широкого применения данного метода.

Ключевые слова: эпиретинальный фиброз, эпиретинальная мембрана, витрэктомия, оптическая когерентная томография, внутренняя пограничная мембрана, красители, поле зрения

Для цитирования: Кочергин С.А., Ильяхин О.Е., Алипов Д.Г. Роль витрэктомии в лечении эпимакулярного фиброза. *Офтальмология*. 2018;15(2):132–138. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-132-138>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



The Role of Vitrectomy in Treatment of Epimacular Fibrosis

S.A. Kochergin¹, O.E. Ilyukhin², D.G. Alipov^{1,2}

¹ Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russia

² Hospital named after S.P. Botkin
7, Mamontovskiy lane, Moscow, 123001, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):132–138

Purpose: a comparison of the results of epimacular fibrosis surgical treatment with vitrectomy and without it. **Patients and methods.** Two groups of patients with epimacular fibrosis have been compared. The first group — 20 patients (20 eyes), epiretinal membrane was removed without vitrectomy. The second group (30 patients — 30 eyes), epiretinal membrane was removed after subtotal vitrectomy. Control of visual acuity was monitored, as well as intraocular pressure, the retinal thickness in the Central zone, and the thickness of the nerve fiber layer of the retina in different sectors. Sensitivity of the retina macular zone was determined by using microperimetry Maia, and peripheral zones were determined with the help of computer perimeter, Humphrey. The patients were examined before surgery and at 1, 3, 6 and 12 months after it. **Results.** The average duration of surgery was 8 minutes in a group without vitrectomy and 32 minutes in a group of subtotal vitrectomy. 6 patients from 20 in the group of ERM removal without vitrectomy had a relapse of fibrosis found in terms of 3 to 6 months. The groups showed a comparable improvement in visual acuity and photosensitivity of the central retina, as well as a decrease of retina thickness. There was a significant increase in IOP by 1.6 mmHg in the group of subtotal vitrectomy. Statistically significant changes in the retinal nerve fiber layer thickness were recorded only in temporal sector, and they were significantly more pronounced in subtotal vitrectomy group (–15.95 and –22.47 microns respectively). In absolute terms, the decrease in the sensitivity of the peripheral zone of retina was more pronounced in the group of subtotal vitrectomy, intergroup differences were reliable. **Conclusion.** Direct comparison of the two methods demonstrated their comparable effectiveness in terms of influencing the visual acuity and light sensitivity of the macula. Remove the ERM without vitrectomy does not affect the peripheral visual field and intraocular pressure, in contrast to the removal of the ERM after Subtotal vitrectomy. ERM removal without vitrectomy entails a high risk of recurrence, which indicates significant limitations of intervention and the impossibility of widespread use of this method.

Keywords: epiretinal fibrosis, epiretinal membrane, vitrectomy, optical coherence tomography, internal limiting membrane, dyes, visual field

For citation: Kochergin S.A., Ilyukhin O.E., Alipov D.G. The Role of Vitrectomy in Treatment of Epimacular Fibrosis. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):132–138. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-132-138>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Эпимакулярный фиброз (ЭМФ) — заболевание, характеризующееся формированием аваскулярного фиброзно-клеточного образования — эпиретинальной мембраны (ЭРМ) [1]. Данная офтальмологическая патология впервые описана в 1865 году и известна с тех пор под множеством различных названий (эпимакулярная мембрана, эпимакулярный фиброз (ЭМФ), целлофановая макулопатия, преретинальный макулярный глиоз, преретинальный макулярный фиброз и т. д.) [2]. Все эти названия отражают клинко-морфологические изменения, которые сопровождают ЭМФ. Происхождение клеток, которые продуцируют мембраны, в течение длительного времени является предметом серьезных дискуссий. Анализ поствитрекомических образцов, проведенный в ходе различных научных исследований, продемонстрировал наличие комплексного цитологического состава ЭРМ (глиальные клетки, клетки пигментного эпителия сетчатки, макрофаги, фибробласты и др.), проявляющегося в зависимости от этиологии [3].

ЭМФ может развиваться в исходе пролиферативных ретинопатий и различных воспалительных состояний, а также являться следствием открытой и закрытой трав-

мы глаза, отслойки сетчатки или некоторых офтальмохирургических вмешательств. Кроме того, значительная часть случаев эпиретинального фиброза представляет собой идиопатический процесс [4]. Эксперты отмечают, что частота ассоциированной задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) при идиопатическом эпиретинальном фиброзе варьирует в диапазоне 75–93%. В связи с этим считается, что ЗОСТ является важнейшим фактором, который вносит существенный вклад в различные аспекты патогенеза ЭМФ [2]. Заболевание может протекать бессимптомно или, наоборот, сопровождаться огромным количеством разнообразных симптомов — снижением остроты зрения, наличием метаморфопсии, фотопсии и др. Эти симптомы, помимо прочего, объясняются присутствием интраретинальных тракционных изменений, которые развиваются в присутствии ЭРМ [5, 6].

По данным исследований *postmortem* распространенность ЭМФ имеет четкую зависимость от возраста: среди пациентов 50 лет мембраны обнаруживаются в 2% случаев, тогда как среди 75-летних эта цифра составляет не менее 20% [2]. В некоторых работах отмечены еще более высокие значения. Так, в кросс-секционном исследовании Ng C.H. и соавт. общая распространенность ЭРМ в выборочной совокупности ($n = 5960$, возраст 45–

S.A. Kochergin, O.E. Ilyukhin, D.G. Alipov

Contact information: Alipov Dmitrii G. ne2483@yandex.ru

The Role of Vitrectomy in Treatment of Epimacular Fibrosis

84 года) составила 28,9%, а в исследовании Beaver Dam Eye Study, в ходе которого выполняли скрининг с применением оптической когерентной томографии, среди 1913 пожилых пациентов (63–102 года) ЭРМ была выявлена у 34,1% [7, 8]. Помимо возраста, другими возможными факторами риска развития ЭМФ, которые упоминаются в научной литературе, являются сахарный диабет, гиперхолестеринемия, этническая принадлежность (в частности, риск повышен у лиц монголоидной расы), предшествующие офтальмохирургические вмешательства и ряд других. Какие-либо гендерные, эпидемиологические особенности ЭМФ в клинических исследованиях не были зафиксированы [9–11].

Среди инструментальных методов, применяемых в диагностике ЭМФ, следует выделить биомикроскопию с помощью щелевой лампы с асферической линзой, оптическую когерентную томографию, УЗИ, флюоресцентную ангиографию, микропериметрию и ряд других [2]. Эффективные консервативные методы лечения ЭМФ не разработаны, поэтому в настоящий момент коррекция данной патологии возможна только хирургическим путем.

Существует несколько ключевых подходов в хирургическом лечении ЭРМ: витрэктомия (субтотальная либо частичная) с удалением ЭРМ, а также удаление ЭРМ без витрэктомии. Перечисленные методики могут включать либо не включать удаление внутренней пограничной мембраны сетчатки. Из них наиболее распространенной методикой является субтотальная витрэктомия. Однако по-прежнему остаются нерешенными вопросы, связанные с осложнениями данного вмешательства (высокий процент развития катаракты, нарушения внутриглазной гидродинамики, изменения структуры зрительного нерва и полей зрения и др.). В связи с этим сравнение двух подходов в хирургическом лечении ЭМФ (с субтотальной витрэктомией или без нее) представляет большой научный и практический интерес.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в офтальмологическом стационаре ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина филиала № 1. Дизайн работы — открытое проспективное интервенционное клиническое исследование. Выборочная совокупность состояла из 50 пациентов (50 глаз), которые были разделены на две группы: в первой было выполнено хирургическое вмешательство в виде удаления ЭРМ без витрэктомии (20 человек, 20 глаз), во второй — удаление ЭРМ после субтотальной витрэктомии (30 человек, 30 глаз).

Критериями включения являлись наличие ЭМФ без значимого витреомакулярного тракционного синдрома, а также относительная прозрачность сред, отсутствие выраженных помутнений роговицы, хрусталика, стекловидного тела. Дополнительным критерием для включения в группу «без витрэктомии» было наличие ЗОСТ.

Критериями исключения являлись присутствие сквозных макулярных разрывов любых стадий, глаукома, острая сосудистая патология сетчатки, диабетическая ретинопатия, отслойка сетчатки, воспалительные процессы, травмы глаза в анамнезе, проведенная ранее массивная лазерная коагуляция сетчатки. Кроме того, были исключены пациенты с некоторыми вариантами соматической патологии: любые хронические заболевания в стадии суб- и декомпенсации, в том числе бронхиальная астма с тяжелым течением, сахарный диабет, артериальная гипертензия III степени, ревматоидный артрит, заболевания крови, инсульт (анамнестически).

ПРОВЕДЕНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

I вариант — удаление ЭРМ без выполнения витрэктомии: установка двух 25G-портов, удаление ЭРМ единым блоком с ВПМ без окрашивания. II вариант — удаление ЭРМ после субтотальной витрэктомии: установка трех 25G-портов, индукция полной ЗОСТ, субтотальная витрэктомия после окрашивания стекловидного тела раствором Кеналога, послойное окрашивание с помощью MembraneBlueDual, удаление ЭРМ, затем ВПМ.

Анестезиологическое пособие, которое во всех случаях выполняли одинаково, представляло собой местную анестезию в комбинации с внутривенной аналогодседацией.

Был проведен динамический мониторинг следующих офтальмологических показателей: максимально корригированной остроты зрения (далее, МКОЗ), внутриглазного давления (далее, ВГД), критической частоты слияния мельканий (далее КЧСМ), толщины сетчатки и некоторых ее слоев (в том числе слоя нервных волокон в различных секторах) с помощью томографа Cirrus. Светочувствительность периферии сетчатки оценивали с использованием компьютерного периметра Humphrey, светочувствительность макулы — с помощью микропериметра MAIA. Временные точки измерений: до, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Все пациенты были выписаны на следующий день после операции после стандартного офтальмологического осмотра, контрольный осмотр назначали через 7 дней, а весь комплекс обследования впервые выполняли через месяц. В послеоперационном периоде проводили стандартную местную антибактериальную, противовоспалительную терапию. В раннем и позднем послеоперационном периоде ни в одной из групп не было отмечено воспалительных, геморрагических осложнений, отслойки сетчатки.

В ходе статистического анализа данных использовали χ^2 -критерий (при сравнении бинарных/номинальных переменных) и U-критерий Манна — Уитни (при сравнении непрерывных переменных). Достоверность различий в оцениваемых показателях (как межгрупповых, так и внутригрупповых в различных временных точках) констатировали при значении $p < 0,05$. Все стати-

стические операции проводились с помощью программного обеспечения SPSS® Statistics (разработка компании IBM®, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп. Средний возраст пациентов в группе 1 (без витрэктомии) составил 67 ± 11 лет, в группе 2 (субтотальная витрэктомия) — 69 ± 6 ($p = 0,42$). Все исходные офтальмологические показатели перечислены в табл.

Набор пациентов группы 1 был завершен преждевременно по причине высокой частоты осложнений: у 6 пациентов из 20 был зафиксирован рецидив ЭМФ в сроки от 3 до 6 месяцев.

Динамика оцениваемых показателей

Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 8 минут в группе без витрэктомии и 32 минуты в группе субтотальной витрэктомии.

В группе без проведения витрэктомии МКОЗ достоверно увеличилась уже через 1 месяц после операции ($0,38 \pm 0,18$ против $0,286 \pm 0,15$ до выполнения вмешательства, $p = 0,041$). В дальнейшем эта положительная тенденция сохранилась, и к 12-му месяцу среднее значение МКОЗ достигло $0,63 \pm 0,24$. Во второй группе (с проведением субтотальной витрэктомии) этот показатель в итоге оказался еще выше ($0,71 \pm 0,17$), однако с точки зрения разности между конечными и исходными значениями статистически достоверные различия отсутствовали (в группе 1 — $0,344 \pm 0,17$, в группе 2 — $0,33 \pm 0,18$, $p = 0,354$).

Показатели светочувствительности центральной зоны сетчатки возросли в обеих группах (2,21 и 3,52 дБ, соответственно, $p = 0,313$). При этом следует отметить, что в группе субтотальной витрэктомии порог статистической достоверности был достигнут раньше по сравнению с группой без витрэктомии (к 6-му месяцу и 1-му месяцу, соответственно).

В результате лечения средняя толщина сетчатки достоверно снизилась в обеих группах к 12-му месяцу (в группе 1 — $98,55 \pm 62,44$ мкм, в группе 2 — $80,63 \pm 66,87$ мкм).

Значение ВГД достоверно не изменилось в группе 1, а в группе субтотальной витрэктомии было зафиксировано достоверное увеличение данного показателя ($0,1$ и $1,6$ мм Hg, соответственно, $p = 0,05$).

Значение КЧСМ среди пациентов группы 1 снижалось в течение всего периода наблюдения, достигнув к 12-му месяцу значения 35,9 Гц (против 37,6 Гц в начале исследования, $p = 0,008$). Динамика оказалась еще более выраженной в группе 2: исходно — $38,40 \pm 2,72$ Гц, через 1 месяц — $36,73 \pm 2,72$ Гц ($p = 0,031$), через 12 месяцев — $34,43 \pm 3,34$ Гц. Средняя разность между конечными и исходными значениями в первой группе составила $-1,7 \pm 2,03$ Гц, во второй $-3,97 \pm 3,79$ Гц.

Статистически достоверные изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки были зафиксированы

только в темпоральном секторе, при этом они были значительно более выражены в группе субтотальной витрэктомии ($-15,95$ и $-22,47$ мкм, соответственно, $p = 0,019$).

В абсолютном выражении снижение чувствительности периферической зоны сетчатки было более выраженным в группе субтотальной витрэктомии, межгрупповые отличия были достоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Межгрупповые различия оценивались по динамике показателей от исходных значений до значений в конце периода наблюдения.

В обеих группах было зафиксировано сопоставимое увеличение МКОЗ и светочувствительности макулы, что свидетельствует о высокой эффективности обеих использованных методик (табл.).

Удаление ЭРМ без витрэктомии оказалось значительно менее времязатратным вмешательством: средняя продолжительность операции в этом случае оказалась практически в три раза меньше по сравнению с субтотальной витрэктомией. Вместе с тем высокая частота рецидивов (из-за которых набор пациентов в группу 1 был завершен досрочно) свидетельствует о существенных ограничениях удаления ЭРМ без витрэктомии и невозможности широкого применения данного метода. Следует отметить, что более высокая частота рецидивирования ЭМФ была ранее описана в ходе другого сравнительного исследования [12].

В результате проведения хирургического вмешательства у пациентов обеих групп закономерно снизилась толщина сетчатки, что также было неоднократно описано в других публикациях [13–15]. Статистически значимые межгрупповые различия при этом отсутствовали.

Распространенным последствием витрэктомии является нарушение внутриглазной гидродинамики, что приводит к повышению внутриглазного давления. Обычно эти изменения носят транзиторный характер, однако в литературе описаны случаи развития глаукомы после выполнения подобных вмешательств [16, 17]. В ходе описываемого исследования также было показано, что выполнение субтотальной витрэктомии влечет за собой достоверное увеличение ВГД.

Статистически достоверное истончение слоя нервных волокон сетчатки в обеих группах затронуло лишь темпоральный сектор (RNFL-T), что полностью соответствует описанному в литературе представлению о наибольшей восприимчивости данного сектора [14, 18, 19].

В профессиональных публикациях было неоднократно описано возможное развитие дефектов полей зрения после применения методик хирургического лечения ЭМФ, включающих витрэктомию. Среди возможных причин развития данного феномена называют повреждение слоя нервных волокон сетчатки [20, 21]. Однако в ходе проведения нашего исследования не были зафиксированы статистически достоверные изменения пе-

Таблица. Динамические изменения показателей в исследуемых группах**Table.** Dynamic changes of indices in the studied groups

I группа, удаление ЭРМ без витрэктомии Group I, ERM removing without vitrectomy						
	Исходно Before the surgery	1-й месяц 1st month	3-й месяц 3rd month	6-й месяц 6th month	12-й месяц 12th month	Динамика Dynamics
МКОЗ Maximal corrected visual acuity	0.286	0.378*	0.51*	0.62*	0.63*	0.344
КЧМ, Гц CFFF, Hz	37.6	36.7*	36.7*	36.1*	35.9*	-1.7 ^а
ВГД, мм Hg IOP, mm Hg	15.2	15.9	14.35*	15.5	15.1	-0.1 ^а
Толщина сетчатки, мкм Retinal thickness, μ m	462.4	385.2*	371*	365.95*	363.8*	-98.55
СНВС-S, мкм RNFL-S, μ m	98.7	100.5	97.3	95.75	95.75	-2.95
СНВС-T, мкм RNFL-T, μ m	81.75	78.95	69.65	68.3	65.8*	-15.95 ^а
СНВС-I, мкм RNFL-I, μ m	107.6	109.6	106.75	104.75	104.75	-2.85
СНВС-N, мкм RNFL-N, μ m	71.3	71.25	70.8	70.65	70.65	-0.65
Peripheral 60-4 SN, dB	155.9	155.9	152	158	158	2.1 ^а
Peripheral 60-4 ST, dB	216.85	216.85	215.45	217.75	217.75	0.9 ^а
Peripheral 60-4 IT, dB	339.6	339.6	338.3	338.3	338.3	-1.3 ^а
Peripheral 60-4 IN, dB	202.9	202.9	203.6	194.9	194.9	-8 ^а
MAIA, dB	22.58	22.495	23.29	23.94*	24.79*	2.21
II группа, удаление ЭРМ после субтотальной витрэктомии Group II, ERM removing after subtotal vitrectomy						
	Исходно Before the surgery	1-й месяц 1st month	3-й месяц 3rd month	6-й месяц 6th month	12-й месяц 12th month	Динамика Dynamics
МКОЗ Maximal corrected visual acuity	0.38	0.49*	0.64*	0.64*	0.71*	0.33
КЧМ, Гц CFFF, Hz	38.40	36.73*	36.93	34.83*	34.43*	-3.97 ^а
ВГД, мм Hg IOP, mm Hg	15.60	17.43	15.90	15.30	17.20	1.60 ^а
Толщ. сетчатки, мкм Retinal thickness, μ m	442.73	419.20	386.30*	370.50*	362.1*	-80.63
СНВС-S, мкм RNFL-S, μ m	100.70	101.33	98.90	99.50	97.23	-3.47
СНВС-T, мкм RNFL-T, μ m	79.37	74.33*	65.67*	59.00*	56.90*	-22.47 ^а
СНВС-I, мкм RNFL-I, μ m	115.07	115.83	106.93	105.80	103.83	-11.24
СНВС-N, мкм RNFL-N, μ m	73.07	73.73	73.57	71.87	71.97	-1.10
Peripheral 60-4 SN, dB	164.47	162.13	155.33	154.10	151.30	-13.17 ^а
Peripheral 60-4 ST, dB	230.17	232.83	211.33	215.90	213.43	-16.74 ^а
Peripheral 60-4 IT, dB	338.43	347.67	347.17	328.27	326.13	-12.30 ^а
Peripheral 60-4 IN, dB	232.47	225.37	219.73	236.33	232.37	-0.10 ^а
MAIA, dB	20.18	22.07*	22.43*	22.83*	23.70*	3.52

Примечание: астериском отмечены статистически достоверные внутригрупповые различия по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), амперсандом отмечены статистически достоверные межгрупповые различия в динамике значений ($p < 0,05$). Для расчета р-значения применялся U-критерий Манна — Уитни.

Note: asterisk marked statistically significant intra-group differences compared to the baseline values ($p < 0.05$), ampersand marked statistically significant inter-group differences in the dynamics of values ($p < 0.05$). To calculate the p-value the Mann—Whitney U test was used.

риферических полей зрения по данным компьютерной периметрии в обеих группах. Вместе с тем в группе субтотальной витрэктомии изменения были более выраженными в абсолютном выражении, особенно в верхневисочном секторе (ST).

Выводы

1. Эпимакулярный фиброз — актуальная проблема современной офтальмологии, решение которой возможно исключительно хирургическим путем. При этом универсальный метод лечения не разработан: все существующие виды вмешательств обладают теми или иными недостатками.

2. Прямое сравнение двух методов офтальмохирургического лечения ЭМФ (удаление ЭРМ без витрэктомии и после субтотальной витрэктомии) продемонстрирова-

ло их сопоставимую эффективность с точки зрения влияния на МКОЗ и светочувствительность макулы.

3. Удаление ЭРМ без витрэктомии не оказывает влияние на периферические поля зрения и внутриглазное давление в отличие от удаления ЭРМ после субтотальной витрэктомии.

4. Удаление ЭРМ без витрэктомии влечет за собой высокий риск рецидивов, что свидетельствует о существенных ограничениях вмешательства и невозможности широкого применения данного метода.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Кочергин С.А. — концепция и дизайн исследования; написание текста; Илюхин О.Е. — концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; написание текста; Алипов Д.Г. — сбор и обработка материала; статистическая обработка; написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kampik A., Kenyon K.R., Michels R.G., Zenaida C de la Cruz. Epiretinal and vitreous membranes. Comparative study of 56 cases. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960). 1981;99(8):1445–54. DOI: 10.1097/00006982-200507001-00010
- K. Theng Oh. Ophthalmologic Manifestations of Hypertension 2016 <https://emedicine.medscape.com/article/1201779-overview#showall> (15.02.2018).
- Oberstein S.Y.L., Byun J., Herrera D. Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration. *Mol. Vis.* 2011;17(7):1794–805.
- Hashimoto Y., Saito W., Saito M. Retinal outer layer thickness increases after vitrectomy for epiretinal membrane, and visual improvement positively correlates with photoreceptor outer segment length. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014;252(2):219–26. DOI: 10.1007/s00417-013-2432-2
- Bu S. Idiopathic epiretinal membrane. *Retin. Ret Vit Dis.* 2014;(34):2317–35. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000349
- Romano M.R., Cennamo G., Amoroso F. Intraretinal changes in the presence of epiretinal traction. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017;255(1):31–8. DOI: 10.1007/s00417-016-3413-z
- Ng C.H., Cheung N., Wang J.J. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology.* 2011;118(4):694–9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.08.009
- Meuer S.M. Lee by spectral-domain optical coherence tomography: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology.* 2015;122(4):787–95. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.10.014
- McCarty D. Prevalence and associations of epiretinal membranes in the visual impairment project. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):288–94. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.032
- Aung K.Z., Prof R.G., Robman L. The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Retina.* 2013;33(5):1026–34. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182733f25
- Cheung N., Tan S., Lee S. Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore Epidemiology of Eye Disease study. *Br. J. Ophthalmol.* 2016;371–6. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310301
- Sawa M., Hayashi A., Kusaka S. Nonvitrectomizing vitreous surgery for epiretinal membrane: Long-term follow-up. *Ophthalmology.* 2005;112(8):1402–8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.02.014
- Reibaldi M., Longo A., Avitabile T. Transconjunctival nonvitrectomizing vitreous surgery versus 25-gauge vitrectomy in idiopathic patients with epiretinal membrane: A Prospective Randomized Study. *Retina.* 2015;35(5):873–9. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000459
- Kumagai K., Hangai M., Ogino N. Progressive thinning of regional macular thickness after epiretinal membrane surgery. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(12):7236–42. DOI: 10.1167/iov.15-17794
- Won J.Y., Kim M., Park Y. Postoperative changes in the retinal thickness and volume after vitrectomy for epiretinal membrane and internal limiting membrane peeling. *Medicine.* 2017;96(19):e6709. DOI: 10.1097/MD.00000000000006709
- Costarides A.P., Alabata P., Bergstrom C. Elevated intraocular pressure following vitreoretinal surgery. *Ophthalmol. Clin. North Am.* 2004;17(4):507–12. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.06.007
- Fujikawa M., Sawada O., Kakinoki M. Long-term intraocular pressure changes after vitrectomy for epiretinal membrane and macular hole. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014;252(3): 389–93. DOI: 10.1007/s00417-013-2475-4
- Gharbiya M., La Cava M., Tortorella P. Peripapillary RNFL Thickness Changes Evaluated with Spectral Domain Optical Coherence Tomography after Uncomplicated Macular Surgery for Epiretinal Membrane. *Semin. Ophthalmol.* 2017;1–7. DOI: 10.3109/08820538.2015.1119858
- Mariotti C., Nicolai M., Longo A. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Thickness Changes After Vitrectomy For Epiretinal Membrane In Eyes With And Without Vitreous Detachment. *Retina.* 2017;1. DOI: 10.1097/IAE.00000000000001474
- Kim C.Y., Lee J.H., Lee S. J. Visual field defect caused by nerve fiber layer damage associated with an internal limiting lamina defect after uneventful epiretinal membrane surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;133(4):569–71. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01361-7
- Uemura A., Kanda S., Sakamoto Y. Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136(2):252–7. DOI: 10.1016/S0002-9394(03)00157-0
- Lee E.K., Yu H.G. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness after epiretinal membrane surgery: A spectral-domain optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1579–87. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.010
- Алексеев И.Б., Белкин В.Е., Самойленко А.И., Гулария А.А. Стекловидное тело. Строение, патология и методы хирургического лечения. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2014;(4):224. [Aleksiev I.B., Belkin V.E., Samojlenko A.I., Gulariya A.A. Vitreous. Anatomy, pathology and methods of surgical treatment (literary review). Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology=Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2014;(4):224. (In Russ.)]
- Алпатов С.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. Лечение помутнений стекловидного тела с помощью 27g-витрэктомии. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2011;(2):73. [Alpatov S.A., Shhuko A.G., Malyshev V.V. Treatment of vitreous floating opacities by 27 G vitrectomy. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology=Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2011;(2):73. (In Russ.)]
- Пономарева Е.Н., Казарян А.А. Идиопатическая эпиретинальная мембрана: определение, классификация, современные представления о патогенезе. *Вестник офтальмологии.* 2014;(3):72–76.113. [Ponomareva E.N., Kazaryan A.A. Idiopathic epiretinal membrane: definition, classification, current understanding of pathogenesis. Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii. 2014;(3):72–76.113. (In Russ.)]
- Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Шарафетдинов И.Х., Огородникова С.Н., Юханова О.А. Изменения макулярной области после эндовитреального вмешательства по поводу идиопатического макулярного разрыва. *Офтальмохирургия.* 2013;(4):78–81. [Shpak A.A., Shkvorchenko D.O., Sharafetdinov I.H., Ogorodnikova S.N., Yukhanova O.A. Macular microstructure changes after endovitreol macular hole surgery. Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya. 2013;(4):78–81. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.25276/0235-4160-2013-4-116-118>
- Сдобникова С.В., Козлова И.В., Алексеев Д.С. Анализ причин появления периферических дефектов полей зрения после витреомакулярной хирургии. *Вестник офтальмологии.* 2013(1):27–30. [Sdobnikova S.V., Kozlova I.V., Aleksieenko D.S. Analysis of the causes of peripheral visual field defects after vitreomacular surgery. Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii. 2013;(1):27–30. (In Russ.)]
- Качалина Г.Ф., Дуга А.В., Касмынина Т.А. Эпиретинальный фиброз: патогенез, исходы, способы лечения. *Офтальмохирургия.* 2013;(4):108–110. [Kachalina G.F., Doga A.V., Kosmyrnina T.A. Epiretinal fibrosis: pathogenesis, outcomes, treatment methods. Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya. 2013;(4):108–110. (In Russ.)] DOI: 10.25276/0235-4160-2013-4-108-110
- Шкворченко Д.О., Кислицына Н.М., Колесник С.В. Контрастирующие вещества для хромовитрэктомии. *Офтальмохирургия.* 2016(2):70–77. [Shkvorchenko D.O., Kislytsyna N.M., Kolesnik S.V. Contrasting substances for

- chromovitrectomy. Ophthalmosurgery=*Oftal'mokhirurgiya*. 2016(2):70–77. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.25276/0235-4160-2016-2-70-77>
30. Лыскин П.В., Тахчиди Х.П., Захаров В.Д. «Невидимые» причины идиопатических макулярных разрывов. *Офтальмохирургия*. 2009(1):21–23. [Takhchidi H.P., Lyskin P.V., Zakharov V.D. Possible reasons of idiopathic macular holes Ophthalmosurgery=*Oftal'mokhirurgiya*. 2009(1):21–23. (In Russ.)]
31. Балашевич Л.И., Байбородов Я.В. Щадящая хирургия патологии витреомacularного интерфейса без витрэктомии. *Офтальмохирургия*. 2011(3):43. [Balashevich L.I., Bayborodov Y.V. A sparing surgery for pathology of vitreomacular interface without vitrectomy. Ophthalmosurgery=*Oftal'mokhirurgiya*. 2011(3):43. (In Russ.)]
32. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Русановская А.В. Сравнительный анализ хирургического лечения витреофовеолярного тракционного синдрома. *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(3):28–32. [Shkvorchenko D.O., Zakharov V.D., Rusanovskaya A.V., et al. Comparative analysis of surgical treatment of vitreofoveolar traction syndrome. Ophthalmology journal=*Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014;7 (3): 28–32. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кочергин Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, филиал № 1 «Глазная клиника»
Ильюхин Олег Евгеньевич
кандидат медицинских наук
Мамоновский пер., 7, Москва, 123001, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра офтальмологии
Алипов Дмитрий Геннадьевич
аспирант
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”
Kochergin Sergej A.
MD, professor
2/1, Barrikadnaja str., Moscow, 123995, Russia

Hospital named after S.P. Botkin
Ilyukhin Oleg E.
PhD
7, Mamonovskiy lane, Moscow, 123001, Russia

Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”
Alipov Dmitrii G.
postgraduate
2/1, Barrikadnaja str., Moscow, 123995, Russian Federation

Сравнительный анализ предсказуемости рефракционного результата при иридо-капсульной и иридо-витреальной фиксации двухплоскостной модели ИОЛ

Б.Э. Малюгин¹Е.Н. Пантелеев¹А.Н. Бессарабов¹Д.Ф. Покровский²А.С. Семакина¹С.А. Абдуллаева¹

¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):139–145

Цель: провести сравнительный анализ показателей рефракции и особенностей предоперационного расчета двухплоскостной ИОЛ при иридо-капсульной и иридо-витреальной фиксации. **Пациенты и методы.** Исследование включало анализ результатов имплантации ИОЛ модели РСП-3 после фактоэмульсификации катаракты с подвывихом хрусталика 2-й степени, выполненных на 309 глазах у 304 пациентов с иридо-капсульной фиксацией ($n = 44$) (ИКФ) и иридо-витреальной фиксацией ($n = 265$) (ИВФ) ИОЛ. У пациентов обеих групп для расчета оптической силы ИОЛ использовали значение А-константы, рекомендованной производителем, — 118,2. Средний срок наблюдения пациентов — 6 месяцев. Для расчета оптимизированного значения константы А методом обратного анализа в обеих группах были использованы результаты обследования пациентов: значение оптической силы имплантированной ИОЛ, длины переднезадней оси (ПЗО) глаза до операции, значение кератометрии и сферозэквивалента (СЭ) клинической рефракции, эффективного положения ИОЛ после операции в срок наблюдения 6 месяцев. **Результаты.** В группе с ИКФ послеоперационная рефракция в пределах 0,5 дптр была достигнута в 10 случаях (23%), а в группе с ИВФ — в 29 случаях (11%). Средние значения расчетной константы А для ИОЛ модели РСП-3 в группах с ИКФ и ИВФ составили, соответственно, $117,2 \pm 1,18$ (от 114,0 до 120,8) и $116,9 \pm 1,89$ (от 109,6 до 123,6). Статистически значимой разницы между исследуемыми группами выявлено не было ($p = 0,46$). **Заключение.** Использование рекомендованной производителем А-константы 118,2 не позволяет достичь рефракции цели в большинстве случаев. Средние значения А-константы, рассчитанные для ИКФ и ИВФ двухплоскостной ИОЛ, составили, соответственно, 117,2 и 116,9, что следует учитывать при расчете оптической силы двухплоскостной ИОЛ, исходя из варианта ее фиксации.

Ключевые слова: РСП-3, А-константа, иридо-капсульная фиксация, двухплоскостная ИОЛ

Для цитирования: Малюгин Б.Э., Пантелеев Е.Н., Бессарабов А.Н., Покровский Д.Ф., Семакина А.С., Абдуллаева С.А. Сравнительный анализ предсказуемости рефракционного результата при иридо-капсульной и иридо-витреальной фиксации двухплоскостной модели ИОЛ. *Офтальмология*. 2018;15(2):139–145. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-139-145>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Comparative Analysis of Refractive Result Predictability During Iridocapsular and Iridovitreal Fixation of Biplanar Intraocular Lens

B.E. Malyugin¹, E.N. Pantelev¹, A.N. Bessarabov¹, D.F. Pokrovskiy², A.S. Semakina¹, S.A. Abdullaeva¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution
59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):139–145

Purpose: to carry out a comparative analysis of refractive outcomes and features during preoperational calculation of the biplanar intraocular lens (IOL) with iridocapsular and iridovitreal fixation. **Patients and methods.** Study included the analysis IOL model RSP-3 implantation after phacoemulsification cataract surgery with subluxated lens grade 2. Analyzed 309 eyes of 304 patients with iridocapsular ($n = 44$) (ICF) and iridovitreal fixation ($n = 265$) (IVF). In both groups IOL power was calculated with use of A-constant (118.2) recommended by manufacturer. Mean period of examination was 6 months. To count optimized A-constant in both groups we used next data: IOL power and axial length before surgery, keratometry, spherical equivalent and IOL effective position during 6 months after surgery. **Results.** In group with ICF postoperative refraction was achieved $\pm 0,5 D$ in 10 cases (23%), in group IVF — in 29 cases (11%). Mean value of optimized A-constant for IOL model RSP-3 in groups with ICF and IVF were $117,2 \pm 1,18$ (114,0–120,8) and $116,9 \pm 1,89$ (109,6 до 123,6). There were no statistically significant difference between compared groups ($p = 0,46$). **Conclusion.** Use of A-constant recommended by manufacturer do not allow achieving target refraction in most cases. Mean values of biplanar IOL A-constant counted for ICF and IVF were 117,2 and 116,9 respectively, what should be taken into account during IOL power count, according to its fixation method.

Keywords: RSP-3, A-constant, irido-capsular fixation, biplanar IOL

For citation: Malyugin B.E., Pantelev E.N., Bessarabov A.N., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S., Abdullaeva S.A. Comparative Analysis of Refractive Result Predictability During Iridocapsular and Iridovitreal Fixation of Biplanar Intraocular Lens. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):139–145. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-139-145>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Встречаемость подвывиха хрусталика у пациентов с катарактой варьирует от 5 до 15% [1–3]. Среди факторов, способствующих возникновению и прогрессированию дефекта связочного аппарата хрусталика, можно выделить такие сопутствующие патологии, как псевдоэкзофалический синдром, глаукома, миопия, сахарный диабет, травма глаза в анамнезе и др. Наличие выраженного миоза и задних синехий нередко затрудняет выявление повреждения цинновой связки методом биомикроскопии. Этот факт обуславливает высокую частоту интраоперационной диагностики слабости связочного аппарата хрусталика [3]. В связи с развитием технологии факоэмульсификации, наличием различных приспособлений для иммобилизации капсульного мешка хирургия катаракты, осложненная слабостью цинновой связки, становится более безопасной и позволяет во многих случаях сохранить капсульный мешок [4–6].

Одним из вариантов интраокулярной коррекции афакии при слабости связочного аппарата хрусталика является имплантация двухплоскостной ИОЛ модели РСП-3. Дизайн такой модели ИОЛ обеспечивает две плоскости фиксации, что обуславливает стабильность ИОЛ в послеоперационном периоде, а эластичность ИОЛ позволяет имплантировать ее посредством инъек-

торной системы доставки [2, 4, 6–12]. В зависимости от анатомических особенностей капсульного мешка, связочного аппарата и течения факоэмульсификации возможны иридо-капсульный и иридо-витреальный варианты фиксации ИОЛ РСП-3 [8].

Иридо-капсульная фиксация двухплоскостной ИОЛ модели РСП-3 с фиксацией заднего оптического элемента в капсульном мешке показала свою безопасность и эффективность в сочетании с простотой хирургической техники в случае сохранения капсульного мешка [7–9, 11–12]. Однако до настоящего времени сравнительных исследований, посвященных анализу эффективного положения ИОЛ и предсказуемости рефракционного результата модели РСП-3 при разных типах фиксации, не проводилось.

Цель исследования состояла в проведении сравнительного анализа показателей рефракции и особенностей предоперационного расчета двухплоскостной ИОЛ при иридо-капсульной и иридо-витреальной фиксации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного ретроспективного исследования проанализированы результаты операций по поводу катаракты, выполненных на 309 глазах у 304 пациентов.

В группу с иридо-капсульной фиксацией ИОЛ (ИКФ) были включены данные историй болезни 41 пациента

(44 глаза), у которых в предоперационном периоде выявили подвывих хрусталика 2-й степени (по классификации Н.П. Паштаева [10]). Средний возраст на момент операции составил 70 ± 9 лет (от 48 до 88), было 20 женщин и 21 мужчина, у 3 из которых прооперированы оба глаза с имплантацией двухплоскостной ИОЛ РСП-3 с иридо-капсульной фиксацией (ИКФ).

Всем пациентам была выполнена микрооаксиальная факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ РСП-3. У 20 пациентов для иммобилизации капсульного мешка использовали ирис-капсульные ретракторы (ЭТП «Микрохирургия глаза», Россия). Во всех случаях проводили имплантацию внутрикапсульного кольца с целью расправления капсульного мешка и равномерного распределения нагрузки на циннову связку при фиброзе капсульного мешка в послеоперационном периоде. ИОЛ модели РСП-3 имплантировали с размещением заднего гаптического элемента в капсульном мешке (иридо-капсульная фиксация). Выполняли базальную иридэктомию вне зоны проекции гаптического элемента с целью профилактики зрачкового блока.

Результаты группы с иридо-витреальной фиксацией ИОЛ (ИВФ) представлены в виде случайной выборки случаев имплантации ИОЛ модели РСП-3 после удаления катаракты без сохранения капсульного мешка. Группу составили 264 пациента (265 глаз). Средний возраст на момент операции составил 74 ± 1 год (от 17 до 92), было 137 женщин и 127 мужчин, у 1 из них ИОЛ модели РСП-3 с ИВФ имплантирована на обоих глазах.

У всех пациентов обеих групп для расчета оптической силы ИОЛ использовали значение A -константы, рекомендованной производителем, — 118,2. Средний срок наблюдения пациентов обеих групп составил 6 месяцев.

Для расчета оптимизированного значения константы A методом обратного анализа в основной и контрольной группах использовали данные обследования пациентов: значение длины переднезадней оси (ПЗО) глаза до операции, определенной методом ультразвуковой (УЗ) биометрии (Ophthalmoscan 200, Sonometrics Systems Inc., США), значение кератометрии и сферозэквивалента (СЭ) клинической рефракции после операции (автокератометр Торсон, Япония) в срок наблюдения 6 месяцев. Для определения эффективного положения ИОЛ измеряли глубину передней камеры методом ультразвуковой (УЗ) биометрии (Ophthalmoscan 200, Sonometrics Systems Inc., США) в срок наблюдения 6 месяцев. Значение оптической силы имплантированной ИОЛ было указано в протоколе операции.

Для оценки прогнозируемости рефракционного результата методом обратного анализа рассчитывали A -константу по следующей оригинальной формуле [13]:

$$A = \text{Diol} + 2,5L + 0,9K + SE \times r - d,$$

где Diol — оптическая сила ИОЛ; L — длина переднезадней оптической оси глаза по данным ультразвуковой

биометрии; SE — сферозэквивалент после операции; K — результаты кератометрии до операции; r — поправочный коэффициент для SE ($r = 1,25$ при Diol $> 14,0$ дптр и $r = 1,0$ в противном случае); d — поправочный коэффициент для константы A , равный: 3,0 при $L \leq 20,0$ мм, 2,0 при $20,0 < L \leq 21,0$ мм, 1,0 при $21,0 < L \leq 22,0$ мм, 0 при $22,0 < L \leq 24,0$ мм, $-0,5$ при $L > 24,0$ мм.

Построены графики корреляции и определены коэффициенты Пирсона и детерминации.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Microsoft Excel, версия 14.0.7182.5000 (Microsoft Office, Microsoft Corporation 2010). Параметрические данные сравнивали с использованием t -теста Стьюдента. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительные данные предоперационных исследований (ПЗО, кератометрии), оптической силы ИОЛ, послеоперационной рефракции, а также эффективного положения ИОЛ представлены в табл.

Таблица. Сравнительные результаты диагностики и расчетной константы A

Table. Comparative results of diagnostics and the design constant A

	ИКФ (n = 44) Intracapsular fixation	ИВФ (n = 265) Intravitreal fixation	P
ПЗО, мм Anterior-posterior axis, mm	$23,79 \pm 1,19$ (от 21,26 до 27,76)	$23,36 \pm 1,31$ (от 20,61 до 29,90)	$<0,05$ (0,045)
Кератометрия, дптр Keratometry, D	$43,83 \pm 1,79$ (от 38,37 до 47,61)	$44,14 \pm 1,74$ (от 38,25 до 49,50)	$>0,05$ (0,31)
Сила ИОЛ, дптр DIOL	$19,16 \pm 3,67$ (от 6,0 до 25,0)	$20,77 \pm 3,21$ (от 6,0 до 28,0)	$<0,01$ (0,002)
СЭ после операции, дптр Spheroequivallent after operation, D	$-1,03 \pm 1,13$ (от $-3,88$ до 1,5)	$-1,67 \pm 1,65$ (от $-8,13$ до 4,38)	0,01
Эффективное положение ИОЛ, мм Effective position of the IOL, mm	$3,52 \pm 0,66$ (от 2,45 до 5,6)	$3,27 \pm 0,48$ (от 2,40 до 4,60)	$>0,05$ (0,09)

В группе с ИКФ послеоперационная рефракция в пределах $0,5 D$ была достигнута в 10 случаях (23%), а в группе с ИВФ — в 29 случаях (11%).

Средние значения расчетной константы A для ИОЛ модели РСП-3 в группах с ИКФ и ИВФ составили, соответственно, $117,2 \pm 1,18$ (от 114,0 до 120,8) и $116,9 \pm 1,89$ (от 109,6 до 123,6). Статистически значимой разницы между исследуемыми группами выявлено не было ($p = 0,46$).

Коэффициенты корреляции (r) между расчетной константой A и ПЗО в группах с ИКФ и ИВФ составили, соответственно, 0,28 и 0,07 (рис. 1 и 2).

Коэффициенты корреляции между расчетной константой A и предоперационными измерениями среднего значения кератометрии между сильным и слабым меридианом в группах с ИКФ и ИВФ составили, соответственно, $-0,20$ и $-0,18$ (рис. 3 и 4).

Коэффициенты корреляции между расчетной константой A и эффективным положением в группах с ИКФ и ИВФ составили, соответственно, 0,33 и 0,27 (рис. 5 и 6).

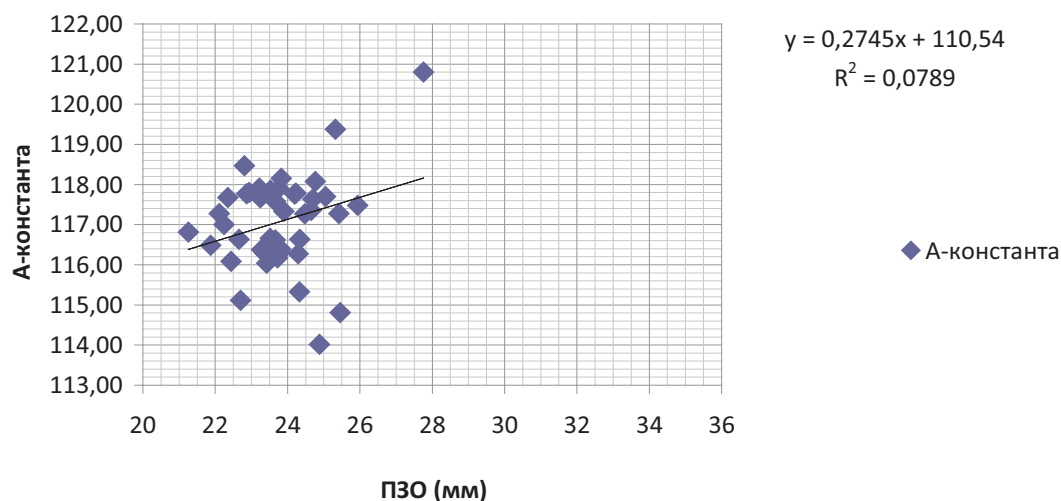


Рис. 1. Зависимость А-константы от ПЗО в группе с ИКФ ($r = 0,28$)

Fig. 1. The dependence of the A-constant on anterior-posterior axis in the group with intracapsular fixation ($r = 0.28$)

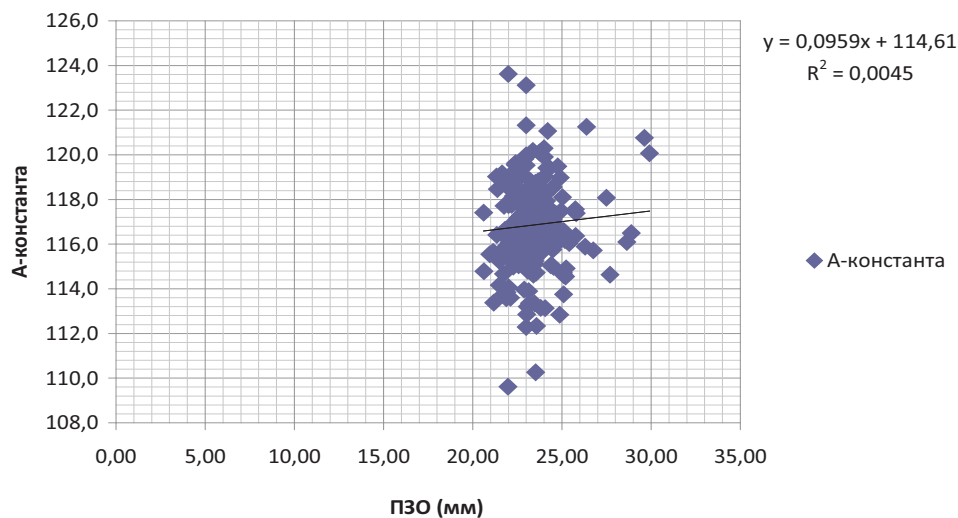


Рис. 2. Зависимость А-константы от ПЗО в группе с ИВФ ($r = 0,07$)

Fig. 2. The dependence of the A-constant on anterior-posterior axis in the group with intravitreal fixation ($r = 0.07$)

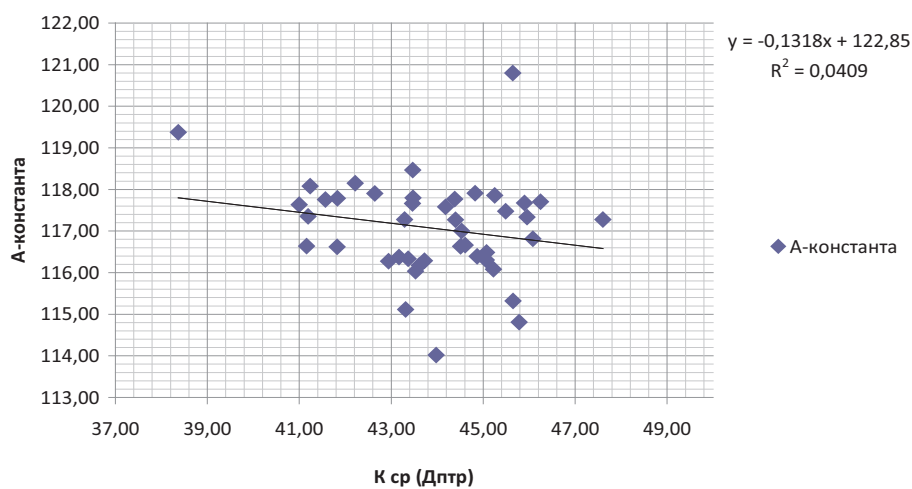


Рис. 3. Зависимость А-константы от средней кератометрии ($H_{ср}$) в группе с ИКФ ($r = -0.20$)

Fig. 3. The dependence of the A-constant on the mean keratometry (H_{ave}) in the group with the intracapsular fixation ($r = -0.20$)

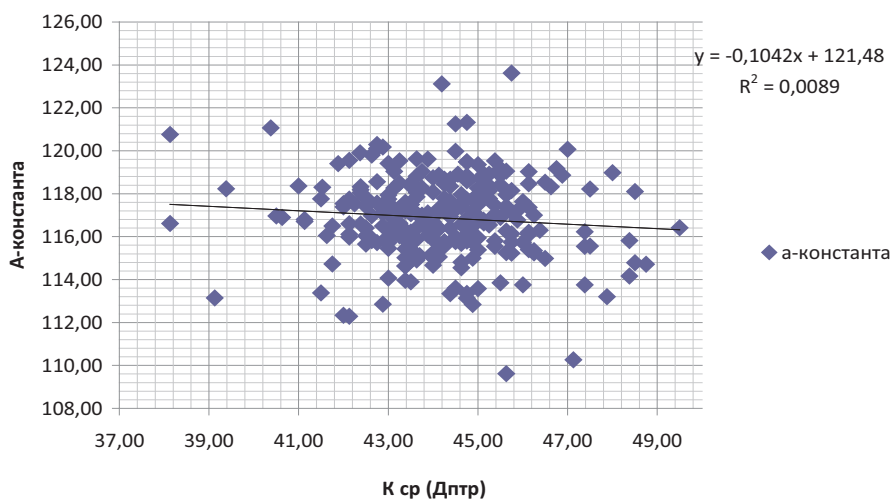


Рис. 4. Зависимость А-константы от средней кератометрии ($K_{\text{ср}}$) в группе с ИВФ ($r = -0,18$)

Fig. 4. The dependence of the A-constant on the average keratometry (K_{ave}) in the group with intravitreal fixation ($r = -0.18$)

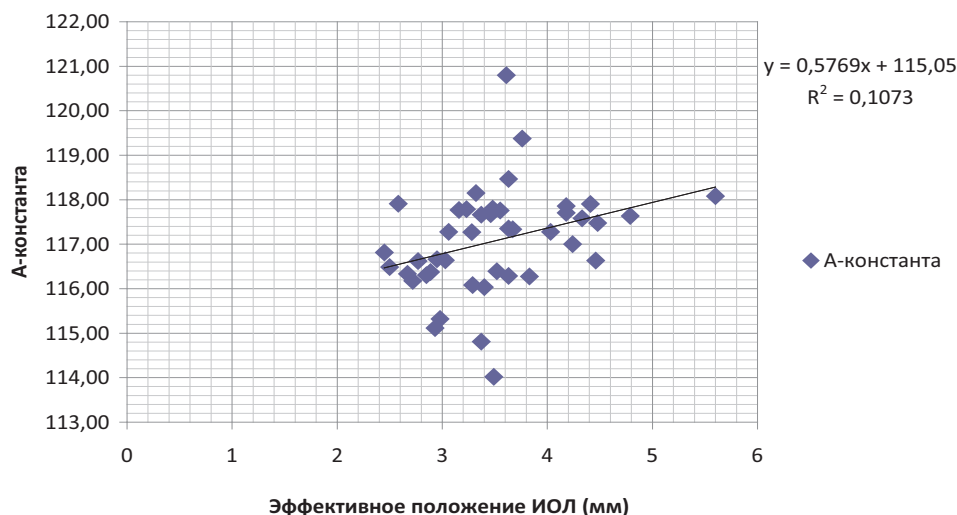


Рис. 5. Зависимость А-константы от эффективного положения ИОЛ в основной группе с ИКФ ($r = 0,33$)

Fig. 5. The dependence of the A-constant on the effective IOL position in the main group with intracapsular fixation ($r = 0.33$)

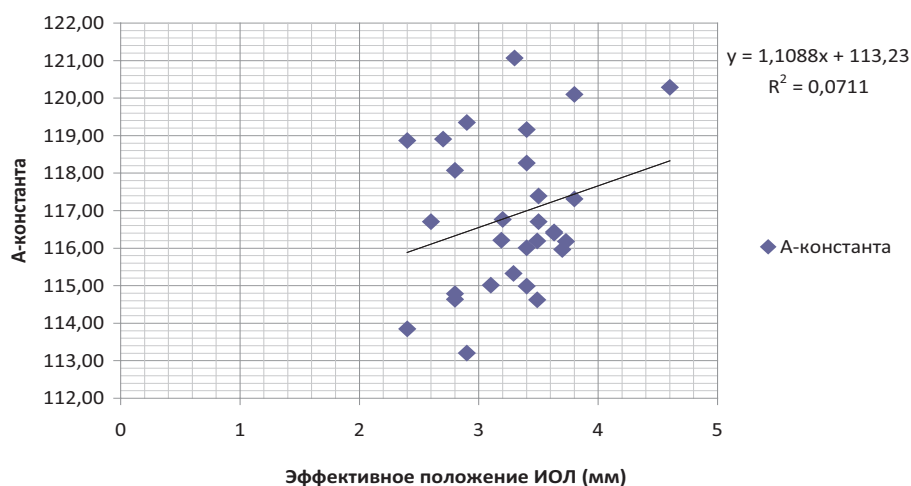


Рис. 6. Зависимость А-константы от эффективного положения ИОЛ в группе с ИВФ ($r = 0,27$)

Fig. 6. The dependence of the A-constant on the effective IOL position in the intravitreal fixation group ($r = 0.27$)

ОБСУЖДЕНИЕ

ИОЛ РСП-3 давно зарекомендовала себя как одна из моделей выбора в случаях отсутствия капсульной поддержки и недостаточности связочного аппарата хрусталика [2, 4, 6, 11]. Ранее ее применяли при экстра- и интракапсулярной экстракции катаракты, тогда первоочередная роль имплантации состояла в сохранении анатомо-топографического соотношения структур глаза, и рефракционный результат отходил на второй план. Первоначальное значение константы A было рассчитано путем математического моделирования [6]. В связи с разбросом послеоперационной рефракции из-за роговичного астигматизма анализ точности константы A для ИОЛ модели РСП-3 на основе клинического материала проведен не был. С развитием инъекторной техники имплантации и более широким внедрением в хирургическую практику данной модели ИОЛ стала более очевидна непредсказуемость рефракционного результата и эмпирически выявленная миопизация. Таким образом, каждый хирург либо выбирал более предсказуемую модель ИОЛ, либо осуществлял поправку в расчетах, основываясь на собственном опыте.

С развитием возможности сохранения капсульного мешка, модель РСП-3 стала применяться не только с иридо-витреальной, но и с иридо-капсульной формой фиксации с целью сохранения естественных барьеров между передним и задним отрезком глаза [6, 12]. Таким образом, актуальным стал анализ послеоперационных показателей рефракции и определения особенностей предоперационного расчета, в частности значений константы A , для разных вариантов фиксации двухплоскостной ИОЛ модели РСП-3 на основе клинического материала.

Исследование послеоперационной рефракции показало, что использование рекомендованной производителем константы A для расчета оптической силы интраокулярных линз обеспечило попадание в целевую рефракцию в пределах $0,5 D$ лишь в 23 и 11% случаев в группах с ИКФ и ИВФ, соответственно.

При использовании метода обратного анализа для расчета константы A в данном исследовании были получены значения, отличающиеся от заявленной производителем величины 118,2. Это, возможно, связано с несовершенством первоначальной математической модели, эволюцией дизайна ИОЛ и положением ИОЛ в глазу после имплантации, отличающимся от предполагаемого. При этом среднее значение A -константы в группе с ИВФ было несколько меньшим (116,9) по сравнению со значением в группе ИКФ (117,2). Это, очевидно, связано с различным эффективным положением ИОЛ. С имплантацией заднего гаптического элемента в капсульный мешок появляются дополнительные векторы сил, действующие на ИОЛ, что обусловлено цинновой связкой и плоскостью передней капсулы, взаимодействующей с задним гаптическим элементом,

равнодействующая которых направлена в сторону заднего полюса [12].

Кроме того, анализ полученных в данном исследовании результатов показал, что как при иридо-капсульной, так и при иридо-витреальной фиксации ИОЛ значения расчетной константы A существенно варьировали (от 114,0 до 120,8 в группе с ИКФ и от 109,6 до 123,6 в группе с ИВФ). Изучение влияния различных факторов на величину константы A отразило наличие прямой корреляции средней силы между данным показателем и эффективным положением ИОЛ после операции в группе с иридо-капсульной фиксацией, а также присутствие слабых корреляционных связей разной направленности в обеих группах с величиной ПЗО и средней кератометрией.

Ограничениями данного исследования являются два аспекта. Во-первых, исследование было ретроспективным, что потребовало анализа информации за большой период времени, поскольку осложненные клинические ситуации, сопровождающиеся нарушением целостности и отрывом капсульного мешка в условиях современной технологии факоэмульсификации, встречаются достаточно редко. Во-вторых, сравнительно небольшое количество случаев в группе с ИКФ связано с относительно недавним применением иридо-капсульной фиксации ИОЛ модели РСП-3 в условиях сохранного капсульного мешка на фоне выраженного дефекта цинновой связки. Тем не менее существенной разницы в вариативности значений константы A , а также степени корреляции данного показателя в зависимости от значений ПЗО, средней кератометрии и эффективного положения ИОЛ по сравнению с существенно большей по объему группой ИВФ выявлено не было.

Полученные данные указывают на целесообразность использования новых, усредненных значений константы A для расчета оптической силы двухплоскостной ИОЛ модели РСП-3 и на актуальность дальнейшего исследования причин вариации значения константы A на большем клиническом материале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование рекомендованной производителем A -константы 118,2 не позволяет в большинстве случаев достичь рефракции цели. Средние значения A -константы, рассчитанные для иридо-капсульной и иридо-витреальной фиксации двухплоскостной ИОЛ, составили, соответственно, 117,2 и 116,9, что следует учитывать при расчете оптической силы двухплоскостной ИОЛ, исходя из варианта ее фиксации.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Малюгин Б. Э. — концепция и дизайн исследования, научное руководство;
Пантелеев Е. Н. — идея и дизайн исследования, методическое руководство, подбор групп, статистическая обработка данных;
Бессарабов А. Н. — статистическая обработка данных, техническое обеспечение сбора данных;
Покровский Д. Ф. — методическое руководство, написание текста;
Семакина А. С. — сбор материала, статистическая обработка данных, анализ литературы, написание текста, подготовка иллюстраций;
Абдуллаева С. А. — сбор материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Паштаев Н.П., Батьков Е.Н. Результаты имплантации новой модели заднекамерной эластичной ИОЛ при недостаточной капсульной поддержке. *Офтальмохирургия*. 2009;5:34–39. [Pashtae N.P., Bat'kov E.N. Results of implantation of the novel posterior chamber flexible IOL in impaired capsular support. *Ophthalmology=Oftal'mokhirurgiya* 2009;5:34–39. (In Russ.)]
2. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Вариант выбора способа хирургической коррекции афакии при выполнении фактоэмульсификации возрастной катаракты с легкой степенью подвывиха хрусталика. *Практическая медицина*. 2012;1(4):263–267. [Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L. Option of a choice method of surgical correction of afakia in the performance of phacoemulsification age-related cataract with mild degree of the lens subluxation. *Practical medicine=Prakticheskaya medicina*. 2012;1(4):263–267. (In Russ.)]
3. Белоноженко Я.В., Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Терещенко Ю.А. Частота подвывиха хрусталика I степени у пациентов с катарактой. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013;13(4):10–14. [Belonozhenko Ya.V., Postupaeva N.V., Sorokin E.L., Tereshchenko Yu.A. The frequency of the lens subluxation first degree with age-related cataract. *J. Cataract Refractive Surgery=Kataraktalnaya i refraktsionnaya hirurgiya*. 2013;13(4):10–14. (In Russ.)]
4. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Современные возможности хирургической реабилитации пациентов с возрастной катарактой, сочетающейся с подвывихом хрусталика I степени. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;3:60–63. [Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L. Modern possibilities of surgical rehabilitation of patients with age related cataract, combined with of the first degree. *Far Eastern Medical Journal=Dal'nevostochnyy meditsinskii zhurnal* 2015;3:60–63. (In Russ.)]
5. Малугин Б.Э., Головин А.В. Сравнительный анализ ультразвуковых и гидродинамических показателей при проведении фактоэмульсификации с использованием операционных доступов различных размеров. *Морфологические ведомости*. Москва, 2009;3:264–265. [Malugin B.E., Golovin A.V. Comparative analysis of ultrasonic and hydrodynamic parameters during phacoemulsification using operational accesses of various sizes. *Morphological Newsletter=Morfologicheskie vedomosti*. 2009;3:264–265. (In Russ.)]
6. Иошин И.Э. Хирургическое лечение травматических повреждений хрусталика. Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2007:248. [Ioshin I.E. Surgical treatment of traumatic damages of the lens. Public Corporation «Medicine». Moscow: ОАО «Izdatel'stvo «Medicina», 2007:248. (In Russ.)]
7. Малугин Б.Э., Покровский Д.Ф., Семакина А.С. Изучение ротационной стабильности ИОЛ в случаях иридо-капсульной и иридо-вitreальной фиксации. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2016;16(4):19–24. [Malugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. Rotational stability of the IOL with irido-capsular and irido-vitreous fixation. *J. Cataract Refractive Surgery=Kataraktalnaya i refraktsionnaya hirurgiya*. 2016;16(4):19–24. (In Russ.)]
8. Малугин Б.Э., Покровский Д.Ф., Семакина А.С. Способ имплантации гибкой зрачковой интраокулярной линзы модели РСР-3 после микрокоаксиальной фактоэмульсификации катаракты. Патент RU 2559177, 09.06.2014. [Malugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. The method of implantation of the flexible pupillary intraocular lens model RSP-3 after microcoaxial phacoemulsification of cataracts: Patent RU 2559177, 09.06.2014. (In Russ.)]
9. Малугин Б.Э., Покровский Д.Ф., Семакина А.С. Экспериментальное исследование возможностей имплантации эластичной ИОЛ для зрачковой фиксации через малый разрез. *Офтальмохирургия*. 2014;3:20–26 [Malugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. Experimental study of opportunities for the implantation of a flexible IOL fixation pupil through a small incision. *Ophthalmology=Oftal'mokhirurgiya*. 2014;3:20–26 (In Russ.)]
10. Паштаев Н.П. Хирургия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика. Чебоксары: ГОУ ИУВ, 2007;82. [Pashtae N.P. Surgery and a dislocated dislocated lens into the vitreous Cheboksary. 2007;82. (In Russ.)]
11. Малугин Б.Э., Покровский Д.Ф., Семакина А.С. Клинико-функциональные результаты иридо-капсульной фиксации ИОЛ при дефектах связочного аппарата хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2017;1:10–15. [Malugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. Clinical outcomes of the biplanar intraocular lens with iridocapsular fixation in eyes with severe zonular defects. *Ophthalmology=Oftal'mokhirurgiya*. 2017;1:10–15. (In Russ.)]. DOI:10.25276/0235-4160-2017-1-10-15
12. Семакина А.С., Малугин Б.Э., Покровский Д.Ф., Моисеенко Г.Л., Захарова Н.К. Анатомо-топографические параметры положения ИОЛ при иридо-капсульной и иридо-вitreальной фиксации. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;4:213–216. [Semakina A.S., Malugin B.E., Pokrovskiy D.F., Moiseenko G.L., Zaharova N.K. Anatomic-topographic parameters of IOL position under iridocapsular and irido-vitreous fixation. *Modern technologies in ophthalmology=Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;4:213–216. (In Russ.)]
13. Holladay J.T., Prager T.C., Chandler T.Y., Musgrove K.H., Lewis J.W., Ruiz R.S. A three-part system for refining intraocular lens power calculation. *J. Cataract Refract. Surg.* 1988;14(1):17–24. DOI: 10.1016/s0886-3350(88)80059-2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Малугин Борис Эдуардович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пантелеев Евгений Николаевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделением Хирургии катаракты и интраокулярной коррекции зрения
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бессарабов Анатолий Никитич
кандидат технических наук, заведующий отделом научно-математического обеспечения
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Покровский Дмитрий Федорович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ФПДО
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0001-6153-2463

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Семакина Анна Сергеевна
аспирант
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0001-6702-0290

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Абдуллаева Саида Алвановна
ординатор
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution
Malyugin Boris E.
MD, professor, deputy director general (R&D, Edu)
59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia

S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution
Panteleev Eugeny N.
PhD, head of the cataract surgery and intraocular visual correction department
59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia

S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution
Bessarabov Anatoliy N.
PhD, head of the scientific and mathematical support department
59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University
Pokrovskiy Dmitry F.
PhD, associate professor of ophthalmology department
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia
Orchid ID: 0000-0001-6153-2463

S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution
Semakina Anna S.
postgraduate
59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia
Orchid ID: 0000-0001-6702-0290

S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution
Abdullaeva Said A.
resident
59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia

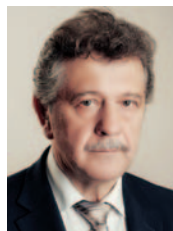
Сравнительная эффективность субтенонового введения анестетиков при факоэмульсификации катаракты



А.Л. Онищенко



А.С. Попова



А.В. Колбаско



А.Е. Власенко

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей —
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):146–150

Цель. В настоящее время хирургия катаракты — это высокотехнологичная процедура, которая, как правило, проводится в амбулаторных условиях под местной анестезией. Для выполнения анестезии используют новокаин, лидокаин, бупивакаин и др. Появились работы о применении нового анестетика ропивакаина в офтальмологии. В связи с этим целью работы стало изучение эффективности ропивакаина при субтеноновой анестезии при факоэмульсификации катаракты (ФЭК). **Пациенты и методы.** Были обследованы 318 больных (318 глаз) с возрастной катарактой, которым была выполнена ФЭК с помощью аппарата Infinity (Alcon) по стандартным методикам. В ходе операции у 156 пациентов выполнена субтеноновая анестезия с введением 1,5 мл раствора ропивакаина (0,75 мг/мл). У 162 пациентов проведена субтеноновая анестезия 1,5 мл 1%-го раствора лидокаина. Распределение больных по группам проводили с помощью генератора случайных чисел. **Результаты.** Не испытывали чувство боли во время операции 144 пациента. Среди них большинство больных, которым выполняли анестезию ропивакаином (68%). Не испытывали боль только 32% больных, оперированных с анестезией лидокаином ($p < 0,05$). При проведении анестезии ропивакаином интенсивность боли в среднем составила $2,1 \pm 1,6$ балла, медиана 2 балла (1–2), лидокаином — $3,1 \pm 1,5$ балла, медиана 3 балла (2–4) [$U = 4,714$, $p < 0,001$]. Риск возникновения болевого синдрома при использовании лидокаина по сравнению с ропивакаином оказался выше в два раза. Нами установлено, что интенсивность боли во время операции ФЭК не имела гендерных и возрастных различий. Отсутствовала зависимость болевого синдрома от преимущественного типа катаракты — корковая ($n = 181$) или ядерная (137) [$\chi^2 = 1,066$, $p = 0,302$], а также от стадии катаракты.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты, обезболивание, субтеноновая анестезия, боль, ропивакаин

Для цитирования: Онищенко А.Л., Попова А.С., Колбаско А.В., Власенко А.Е. Сравнительная эффективность субтенонового введения анестетиков при факоэмульсификации катаракты. *Офтальмология*. 2018;15(2):146–150. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-146-150>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Comparative Effectiveness of Anesthetics Subtenon Injection in Phacoemulsification of Cataracts

A.L. Onischenko, A.S. Popova, A.V. Kolbasko, A.Y. Vlasenko

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical
5, Stroiteley prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia



А.Л. Онищенко, А.С. Попова, А.В. Колбаско, А.Е. Власенко

Контактная информация: Онищенко Александр Леонидович onishchenkoal@mail.ru

Сравнительная эффективность субтенонового введения анестетиков при факоэмульсификации...

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):146–150**

Purpose. Currently cataract surgery is a high-tech procedure that is usually performed on an outpatient basis under local anesthesia. To perform anesthesia, novocaine, lidocaine, bupivacaine, and others are used. The recently published articles suggest a ropivacaine as a new anesthetic in ophthalmology. In connection with this, the purpose of the present paper was to study the efficacy of ropivacaine in subtenon anesthesia with Phaco. **Patients and methods.** We have examined 318 patients (318 eyes) with age-related cataracts, which have been operated by Phaco on the "Infinity" ("Alcon") device using standard methods. During the operation, 156 patients have been under subtenon anesthesia by administering 1.5 ml of ropivacaine solution (0.75 mg/ml). 162 patients underwent subtenon anesthesia with 1.5 ml of a 1% solution of lidocaine. The distribution of patients by groups was carried out using a random number generator. **Results.** 144 patients did not feel pain during the operation. Among them, most patients were anesthetized with ropivacaine (68%). Only 32% of patients operated with lidocaine anesthesia did not feel pain ($p < 0.05$). Ropivacaine anesthesia had pain intensity averaged 2.1 ± 1.6 points, median 2 points [1–2], lidocaine -3.1 ± 1.5 points, median 3 points [2–4] ($U = 4,714$, $p < 0.001$). The risk of pain syndrome when using lidocaine in comparison with ropivacaine is twice as high. We have found that the intensity of pain during Phaco surgery did not have gender and age differences. There was no dependence of the pain syndrome on the predominant type of cataract — cortical ($n = 181$) or nuclear (137) ($\chi^2 = 1.066$, $p = 0.302$), as well as the cataract stage.

Keywords: phacoemulsification of cataract, anesthesia, subtenon anesthesia, pain, ropivacaine

For citation: Onischenko A.L., Popova A.S., Kolbasko A.V., Vlasenko A.Y. Comparative Effectiveness of Anesthetics Subtenon Injection in Phacoemulsification of Cataracts. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):146–150. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-146-150>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

В настоящее время хирургия катаракты — это высокотехнологичная процедура, которая, как правило, проводится в амбулаторных условиях под местной анестезией [1]. Золотым стандартом оперативного лечения катаракты является факоэмульсификация катаракты (ФЭК). Используются следующие методы анестезии при ФЭК: субтенозная и ретробульбарная блокады, перibuльбарная, эпibuльбарная или внутрикамерная анестезия [2]. Анестезия, применяемая в ходе операции ФЭК, должна быть не только эффективной, но и безопасной. Для выполнения анестезии используют новокаин, лидокаин, бупивакаин и др. В последние годы стал использоваться ропивакаин в неврологии, стоматологии и др. [3]. Появились единичные работы о применении ропивакаина в офтальмохирургии [4, 5]. В связи с этим целью работы стало изучение эффективности ропивакаина при субтенозной анестезии при ФЭК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 318 больных (318 глаз) с возрастной катарактой, которым была выполнена ФЭК. Среди них 121 мужчина и 197 женщин в возрасте от 47 до 94 лет. Средний возраст больных составил $71,0 \pm 0,58$ года. Операция впервые была выполнена у 237 пациентов, на парном глазу — у 81 пациента. В стадии зрелой катаракты прооперировано 43 человека, в стадии незрелой катаракты — 275 больных. Корковая катаракта выявлена в 181 случае, преимущественно ядерная катаракта была у 137 больных. У части пациентов имела место сопутствующая офтальмопатология: глаукома (49 пациентов), возрастная макулярная дистрофия (13), миопия (31), другая патология (10). Из сопутствующей соматической патологии гипертонической болезнью страдали 215 пациентов, сахарным диабетом — 40, ИБС — 40, ревматоидным артритом — 2, анемией — 2, ХОБЛ — 2, бронхиальной астмой — 4, онкопатология была у одного пациента.

Перед операцией было проведено офтальмологическое обследование: визометрия, авторефрактометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия с определением плотности ядра хрусталика по Буратто, офтальмоскопия, ультразвуковая биометрия и В-сканирование, расчет ИОЛ с помощью «ИОЛ-Мастер».

Операцию ФЭК выполняли с помощью аппарата Infinity (Alcon) по стандартным методикам. Применяли технологию Ozil с использованием торсионной ультразвуковой рукоятки Ozil, факоигл Mini-Flared. После ФЭК всем пациентам была имплантирована гибкая ИОЛ (Acryfold, IQ) в капсульный мешок. В исследовании учитывали мощность ультразвука, которая потребовалась для разрушения ядра. У каждого больного регистрировали индекс CDE — коэффициент кумулятивной энергии. Основной разрез, сформированный одноразовым ножом 2,4 мм, располагался на 12 часах, имел самогерметизирующийся трехступенчатый профиль. Ножом 1,2 мм на 3-м и 9-м часах выполняли два парacentеза. Все операции выполнены одним хирургом высшей категории с 30-летним опытом в офтальмохирургии. Операцию выполняли под местной анестезией после премедикации 50%-ным раствором анальгина 2,0 мл и 1%-ным раствором димедрола 1,0 мл. Операцию проводили под наблюдением анестезиолога с мониторингом АД и ЧСС. В ходе операции у 156 пациентов выполнена субтенозная анестезия с введением 1,5 мл раствора ропивакаина (0,75 мг/мл), у 162 пациентов — субтенозная анестезия с 1,5 мл 1%-го раствора лидокаина. Распределение больных по группам проводили с помощью генератора случайных чисел.

Непосредственно после операции и в первые сутки после нее проводили собеседование с больными, определяли интенсивность боли в ходе операции и в раннем послеоперационном периоде по визуально-аналоговой шкале с использованием десятибалльной системы [6].

Была сформирована база данных в лицензионном пакете IBM SPSS Statistics 22. Использовали статистические критерии χ^2 , Манна — Уитни, Крускала — Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения болевого синдрома в ходе операции ФЭК у больных, оперированных с анестезией лидокаином и ропивакаином, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика больных в группах с анестезией лидокаином и ропивакаином

Table 1. Characteristics of patients in groups with lidocaine and ropivacaine anesthesia

Параметры Parameters	Группа I (анестезия ропивакаином) Group I (ropivacaine anesthesia)	Группа II (анестезия лидокаином) Group II (lidocaine anesthesia)
Всего больных: Total patients:	156 (49,1%)	162 (50,9%)
мужчины/male	58 (37,2%)	63 (38,9%)
женщины/female	98 (62,8%)	99 (61,1%)
Средний возраст Average age	70,83 ± 0,807	71,22 ± 0,858
Оперированный глаз: Operated eye:		
правый/right	82 (52,6%)	67 (41,4%)
левый/left	74 (47,4%)	95 (58,6%)
Операция: Operation:		
Впервые / first time	116 (74,4%)	121 (74,7%)
на парном глазу / on fellow eye	40 (25,6%)	41 (25,3%)
Вид катаракты: type of cataract:		
корковая/cortical	96 (61,5%)	85 (52,5%)
ядерная/nuclear	60 (38,5%)	77 (47,5%)
Стадия катаракты: cataract stage:		
зрелая/mature	16 (10,3%)	27 (16,7%)
незрелая/immature	139 (89,1%)	135 (83,3%)

Таблица 2. Интенсивность боли во время операции ФЭК при анестезии лидокаином и ропивакаином по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

Table 2. The intensity of pain during Phaco surgery during anesthesia with lidocaine and ropivacaine on a visual analogue scale (VAS)

	ВАШ в целом по группе VAS of the whole group	ВАШ у больных с ропивакаином VAS in patients with ropivacaine	ВАШ у больных с лидокаином VAS in patients with lidocaine
Нет боли (0 баллов) No pain (0 points)	n = 144	n = 98 (68%)	n = 46 (32%)
Незначительная боль (1–2 балла) Minor pain (1–2 points)	n = 90	n = 45 (50%)	n = 45 (50%)
Боль средней интенсивности (3–5 баллов) Pain of medium intensity (3–5 points)	n = 76	n = 11 (14,5%)	n = 65 (85,5%)
Выраженная боль (6–10 баллов) Severe pain (6–10 points)	n = 8	n = 2 (25%)	n = 6 (75%)

Интенсивность боли в ходе операции ФЭК в среднем у всех больных составила 2,78 ± 1,59 балла, медиана — 2 балла (2–4).

Как следует из данных табл. 2, не испытывали чувство боли во время операции 144 пациента. Среди них было большинство больных, которым выполняли анестезию ропивакаином (68%). Не испытывали боль только 32% больных, оперированных с анестезией лидокаином ($p < 0,05$). Боль незначительной интенсивности (1–2 балла по ВАШ) во время операции ФЭК испытывали всего 90 человек, с одинаковой частотой в обеих группах (50 и 50%, при $p > 0,05$). При фактоэммульсификации боль средней интенсивности ощущали 76 пациентов. Большинство больных (85,5%), которые отметили интенсивные боли интраоперационно (3–5 баллов по ВАШ), были оперированы под анестезией 1%-ным раствором лидокаина. Только 14,5% больных испытывали подобные боли при анестезии ропивакаином ($p < 0,05$). Выраженную боль во время операции имели только 8 больных. С выраженной болью было больше пациентов, у которых использовали лидокаин ($p < 0,05$). При проведении анестезии ропивакаином интенсивность боли в среднем составила 2,1 ± 1,6 балла, медиана — 2 балла (1–2), лидокаином — 3,1 ± 1,5 балла, медиана 3 балла (2–4) ($U = 4,714$, $p < 0,001$). Риск возникновения болевого синдрома при использовании лидокаина по сравнению с ропивакаином оказался выше в два раза (1,5–2,4) (на 34%).

Зависимость болевых ощущений от различных факторов была определена при бинарном разбиении (есть боль / нет боли). Нами установлено, что интенсивность боли во время операции ФЭК не имела гендерных различий ($\chi^2 = 0,157$, $p = 0,692$). У мужчин интенсивность боли составила в среднем 2,83 ± 1,67 балла, медиана — 2 балла (2–4), у женщин 2,75 ± 1,55 балла, медиана — 2,5 балла (1–4) ($U = 0,158$, $p = 0,874$).

Для оценки зависимости интраоперационного болевого синдрома от возраста всех больных разделили на три группы: средний возраст 45–59 лет, пожилой — 60–74, старческий — 75–90 (классификация ВОЗ). Статистически значимых различий между этими группами в отношении интраоперационного болевого синдрома не получено ($\chi^2 = 0,159$, $p = 0,924$). У больных среднего возраста интенсивность боли оценена как 2,8 ± 1,7 балла, медиана 2 балла (2–4), пожилого возраста — 2,6 ± 1,3 балла, медиана — 2 балла (2–3), старческого возраста — 2,9 ± 1,7 балла, медиана — 3 балла (1–4) ($H = 0,551$, $p = 0,759$). Ранее в ревматологической практике была установлена зависимость интенсивности хронической боли от пола и возраста [7].

Интенсивность интраоперационной боли не зависела от того, какой глаз оперировали — правый или левый ($\chi^2 = 0,054$, $p = 0,816$). При операциях на правом глазу ($n = 149$) средняя интенсивность боли составила 2,5 ± 1,4 балла, медиана — 2 балла (1–3). При операциях на левом глазу ($n = 169$) интенсивность болевого синдрома составила 3,0 ± 1,7 балла, медиана — 3 балла (2–4).

Нами установлено, что при современной анестезии ФЭК больные одинаково испытывают боль как при первой операции ($n = 237$), так и при операции на парном

глазу ($n = 81$) ($\chi^2 = 2,553$, $p = 0,110$). У впервые оперированных пациентов средняя интенсивность боли составила $2,7 \pm 1,5$ балла, при операциях на парном глазу — $2,9 \pm 1,7$ балла, медиана — 3 балла (2–4) ($U = 0,433$, $p = 0,665$). Не установлена зависимость между болевым синдромом и преимущественным типом катаракты (корковая ($n = 181$) или ядерная (137) ($\chi^2 = 1,066$, $p = 0,302$)). У пациентов с корковой катарактой интенсивность боли в среднем составила $2,7 \pm 1,5$ балла, медиана — 2 балла (2–4), с ядерной катарактой — $2,9 \pm 1,7$ балла, медиана — 3 балла (2–4) ($U = 0,466$, $p = 0,665$).

При зрелой ($n = 43$) и при незрелой ($n = 274$) катаракте пациенты в ходе операции в среднем испытывали сопоставимый болевой синдром по интенсивности ($\chi^2 = 0,912$, $p = 0,340$). У пациентов со зрелой катарактой интенсивность боли составила в среднем $2,7 \pm 1,8$ балла, с незрелой катарактой — $2,8 \pm 1,6$ балла ($U = 0,551$, $p = 0,581$).

Проведена оценка болевого синдрома у больных в ходе операции в зависимости от сопутствующей глазной патологии ($\chi^2 = 2,186$, $p = 0,139$). При отсутствии сопутствующей глазной патологии интенсивность болевого синдрома составила в среднем $2,7 \pm 1,7$ балла, при сопутствующей глазной патологии — $2,9 \pm 1,4$ балла, медиана — 3 (2–4) ($U = 1,11$, $p = 0,266$).

Несколько неожиданными для нас оказались данные у больных с сопутствующей глаукомой. Предполагалось, что миоз, применение ирис-ретракторов у части больных могут увеличить значения болевого синдрома при операциях на глаукомных глазах. Тем не менее при наличии глаукомы интенсивность боли во время операции составила $2,5 \pm 1,3$ балла, медиана — 2 балла (1–4). Вероятно, это можно объяснить гипотезией поверхности глаза из-за многолетнего применения гипотензивных капель.

При сопутствующей ВМД интенсивность боли составила $4,0 \pm 1,8$ балла, медиана — 3 балла (3–4), при миопии — $2,8 \pm 1,3$ балла, медиана — 3 балла (2–3) ($H = 6,02$, $p = 0,111$).

Интенсивность боли в ходе операции у пациентов не зависела от наличия гипертонической болезни (ГБ) ($\chi^2 = 0,474$, $p = 0,491$) и сахарного диабета ($\chi^2 = 0,020$, $p = 0,887$). При отсутствии ГБ интенсивность боли в среднем составила $2,8 \pm 1,7$ балла, медиана — 2 балла (2–4), при наличии ГБ — $2,7 \pm 1,5$ балла, медиана — 2 балла (2–4) ($U = 0,219$, $p = 0,826$). У пациентов, страдающих сахарным диабетом, средняя интенсивность боли составила $2,9 \pm 1,8$ балла, медиана — 2 балла (2–4), без сахарного диабета — $2,9 \pm 1,8$ балла, медиана — 2 балла (2–4) ($U = 0,007$, $p = 0,994$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [6]. Боль является проблемой, имеющей не только медицинское, но и социально-экономическое значение [8]. Восприятие и ответ на один и тот

же болевой раздражитель у пациентов довольно субъективно, вариабельно и зависит от целого ряда факторов, таких как возраст, пол, социальное положение и т. д. [9]. Характер, интенсивность и длительность болевых ощущений зависят не только от самого повреждения, но также определяются неблагоприятными жизненными ситуациями, социальными и экономическими проблемами [6]. Например, получены данные о зависимости интенсивности болевого синдрома от температуры окружающей среды. Наблюдается более высокая интенсивность болевого синдрома в холодное время года [10]. Имеются указания на связь интенсивности боли с повышенным эстрогенным фоном [11].

Логвиненко В.В. и соавт. выявили зависимость послеоперационного болевого синдрома от типа личности по опроснику Айзенка. Согласно проведенным исследованиям, экстраверты более склонны к интенсивной послеоперационной боли, чем интраверты [12]. При изучении факторов, влияющих на формирование болевого синдрома в ревматологической практике, показано, что на формирование боли влияет не только поражение суставов, но и такие факторы, как возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, длительность заболевания, индекс массы тела, психологические факторы, состояние ментального здоровья [13]. Механизмы влияния вышеперечисленных факторов на формирование боли активно изучаются. Немаловажным в восприятии боли является эмоциональный аспект [14]. Нередко боль сопровождается эмоциональным напряжением. Восприятие боли зависит от множества психологических и социальных факторов [15].

Страх и неуверенность в себе усиливают боль, гнев и ярость уменьшают восприятие боли [16], которое зависит от условий, при которых произошло воздействие болевого раздражителя, культуральных особенностей человека и его жизненного опыта. Формирование болевых реакций возникает под воздействием предыдущего болевого опыта. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что современная хирургия катаракты в большинстве случаев выполняется без болевого синдрома. Применение современных анестетиков (ропивакаин и др.) в ходе ФЭК позволяет нивелировать влияние установленных ранее факторов на развитие интраоперационного болевого синдрома. Ропивакаин является высокоэффективным анестетиком в хирургии катаракты, существенно превосходящим по клинической эффективности лидокаин. Офтальмохирургам при планировании операции и выборе анестетика необходимо учитывать известные факторы риска и отсутствие их для развития болевого синдрома при выполнении ФЭК.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Онищенко А.Л. — дизайн исследования, написание текста;
Попова А.С. — сбор и обработка материала;
Колбаско А.В. — концепция исследования, редактирование текста;
Власенко А.Е. — дизайн исследования, статистическая обработка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Винод К., Фролов М.А., Маковецкая И.Е. Оценка безопасности и эффективности применения низких параметров вакуума и потока жидкости при факоэмульсификации катаракт разной плотности. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2012;2:13–16. [Vinod K., Frolov M.A., Makovetskaya I.E. Safety and effectiveness of low vacuum and low flow rate in phacoemulsification of cataracts of different density. *Cataract and Refractive surgery = Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2012;2:13–16. (In Russ.)]
2. Чухраев А.М., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. Анестезия и периоперационное ведение в офтальмохирургии. Москва: Практическая медицина, 2018:203–220. [Chukhraev A.M., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V. Anesthesia and Perioperative Management of Ophthalmic Surgery. Moscow: Practical medicine, 2018:203–220. (In Russ.)]
3. Каттерал У., Мэки К. Местные анестетики. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика, 2006: 291–306. [Kutteral U., Maki K. Goodman and Gilman's. Local anesthetic. Clinical Pharmacology. Moscow: Practical, 2006: 291–306. (In Russ.)]
4. Zhou Y.L., Tong Y., Wang Y.X., Zhao P.Q., Wang Z.Y. A prospective, randomized double-masked comparison of local anaesthetic agents for vitrectomy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(8):1016–21. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309780
5. Savino G., Perotta V., Colucci D., Balia L., Sammartino M., Garra R., Petroni S., Mastrocola A., Balestruzzi E. Mydriasis induced by Sub-Tenon's ropivacaine injection in patients undergoing strabismus surgery. *J AAPOS*. 2010;14(2):124–6. DOI: 10.1016/j.jaapos.2009.11.022
6. Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов. Москва: Медпресс-информ, 2009. [Yakhno N.N. Pain: a guide for doctors and medical students. Moscow: Medpressinform, 2009. (In Russ.)]
7. Anita Y.N., Doherty L. What of guidelines for osteoarthritis? *Rheumatic Diseases*. 2011;14:136–44. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x
8. Dorner T.E. The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain. *Eur. J. Pain*. 2011;15(1):103–9. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.05.013
9. Young E. E., Lariviere W. R., Belfer I. Genetic basis of pain variability: recent advances. *J. Med. Genet*. 2012;49(1):1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100386
10. Hedelin H., Jonsson K., Lundh D. Pain associated with the chronic pelvic pain syndrome is strongly related to the ambient temperature. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2012;46(4):279–83. DOI: 10.3109/00365599.2012.669404
11. Chaban V. Estrogen and Visceral Nociception at the Level of Primary Sensory Neurons. *Pain Res Treat*. 2012;Jan 1. DOI: 10.1155/2012/960780
12. Логвиненко В.В., Шень Н.П., Ляшенко А.Н., Рахматуллин Р.М. О связи психотипа личности, послеоперационной боли и качества течения ближайшего послеоперационного периода в травматологии и ортопедии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2013;2:23–27. [Logvinenko V.V., Shen' N.P., Lyashenko A.N., Rakhmatullin R.M. Relationships between patient's personality type, postoperative pain and early postoperative period course quality in trauma and orthopedic surgery. *Regional anesthesia and treatment of acute pain = Regionalnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2013;2:23–27. (In Russ.)]
13. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013; 12: 45–49. [Filatova E. S., Turovskaya E. F., Alekseeva L. I., Erdes Sh. F., Nasonov E. L. Neurogenic mechanisms of chronic joint pain. *Neuroscience and behavioral physiology = Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2013;12:45–49. (In Russ.)]
14. Гаврилов С.Г., Балашов А.В., Янина А.М., Камчатнов П.Р. Механизмы формирования хронической тазовой боли при венозном полнокровии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013; 2: 71–75. [Gavrilov S.G., Balashov A.V., Yanina A.M., Kamchatnov P.R. Mechanisms of the formation of chronic pelvic pain in plethora. *Neuroscience and behavioral physiology = Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2013;2:71–75. (In Russ.)]
15. Рачин А.П., Аверченкова А.А. Зависимость параметров когнитивного потенциала P300 и эмоционального состояния у пациентов с хронической болью. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;(10):77–81. [Rachin A.P., Averchenkova A.A. The relationship between the parameters of cognitive potential P300 and emotional/affective state of patients with chronic pain. *Neuroscience and behavioral physiology = Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2015;(10):77–81. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201511510177-81
16. Мелзак Р. Загадка боли. Москва: Медицина, 1981. [Melzak R. Incomprehensible Pain. Moscow: Medicine, 1981. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации
Онищенко Александр Леонидович
доктор медицинских наук, профессор
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Российская Федерация

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации
Попова Анна Сергеевна
офтальмолог
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Российская Федерация

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации
Колбаско Анатолий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, директор
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Российская Федерация

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации
Власенко Анна Егоровна
кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medicine
Onischenko Alexander L.
MD, professor
5, Stroiteley prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medicine
Popova Anna S.
ophthalmologist
5, Stroiteley prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medicine
Kolbasko Anatoly V.
MD, professor
5, Stroiteley prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medicine
Vlasenko Anna Y.
PhD, senior lecturer of the Department of Medical Cybernetics and Informatics
5, Stroiteley prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia

Влияние беременности на функциональное состояние мейбомиевых желез и слезопродукцию

В.Н. Трубилин¹Е.Г. Полунина¹Д.В. Анджелова²Ю.В. Евстигнеева³К.В. Чиненова³

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

³ Офтальмологическая клиника доктора Нуренкова
Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):151–159

Беременным врачи уделяют повышенное внимание, это связано с тем, что от здоровья и качества жизни будущей мамы зависит новая жизнь — жизнь ее ребенка. Беременность как физиологическая нагрузка вносит свои временные изменения в функциональное состояние всех органов и систем, включая орган зрения. Данное исследование было направлено на выявление факторов риска возникновения нарушений в слезопroduцирующей системе — дисфункции мейбомиевых желез, и/или синдрома сухого глаза (ССГ), а также на разработку рекомендаций по компенсации выявленных нарушений. Проведенное исследование показало, что физиологическая беременность не влияет на состояние глазной поверхности при условии отсутствия проявлений синдрома сухого глаза и дисфункции мейбомиевых желез до наступления беременности. Однако имеет место предрасположенность к развитию симптомокомплекса ССГ — выявлено достоверное снижение показателей теста Ширмера в группе беременных, что требует профилактического контроля — сокращения режима ношения контактных линз, которые являются фактором риска развития ССГ. Определено, что экстракорпоральное оплодотворение влияет на состояние глазной поверхности, а именно на возникновение дисфункции мейбомиевых желез и ССГ, и сопровождается соответствующими жалобами. Имеет место прямая корреляционная зависимость между сроком гестации, возрастными показателями, выраженностью жалоб и их связью с беременностью. Установлена прямая корреляционная зависимость, при заметной тесноте связи, между приемом тиреотропных препаратов и наличием жалоб на сухость, дискомфорт. Следовательно, отдельное внимание следует уделять беременным пациенткам, принимающим тиреотропные препараты и использующим контактные линзы, так как оба этих фактора провоцируют развитие симптомокомплекса ССГ. Пациентам с беременностью при ЭКО и сопровождающейся приемом тиреотропных препаратов рекомендовано ограничение режима ношения контактных линз; в случае возникновения жалоб на сухость, дискомфорт необходимо проводить лечебно-профилактическое воздействие в виде бесконсервантной слезозаместительной терапии и гигиены век. Своевременная диагностика и последующая профилактика дисфункции мейбомиевых желез и ССГ у беременных позволит повысить качество жизни этой группы пациентов и предотвратить развитие связанных с данным состоянием осложнений.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, дисфункция мейбомиевых желез, экстракорпоральное оплодотворение, беременность, офтальмологический статус

Для цитирования: Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Анджелова Д.В., Евстигнеева Ю.В., Чиненова К.В. Влияние беременности на функциональное состояние мейбомиевых желез и слезопroduкцию. *Офтальмология*. 2018;15(2):151–159. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-151-159>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



The Functional State of Meibomian Glands and Tear Production in Pregnant Women

V.N. Trubilin¹, E.G. Polunina¹, D.V. Andzhelova², Yu.V. Evstigneeva³, K.V. Chinenova³

¹ Federal institute of the professional development
15, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

² Research Institute of Eye Diseases
11a, b, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia

³ Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov
48, Rublevskoe shosse, Moscow, 121609, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):151–159

Pregnant women are objects of special medical attention due to the fact that the new life — the life of her child — depends on the health and quality of life of the future mother. Pregnancy is a physiological load. It makes temporary changes in the functional state of all organs and systems, including the organ of vision. This study was aimed at identifying risk factors for the occurrence of disturbances in the tear-producing system — dysfunction of the Meibomian glands and/or dry eye syndrome (SSH), as well as to develop recommendations for compensating of disturbance. The study showed that physiological pregnancy does not affect to the condition of the ocular surface in case of absence of dry eye syndrome manifestations and Meibomian gland dysfunction before pregnancy. However, there is a predisposition for the development of the symptom complex of dry eye syndrome — a reliable decrease Schirmer test indicators of the test of in the group of pregnant women, it requires preventive control, — reduction in the mode of wearing contact lenses, which are a risk factor for the development of dry eye syndrome. It was determined that in vitro fertilization (IVF) affects to the condition of the ocular surface, namely, on the occurrence of dysfunction of Meibomian glands and dry eye syndrome, and is accompanied by corresponding complaints. There is a direct correlation between the duration of gestation, age indicators, the severity of complaints and their relationship to pregnancy. A direct was established, with a noticeable tightness of communication, between taking thyrotrophic drugs and complaints on dryness and discomfort. Therefore, special attention should be given to pregnant patients taking thyrotrophic medications and using contact lenses, since both of these factors provoke the development of the dry eye symptom complex. Patients with IVF pregnancy and accompanied by taking thyrotrophic drugs are recommended to limit the mode of wearing contact lenses, in case of complaints on dryness, discomfort, it is necessary to conduct therapeutic and prophylactic effects in the form of non-conserved tear-replacement therapy and eyelid hygiene. Timely diagnosis and subsequent prevention of Meibomian glands and dry eye syndrome in pregnant women will improve the quality of life of this patients group and prevent the development of complications related to this condition.

Keywords: dry eye syndrome, Meibomian glands dysfunction, in vitro fertilization, pregnancy, ophthalmic status

For citation: Trubilin V.N., Polunina E.G., Andzhelova D.V., Evstigneeva Yu.V., Chinenova K.V. The Functional State of Meibomian Glands and Tear Production in Pregnant Women. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):151–159. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-151-159>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Современные подходы к ведению беременности подразумевают всестороннее обследование пациентов с целью повышения эффективности лечения и профилактики развития возможных осложнений, связанных с изменением их соматического статуса и гормонального фона [1, 2]. В последние годы врачи-гинекологи в своей практике при сборе анамнеза у беременных стали отмечать увеличение частоты встречаемости жалоб на ощущение дискомфорта, «сухости» в глазах, флюктуирующее (неустойчивое) зрение в течение суток. Возникновение подобных жалоб, как правило, связано с нарушением стабильности слезной пленки и, следовательно, с развитием синдрома сухого глаза, что не только снижает качество жизни беременных, но и может привести к заболеваниям глазной поверхности, таким как кератоконъюнктивит, кератит и др. [3–5].

Многочисленные исследования последних лет, проводимые врачами-офтальмологами, свидетельствуют о том, что функции слезопroduцирующей системы

неразрывно связаны с гормональным фоном организма [6]. Так, мейбомиевы железы, вырабатывающие липидную фракцию слезной пленки, которая предотвращает ее испарение с глазной поверхности, обильно иннервированы, а их функция регулируется андрогенами, эстрогенами, прогестинами, ретиноевой кислотой и факторами роста [7, 8]. В значительной степени изучены изменения функционального состояния мейбомиевых желез, возникающие при возрастной гормонально-ассоциированной форме ССГ в постменопаузе [9–11]. Однако практически не изучено влияние гормонального фона беременных на функциональное состояние мейбомиевых желез, несмотря на то что вероятность возникновения мейбомии, ячменя и халазии достаточно высока при беременности. Кроме того, малоизученным остается вопрос о влиянии гормональной терапии при проведении экстракорпорального оплодотворения на функциональное состояние слезопroduцирующей системы.

Следует отметить, что частота встречаемости синдрома сухого глаза или роговично-конъюнктивального ксероза, которая, по разным статистическим данным, отмечается у 23–65% населения, обращающегося на прием к офтальмологам, в последние годы увеличилась. Это связано с широким распространением рефракционной эксимер-лазерной хирургии, ношением контактных линз, ухудшением экологических условий, использованием компьютерной техники и кондиционированием воздуха, применением ботокса для инъекций в параорбитальную область [12–14]. В связи с тем что средний возраст беременных составляет от 20 до 38 лет, именно эта возрастная группа в наибольшей степени подвержена негативному влиянию вышеуказанных факторов риска развития ССГ. При этом из-за отсутствия научных исследований о влиянии беременности на уровень слезопродукции нет и единого подхода к профилактике и лечению проявлений синдрома сухого глаза, в частности его водоиспаряемой формы, у такой категории пациентов.

Таким образом, многие вопросы, связанные с изучением особенностей гормональных изменений, обусловленных беременностью и их влиянием на слезопродуцирующую систему, не изучены. В связи с этим проведение комплексной оценки лабораторных показателей гормонального фона беременных и определение их корреляционной зависимости с показателями оценки качества слезной пленки, функционального состояния мейбомиевых желез, уровня слезопродукции является актуальной задачей современной медицины.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе работы все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы. Первая группа — беременные (50 человек); вторая группа — не беременные фертильного возраста (64 человека). Разделение пациентов на такие группы позволило в рамках нашего исследования оценить влияние беременности на состояние слезопродуцирующей системы. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $32,28 \pm 6,17$ года, при этом средний возраст беременных — $32,44 \pm 5,12$, не беременных — $32,16 \pm 6,96$, следовательно, группы были сопоставимы по возрасту.

Пациенты первой группы в зависимости от характера наступления беременности также были распределены на две группы: первая А группа — беременные с физиологической беременностью (34 человека), первая В группа — женщины с беременностью, наступившей вследствие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (18 человек).

Критериями включения были возраст женщин от 20 до 45 лет. Критерии исключения — острые воспалительные заболевания переднего и заднего отрезка глаза, глаукома, состояние после офтальмохирургического вмешательства, наличие интраокулярных патологических изменений (гемофтальм, отслойка оболочек глаза, новообразования).

Всем пациентам, вошедшим в исследование, оценивали общий соматический статус — наличие или отсутствие хронических заболеваний. Для оценки состояния органа зрения в ходе исследования был выполнен комплекс офтальмологического обследования, включающий тесты на оценку морфофункционального состояния мейбомиевых желез и уровня слезопродукции (мейбометрия, мейбоскопия, тест Ширмера, определение времени разрыва слезной пленки и др.). Кроме того, дополнительно фиксировали наличие или отсутствие гормональной терапии при подготовке к беременности или во время беременности, в частности при подготовке и проведении ЭКО.

Особое внимание уделяли наличию жалоб пациентов, характерных для дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) и ССГ (ощущение сухости, дискомфорта в глазах, усталость глаз, слезотечение и др.). Проведен тщательный анализ потенциально негативных факторов, присутствующих в жизни пациента (ношение мягких контактных линз, ортокератологических линз, состояние после ЛАСИК и др.).

В ходе исследования для оптимизации проведения сравнительного анализа между группами были выделены параметры, характеризующие соматический и офтальмологический статус. Следует отметить, что критерием отбора для выделения параметров служила связь этих параметров со слезопродуцирующей системой. Такими соматическими параметрами явились: встречаемость аллергических и аутоиммунных заболеваний (1 — есть, 0 — нет), наличие заболеваний ЖКТ, прием тиреотропных препаратов или нарушение функции щитовидной железы, соматический статус (0 — норма, 1 — патология). К офтальмологическим параметрам отнесены: контактные линзы (нет — 0, да — 1), длительность ношения контактных линз в течение суток (1 — 3–4 часа, 2 — больше 5 часов, 3 — больше 12 часов), жалобы на сухость, дискомфорт (степень выраженности от 0 до 4 баллов), гиперемия, отек конъюнктивы (степень выраженности от 0 до 4 баллов), проба Ширмера (секунды), ВРСП — время разрыва слезной пленки (секунды), мейбометрия (от 0 до 8 баллов), мейбография (0 — норма, 1 — патология), симптомокомплекс ССГ (1 — есть отклонения от нормы одного из показателей, характеризующих ССГ, — тест Ширмера, жалобы на сухость, ВРСП, мейбометрия, мейбография, 0 — нет отклонений от нормы).

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). В качестве описательной статистики для нормально распределенных выборок рассчитывали выборочное среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$): для описания качественных и порядковых данных использовали описание в виде таблицы частот. Для сравнения двух групп использованы параметрические критерии: для независимых выборок (по группам) — критерий Стьюдента; для анализа таблиц сопряженности — точный двусторонний критерий Фи-

шера. Для выявления зависимости между группами — непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank R). Для оценки тесноты связи по значению коэффициента корреляции Спирмена в работе использовали шкалу Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Беременным всегда оказывают повышенное внимание со стороны врачей, так как от здоровья и качества жизни будущей мамы зависит новая жизнь — жизнь ее ребенка. Беременность как физиологическая нагрузка вносит свои временные изменения в функциональное состояние всех органов и систем, включая орган зрения. Данные изменения хорошо компенсируются, так как они носят физиологический характер. Однако в тех случаях, когда данное воздействие усиливается дополнительной нагрузкой, например при отягощенном соматическом анамнезе, гормональной терапии при ЭКО, ношении контактных линз и др., может произойти декомпенсация в функциональном состоянии как всего организма, так и отдельных его систем. Данное исследование было направлено на выявление факторов риска возникновения нарушений в системе слезопроизводящей системы, развития дисфункции мейбомиевых желез и синдрома сухого глаза ССГ, а также на разработку лечебно-профилактического алгоритма указанных состояний в зависимости от срока гестации. Известно, что нарушение слезообразования приводит к возникновению жалоб на дискомфортные ощущения, сухость, ощущение усталости в глазах, что снижает качество жизни пациента. Кроме того, снижение стабильности слезной пленки и нарушение функционального состояния мейбомиевых желез может привести не только к появлению жалоб, но и к различного рода осложнениям — возникновению мейбомии, халязиона, непереносимости контактной коррекции и проч. Следовательно, своевременная диагностика нарушений процесса слезообразования позволит повысить качество жизни пациентов и предотвратить развитие очагов хронической инфекции у беременных.

Анализ полученных результатов показал, что обе группы обследованных, как беременных, так и не беременных фертильного возраста, были сопоставимы по частоте использования контактных линз и длительности их ношения в течение дня, а также по частоте жалоб на сухость и дискомфорт в глазах, проявлениям воспалительного процесса на глазной поверхности в виде гиперемии, отека век и конъюнктивы ($p > 0,05$).

Наибольший интерес представляет разница для обеих групп относительно показателей соматического статуса, частоты применения тиреотропных препаратов, а также данных, характеризующих симптомокомплекс ССГ. Изменения соматического статуса (сдвиги лабораторных показателей и наличие в анамнезе хронических заболеваний) чаще встречались в группе беременных по сравнению с группой не беременных фертильного возраста — 64 и 28%, соответственно ($p = 0,0075$). Применение тирео-

тропных препаратов также достоверно чаще ($p = 0,081$) имело место в группе беременных, а именно в 28% случаев, в то время как в группе не беременных эти показатели составили только 3%. Такие данные можно объяснить тем, что женщины во время беременности проходят всестороннее обследование, включая регулярное проведение лабораторной диагностики, что, возможно, выявляет отклонения в соматическом статусе и обуславливает необходимость использования соответствующей терапевтической коррекции. Особенное внимание во время беременности уделяют функциям щитовидной железы, поэтому в отдельных случаях тиреотропные препараты используют с профилактической целью.

Полученные в ходе исследования данные показали, что в группе не беременных достоверно чаще ($p = 0,0314$) встречались признаки ССГ — в 66% случаев, в то время как в группе беременных — в 46%. Это касалось показателей ВРСР, мейбометрии и мейбографии, которые были ниже нормы в группе не беременных. Можно предположить, что подобный результат является следствием того, что не беременные обращались в офтальмологическую клинику, как правило, с уже имеющимися проблемами в области офтальмологии, в то время как пациенты первой группы — беременные — обращались в клинику чаще всего для планового осмотра, входящего в обязательную программу обследования всех беременных.

Однако следует отметить, что в группе беременных показатель пробы Ширмера был достоверно ниже ($p = 0,0211$), чем у не беременных, — $12,64 \pm 4,95$ и $6,25 \pm 6,01$, соответственно. Данные литературы совпадают с полученными в ходе нашего исследования значениями, что свидетельствует о том, что во время беременности, в частности при применении ЭКО, снижается показатель теста Ширмера [14]. Учитывая этот факт, при проведении корреляционного анализа на следующем этапе нашей работы мы поставили задачу по выяснению наличия взаимосвязи между показателем теста Ширмера и сроком гестации для определения алгоритма терапевтической коррекции в разных trimestрах беременности.

На втором этапе нашего исследования группу беременных мы разделили на две подгруппы в зависимости от способа наступления беременности — физиологическая беременность или беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Данное деление было обусловлено наличием особенностей медикаментозной подготовки будущей матери к наступлению беременности.

Подготовка к ЭКО занимает около двух-трех недель и включает в себя обследование обоих родителей. Проведение ЭКО начинается с гормональной стимуляции. При помощи гормонов необходимо добиться созревания сразу несколько яйцеклеток в яичниках (супер-овуляция). Основными препаратами на первом этапе являются агонисты гонадолиберина, препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов и препараты

хорионического гонадотропина человека. Данные гормональные препараты вводят согласно разработанным лечебным схемам или «протоколам стимуляции суперовуляции». Схема стимуляции овуляции выбирается врачом и зависит от состояния здоровья женщины. Процесс созревания контролируют при помощи ультразвукового исследования и определения уровня гормонов (эстрадиола) [15–17].

Следует отметить, что гормональную терапию при ЭКО применяют не только на первичном этапе — имплантации эмбриона в полость матки, но, как правило, и на этапе беременности, поэтому изучению влияния гормональной терапии на функциональное состояние различных систем организма, в том числе органа зрения, в настоящее время уделяется пристальное внимание [18–21].

Анализ результатов показал, что в обеих группах обследованных беременных как с физиологической беременностью, так и с беременностью, наступившей при помощи ЭКО, показатели частоты применения контактных линз, времени разрыва слезной пленки, мейбометрии и мейбографии не имели достоверных отличий.

Однако были выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия между группами с физиологической беременностью и беременностью, наступившей вследствие ЭКО, по следующим параметрам: длительность ношения контактных линз в течение суток; наличие симптомокомплекса ССГ (отклонение от нормы хотя бы одного из показателей, характеризующих состояние слезопродуцирующей системы), связь между жалобами на дискомфорт и беременностью; гиперемия и отек век и конъюнктивы, показатель пробы Ширмера и общего соматического статуса.

В группе с ЭКО у 89% беременных показатели, отражающие соматический статус, выходили за пределы нормы. В то же время у пациентов с физиологической беременностью отклонения от нормы встречались в 50% случаев. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ЭКО в большей степени подвержены риску развития осложнений различного характера, что требует более пристального внимания со стороны врачей.

Определено, что у пациентов из группы с ЭКО снижены показатели, относящиеся к симптомокомплексу, характеризующему ССГ. Так, в группе с ЭКО достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлено снижение показателей теста Ширмера по отношению к группе с физиологической беременностью — $10,22 \pm 3,6$ и $14,0 \pm 5,19$, соответственно; в большей степени выражены биомикроскопические признаки воспалительного процесса на глазной поверхности — гиперемия, отек конъюнктивы, век (от 0 до 4 баллов) — $0,56 \pm 0,73$ и $0,19 \pm 0,54$, соответственно; жалобы на дискомфорт и сухость $2,0 \pm 1,94$ и $0,75 \pm 1,34$, соответственно. При этом длительность ношения контактных линз в группе при применении ЭКО была меньше, чем в группе с физиологической беременностью ($p = 0,03$). Следовательно, связывать данные жалобы с ношением контактных линз в группе пациентов с ЭКО не следует. Учитывая уровень достоверности получен-

ных результатов, можно предположить, что вышеописанные изменения со стороны слезопродуцирующей системы связаны с беременностью, наступившей вследствие экстракорпорального оплодотворения.

Кроме того, полученные данные указывают на то, что сами пациенты, предъявляющие жалобы, характерные для проявления ССГ, в группе пациентов с ЭКО в 33% случаев связывали их с беременностью в отличие от пациентов с физиологической беременностью, которые данные жалобы ни в одном случае не связывали ($p = 0,0121$). Известно, что экстракорпоральное оплодотворение базируется на гормональной стимуляции, включая применение эстрогенов. Кроме того, препараты, содержащие эстрогены, применяют в качестве заместительной терапии у женщин в перименопаузе. Результаты проведенных исследований в области изучения влияния заместительной гормональной терапии на слезопродуцирующую систему, в частности на функциональное состояние мейбомиевых желез, показывают, что у женщин с перименопаузой, использующих заместительную гормональную терапию, ДМЖ встречается чаще и имеет более высокую степень выраженности [22, 23]. Анализируя полученные в ходе нашего исследования результаты и данные литературы, можно предположить, что выявленная высокая теснота связи между жалобами на сухость и дискомфорт в группе беременных и женщин с ЭКО является следствием применения гормональных препаратов в ходе проведения экстракорпорального оплодотворения и дальнейшего ведения беременности.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные, позволили предположить, что проведение ЭКО влияет на состояние глазной поверхности, что проявляется в повышенном уровне гиперемии, отеке конъюнктивы и век, снижении показателей теста Ширмера, повышении выраженности жалоб на сухость, дискомфорт в глазах, то есть на возникновение симптомокомплекса, характеризующего синдром сухого глаза. В связи с этим для выявления тесноты связи между этими показателями был проведен корреляционный анализ для двух групп — женщин с беременностью после ЭКО и при физиологической беременности.

Проведенный корреляционный анализ между этими группами показал, что в группе пациентов с физиологической беременностью не было выявлено связи между сроком гестации и стандартизированными для нашего исследования параметрами. Определены высокая и заметная теснота корреляционной связи между симптомокомплексом ССГ и ношением контактных линз, а также длительностью ношения контактных линз и изменением показателей мейбометрии, ВРСР, теста Ширмера. Установлено, что чем больше пациенты пользовались контактными линзами, тем чаще они предъявляли жалобы на сухость и дискомфорт (коэффициент Спирмена $r = 0,57$, $p < 0,05$) (рис. 1).

Обратил на себя внимание тот факт, что жалобы на сухость и дискомфорт в глазах в группе с физиологи-

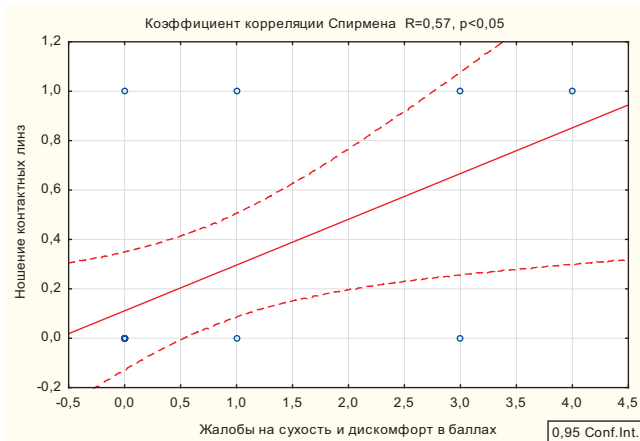


Рис. 1. График зависимости жалоб на сухость и дискомфорт от ношения линз в группе с самопроизвольной беременностью

Fig. 1. Dependence of complaints on dryness and discomfort of wearing contact lenses a group with spontaneous pregnancy

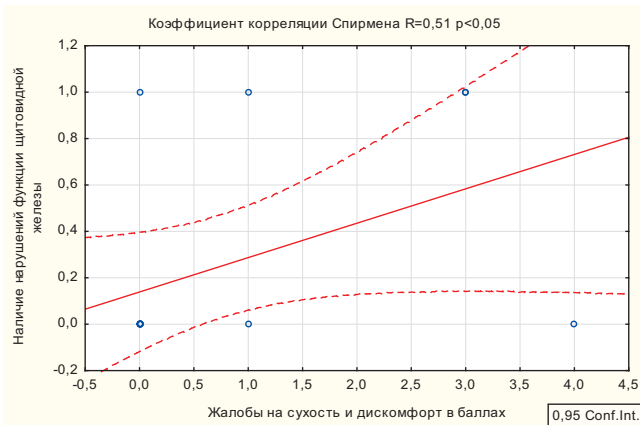


Рис. 2. Зависимость жалоб на сухость и дискомфорт от наличия нарушений функции щитовидной железы. Группа с самопроизвольной беременностью

Fig. 2. Dependence of complaints on dryness and discomfort from thyroid dysfunction

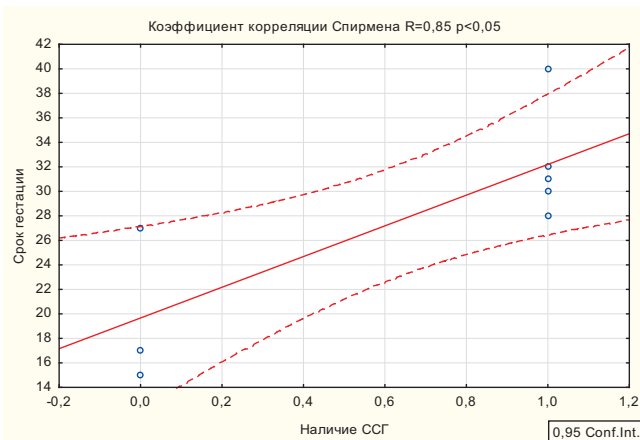


Рис. 3. Зависимость наличия симптомокомплекса сухого глаза от срока гестации. Группа ЭКО

Fig. 3. Dependence of dry eye syndrome on gestational age group with *in vitro* fertilization

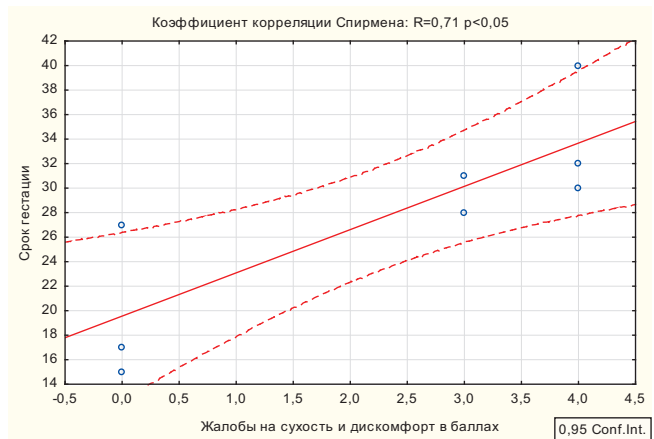


Рис. 4. Зависимость жалоб на сухость и дискомфорт от срока гестации. Группа ЭКО

Fig. 4. Dependence of complaints on dryness, discomfort from the gestation period in the group with *in vitro* fertilization

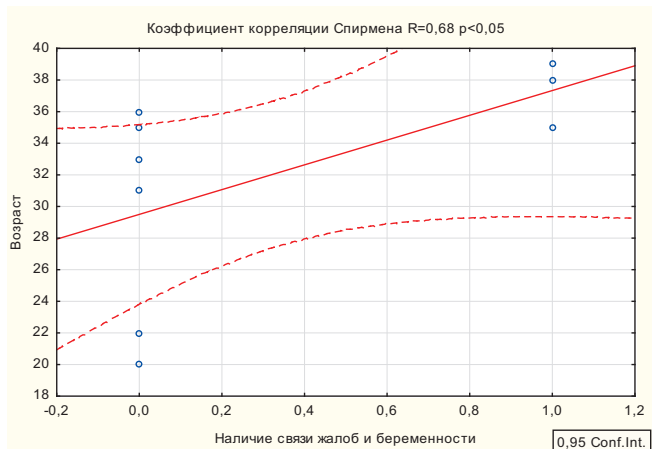


Рис. 5. Корреляция связи жалоб с беременностью и возрастом пациентки. Группа ЭКО

Fig. 5. Dependence of complaints on dryness, discomfort from age in the group with *in vitro* fertilization

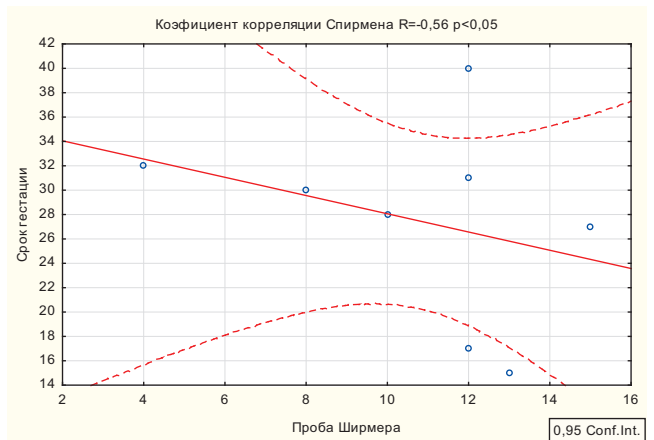


Рис. 6. Зависимость результатов пробы Ширмера от срока гестации. Группа ЭКО

Fig. 6. Dependence of the Schirmer test on the duration of gestation in the group with *in vitro* fertilization

ческой беременностью встречались чаще у пациентов, принимавших тиреотропные препараты или имевших нарушение функции щитовидной железы в анамнезе (рис. 2). Данные литературы свидетельствуют о том, что изменение функции щитовидной железы является фактором риска развития ССГ и дисфункции мейбомиевых желез, при этом признаки дисфункции мейбомиевых желез и ССГ могут проявляться на фоне компенсации тиреотропными препаратами [24, 25]. С учетом того, что в нашем исследовании изменение функций щитовидной железы и прием тиреотропных препаратов в анамнезе встречался достоверно чаще в группе беременных ($p < 0,05$), то этой категории пациентов следует уделять особое внимание в отношении профилактики развития ССГ.

В группе пациентов с ЭКО выявлена заметная прямая зависимость между возрастом пациентки и жалобами на сухость, дискомфорт (рис. 3), что совпадает с данными, представленными в литературе [3, 4], и свидетельствует о том, что возраст пациентов является фактором риска развития ССГ и необходимости компенсации данного состояния путем проведения слезозаместительной терапии и гигиены век.

Кроме того, в группе пациентов с ЭКО была отмечена прямая корреляционная связь между беременностью, сроком гестации, и симптомокомплексом, характеризующим ССГ. Определена высокая теснота связи между симптомокомплексом ССГ и сроком гестации (рис. 3); жалобами на сухость, дискомфорт и сроком (рис. 4); показателями ВРСР и сроком гестации; показателями возраста и жалобами, связанными с беременностью (рис. 5).

Выявлена заметная теснота обратной связи между показателями пробы Ширмера и сроком гестации — чем выше срок гестации, тем ниже показатели пробы Ширмера (рис. 6). Следовательно, особенно на поздних сроках гестации, необходим контроль показателей слезопродукции и, в случае показаний, проведение слезозаместительной терапии и гигиены век.

Следует отметить, что препаратами выбора при проведении слезозаместительной терапии являются препараты искусственной слезы, не содержащие консервантов. В связи с этим большой интерес представляет линейка бесконсервантных слезозаместителей на основе гиалуроновой кислоты: Артелак® Всплеск, Артелак® Всплеск Уно, Артелак® Баланс Уно (Bausch + Lomb, США). Гиалуроновая кислота (натрий гиалуронат) является природным увлажняющим веществом с высокой способностью связывания с водой, следовательно, при попадании в конъюнктивальную полость защищать глазную поверхность от пересыхания.

Препараты Артелак® Всплеск, Артелак® Всплеск Уно и Артелак® Баланс Уно отличаются друг от друга концентрацией гиалуроновой кислоты — 0,24%, 0,2 и 0,15%, соответственно, и формой выпуска: Артелак® Всплеск Уно выпускается в одноразовых тюбиках-капельницах, а Артелак® Всплеск — во флаконе. Оба раствора, благо-

даря высокому содержанию гиалуроновой кислоты, оказывают мгновенное увлажнение при симптомах сухости и усталости глаз. Уникальный состав раствора Артелак® Баланс Уно кроме гиалуроновой кислоты содержит еще и витамин В₁₂, который защищает эпителиальные клетки от повреждения, вызванного свободными радикалами (предотвращает наступление оксидативного стресса), высвобождающимися при нарушении гомеостаза слезной пленки. Компонент-протектор (Полиэтиленгликоль 8000) продлевает увлажняющее действие гиалуроновой кислоты, что позволяет раствору оказывать длительное увлажнение. Электролиты (хлориды, натрий, калий, кальций и магний), также входящие в состав этих препаратов, играют важную роль в биохимических процессах в клетке. Сочетанное действие всех компонентов препаратов позволяет максимально эффективно стабилизировать слезную пленку, а следовательно, защитить глазную поверхность от агрессивного действия внешней и внутренней среды. Дополнительным положительным свойством данных препаратов является возможность их инстилляций в конъюнктивальную полость без снятия контактных линз.

Таким образом, применение данной линейки препаратов для слезозаместительной терапии расширяет спектр возможностей в компенсации возникших и профилактике возможных нарушений слезопродукции у пациентов с ССГ, включая беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что физиологическая беременность не влияет на состояние глазной поверхности при условии отсутствия проявлений ССГ и дисфункции мейбомиевых желез до наступления беременности. Однако имеет место предрасположенность к развитию симптомокомплекса ССГ — выявлено достоверное снижение показателей теста Ширмера в группе беременных, что требует профилактического контроля — сокращения режима ношения контактных линз как фактора риска развития ССГ. Определено, что экстракорпоральное оплодотворение влияет на состояние глазной поверхности — возникновение дисфункции мейбомиевых желез и ССГ — и сопровождается соответствующими жалобами. Имеет место прямая корреляционная зависимость между сроком гестации, возрастными показателями, выраженностью жалоб и их связью с беременностью. Установлена прямая корреляционная зависимость, при заметной тесноте связи, между приемом тиреотропных препаратов и наличием жалоб на сухость, дискомфорт. Следовательно, отдельное внимание следует уделять беременным пациенткам, принимающим тиреотропные препараты и использующим контактные линзы, так как оба этих фактора провоцируют развитие симптомокомплекса ССГ. Таким образом, для физиологической беременности рекомендовано ограничить режим ношения контактных линз; пациентам с беременностью при ЭКО и сопровождающейся приемом тиреотропных

препаратов рекомендовано ограничение режима ношения контактных линз; в случае возникновения жалоб на сухость, дискомфорт необходимо проводить лечебно-профилактические воздействия в виде бесконсервантной слезозаместительной терапии и гигиены век. Своевременная диагностика и последующая профилактика дисфункции мейбомиевых желез и ССГ в виде проведения слезозаместительной терапии с применением препаратов, не содержащих консерванты, а также

гигиены век у беременных позволит повысить качество жизни этой группы пациентов и предотвратить развитие связанных с данным состоянием осложнений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Трубилин В.Н. — научное редактирование;
Полунина Е.Г. — написание текста;
Анджелова Д.В. — написание текста;
Евстигнеева Ю.В. — написание текста, сбор клинического материала;
Чиненова К.В. — статистический анализ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Orban N., Maughan E., Bleach N. Pregnancy-induced rhinitis. *Rhinology*. 2013;51(2):111–9. DOI: 10.4193/Rhino12.045
- Caparroz F.A., Gregorio L.L., Bongiovanni G., Izu S.C., Kosugi E.M. Braz J Rhinitis and pregnancy: literature review. *Otorhinolaryngol*. 2016;82(1):105–1. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.04.011
- Jones L. et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*. 15 (2017)575–628. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007;5:75–92.
- Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю., Куренков В.В., Капкова С.Г. Терапевтическая гигиена век в алгоритмах профилактики и лечения заболеваний глазной поверхности. Ч. 1. *Офтальмология*. 2016;13(2):122–127. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Kurenkov V.V., Kapkova S.G., Markova E.Y. Therapeutic eyelids hygiene in the algorithms of prevention and treatment of ocular surface diseases. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13(2):122–127. (In Russ.)] DOI:10.18008/1816-5095-2016-2-122-127
- Жемчугова А.В., Куренков В.В., Полунина Е.Г., Алиева А., Мартиросова Н.И. Терапевтическая гигиена век в профилактике и лечении осложнений, связанных с изменением микрофлоры и слезопродукции после рефракционных операций. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2012;9(1):18–22. [Zhemchugova A.V., Kurenkov V.V., Polunina E.G., Aliyeva A., Martirosova N.I. The therapeutic eyelids hygiene for prophylaxis and treatment complications caused by change of microflora and tear production after refractive surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2012;9(1):18–22. (In Russ.)] DOI:10.18008/1816-5095-2012-1-18-22
- Worda C., Nepp J., Huber J.C., Sator M.O. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas*. 2001;37(3):209–212.
- Yokoi N., Takehisa Y., Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am. J. Ophthalmol*. 1996;122: 818–24.
- Lin Z., Liu Y., Lin L., Zhu B. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(31):e4268. DOI: 10.1097/MD.00000000000004268
- Sriprasert I., Warren D.W., Mircheff A.K., Stanczyk F.Z. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder. *Menopause*. 2016 Mar;23(3):343–51. DOI: 10.1097/GME.0000000000000530
- Golebiowski B., Badarudin N., Eden J., You J., Hampel U., Stapleton F. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol*. 2017 Feb;101(2):218–222. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308473
- Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Марченко Н.Р., Федоров А.А., Егорова Г.Б., Кобзова М.В., Митичкина Т.С. Клинические особенности, диагностика, результаты терапевтического и хирургического лечения акантамебного кератита. *Офтальмология*. 2017;14(4):306–314. [Kasparova E.A., Kasparov A.A., Marchenko N.R., Fedorov A.A., Egorova G.B., Kobzova M.V., Mitichkina T.S. Clinical features, diagnosis, the results of therapeutic and surgical treatment of acanthamoebic keratitis. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(4):306–314. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2017-4-306-314
- Труфанов С.В., Маложен С.А., Полунина Е.Г., Пивин Е.А., Текеева Л.Ю. Синдром рецидивирующей эрозии роговицы (обзор). *Офтальмология*. 2015;12(2):4–12. [Trufanov S.V., Malozhen S.A., Polunina E.G., Pivin E.A., Tekeeva L.Y. Recurrent corneal erosion syndrome (a review). *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(2):4–12. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2015-2-4-12
- Трубилин В.Н., Седнева Т.А., Капкова С.Г. Слезозаместительная терапия в профилактике и лечении синдрома «сухого глаза» после катарактальной хирургии. *Офтальмология*. 2013;10(1):56–62. [Trubilin V.N., Sedneva T.A., Kapkova S.G. The tear substitutive therapy for prophylaxis and treatment of dry eye after cataract surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(1):56–62. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2013-1-56-62
- Parihar J.K., Kaushik J., Jain V.K., Naredi N., Raina S. The effect of assisted reproductive technology on ocular assessments. *Clin Exp Optom*. 2016 Nov;99(6):575–9. DOI: 10.1111/cxo.12389
- Donnez J., Dolmans M.M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):400–1. DOI: 10.1056/NEJMc1715731
- Santulli P., Collinet P., Fritel X., Canis M., d'Argent E.M., Chauffour C., Cohen J., Pouly J.L., Boujenah J., Poncelet C. Management of assisted reproductive technology (ART) in case of endometriosis related infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018 Mar 1; Epub 2018 Mar 1.
- Huang C.Y., Chen G.Y., Shieh M.L., Li H.Y. An extremely patient-friendly and efficient stimulation protocol for assisted reproductive technology in normal and high responders. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Mar 5;16(1):18. DOI: 10.1186/s12958-018-0335-0
- Namlı Kalem M., Kalem Z., Bakırarar B., Ergün A., Gürkan T. The effect of progesterone use in the first trimester on fetal nuchal translucency. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Mar 1;19(1):29–33. DOI: 10.4274/jtgga.2017.0056
- Andrisani A., Sabbadin C., Marin L., Ragazzi E., Dessole F., Armanini D., Donà G., Bordin L., Ambrosini G. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Feb 20:1–4. DOI: 10.1080/09513590.2018.1442427
- Becatti M., Fucci R., Mannucci A., Barygina V., Mugnaini M., Crisculi L., Giachini C., Bertocci F., Picone R., Emmi G., Evangelisti P., Rizzello F., Cozzi C., Taddei N., Fiorillo C., Coccia M.E. A Biochemical Approach to Detect Oxidative Stress in Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Procedures. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 16;19(2). DOI: 10.3390/ijms19020592
- Lin Z., Liu Y., Lin L., Zhu B. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(31):e4268. DOI: 10.1097/MD.00000000000004268
- Sriprasert I., Warren D.W., Mircheff A.K., Stanczyk F.Z. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder. *Menopause*. 2016 Mar;23(3):343–51. DOI: 10.1097/GME.0000000000000530
- Sullivan D.A., Rocha E.M., Aragona P., Clayton J.A., Ding J., Golebiowski B., Hampel U., McDermott A.M., Schaumberg D.A., Srinivasan S., Versura P., Willcox M.D.P. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):284–333. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.04.001
- Alshamrani A.A., Almousa A.S., Almulhim A.A., Alalafeq A.A., Alosaimi M.B., Alqahtani A.M., Almulhem A.M., Alshamrani M.A., Alhallafi A.H., Alqahtani I.Z., Alshehri A.A. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Symptoms in a Saudi Arabian Population. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2017 Apr-Jun;24(2):67–73. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_281_16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Трубилин Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Полунина Елизавета Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0002-8551-0661

ФГБНУ НИИ глазных болезней

Анджелова Диана Владимировна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова

Евстигнеева Юлия Владимировна

врач-офтальмолог
Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова

Чиненова Ксения Владимировна

врач-офтальмолог
Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Institute of the Professional Development

Trubilin Vladimir N.

MD, professor, head of the of ophthalmology department
15, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

Institute of the Professional Development

Polunina Elizabet G.

MD, professor
15, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia
Orchid ID: 0000-0002-8551-0661

Research Institute of Eye Diseases

Andzhelova Diana V.

MD, senior research officer
11a, b, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia

Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov

Evstigneeva Yuliya.V.

ophthalmologist
48, Rublevskoe shosse, Moscow, 121609, Russia

Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov

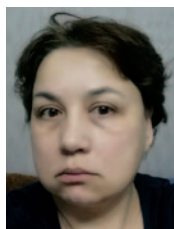
Chinenova Kseniya.V.

ophthalmologist
48, Rublevskoe shosse, Moscow, 121609, Russia

Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных



Е.И. Сидоренко



Г.В. Николаева



Е.Е. Сидоренко

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):160–166

Цель: изучить особенности патогенеза ретинопатии недоношенных. **Пациенты и методы.** Обследовано 642 недоношенных ребенка, рожденных до 30-й недели гестации с массой до 1500 граммов. Исследование включало: непрямую офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию, калиброметрию сосудов сетчатки, доплерографию, анализ парциальных давлений кислорода и углекислого газа в капиллярной крови. **Результаты. Первая фаза** ретинопатии недоношенных (РН) обусловлена незрелостью механизмов ауторегуляции кровотока и неадекватной реакцией незрелых сосудов сетчатки на кислород. Установлено, что чем меньше гестационный возраст ребенка, тем менее совершенны механизмы ауторегуляции гемодинамики. Извращенная реакция ауторегуляции приводит к выраженному артериоспазму, увеличивая зону гипоксии и запуская патологический ангиогенез. У морфологически незрелых детей чаще выявляется артериоспазм сетчатки, а степень сужения сосудов выражена больше. У родившихся со сроком гестации 25–27 недель артериоспазм присутствует в 82 %, со сроком 28–29 недель — в 67 %, 30–32 недели — в 54 %. У детей с РН в доклиническом периоде заболевания ангиоспазм сетчатки имеет место при значениях pO_2 в капиллярной крови менее 40 мм рт. ст. и при превышающих верхнюю границу нормы значениях pCO_2 (норма pO_2 40–60 мм Hg, pCO_2 — 35–45 мм Hg), ауторегуляция кровотока — незрелая и неадекватная. В группе без развития РН до 30-й недели постконцептуального гестационного возраста (ПНВ) выявлена спастическая реакция артерий сетчатки на фоне субнормальных значений pO_2 в капиллярной крови, биохимическая ауторегуляция кровотока является еще незрелой. С 30-й недели ПНВ артериоспазм сетчатки формируется при значениях pO_2 45 мм Hg и выше ($p < 0,05$). Нормальный калибр артерий сетчатки у детей без развития РН выявляется на фоне средних значений pO_2 ниже 45 мм Hg и значений pCO_2 не ниже 42 мм Hg до 30-й недели ПНВ, выше 45 мм рт. ст. — с 30-й недели ПНВ. Таким образом, у детей без РН с 30-й недели гестационного возраста функционирует биохимическая ауторегуляция кровотока. Для развития РН важна степень выраженности ангиоспазма. Установлен доплерографический критический показатель нарушения кровотока в глазной и передней мозговой артериях. Индекс резистентности (IR), превышающий 0,8, является предвестником развития РН и патологического ангиогенеза. В группе детей с РН IR в передней мозговой артерии в среднем составил $0,84 \pm 0,02$; IR в глазной артерии — $0,83 \pm 0,03$. Чем выше был индекс (до 0,9–1), тем с большей активностью протекал патологический процесс в глазу.

Ключевые слова: циркуляторная гипоксия, недоношенные дети, ауторегуляция кровотока, доплерография, индекс резистентности, ретинопатия недоношенных

Для цитирования: Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е. Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2018;15(2):160–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-160-166>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

**Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева, Е.Е. Сидоренко**Контактная информация: Сидоренко Евгений Иванович sidorenkoei@mail.ru**Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных**

Role of Circulatory Hypoxia in the Development of Retinopathy of Prematurity

E.I. Sidorenko, G.V. Nikolaeva, E.E. Sidorenko

Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):160–166

Purpose: to study the pathogenesis of retinopathy of prematurity. **Patients and methods.** 642 preterm infants born before 30 weeks gestation with the weight less 1500 grams were examined. The study included: indirect ophthalmoscopy; digital retinoscopy; calibrometry of retinal vessels; dopplerography; analysis of partial pressure of oxygen and carbon dioxide in the capillary blood. **Results.** The first phase of retinopathy of prematurity (ROP) occurred due to the immaturity of the mechanisms of autoregulation of the blood flow and the inadequate reaction of immature retinal vessels to oxygen. It was established: the less gestational age of a child, so there are less mechanisms of autoregulation of hemodynamics. The perverse reaction of autoregulation leads to pronounced arteriospasm, increasing the zone of hypoxia, and triggering pathological angiogenesis. In morphologically immature children, arteriospasm of retina vessels is more often detected, and narrowing degree of vessels is higher. Arteriospasm is defined in 82 % of children born at the age of gestation from 25 to 27 weeks, in 67 % — at a period from 28 to 29 weeks, in 54 % — from 30 to 32 weeks. In children with ROP in the preclinical period of the disease, retinal angiospasm is noted at values of pO_2 in capillary blood less than 40 mm Hg or exceeding the upper limit of the norm values of pCO_2 (the norm values of pO_2 are 40–60 mmHg, pCO_2 are 35–45 mm Hg). Autoregulation of blood flow is immature and inadequate. In the group before 30 weeks of post-conceptual gestational age without development of ROP, a spastic reaction of retinal arteries was revealed at the background of subnormal pO_2 values in capillary blood. Biochemical autoregulation of blood flow is still immature. But from the 30 week of post-conceptual gestational age arteriospasm of retina is formed at values of pO_2 of 45 mm Hg or higher ($p < 0.05$). The normal caliber of retinal arteries in children without development of ROP is revealed at the background of mean values of pO_2 below 45 mm Hg and values of pCO_2 below 42 mm Hg before 30 weeks of post-conceptual gestational age, and above 45 mm Hg from the 30th week of post-conceptual gestational age. In children without ROP from 30 weeks of gestational age biochemical autoregulation of blood flow functions. It is important the degree of an angiospasm for the development of ROP. Dopplerographic critical index of blood flow disturbance in the ophthalmic and anterior cerebral arteries has been established — the index of resistance (IR) exceeding 0.8. It is a precursor of the development of ROP and pathological angiogenesis. In the group of children with ROP, the IR of the anterior cerebral artery is 0.84 ± 0.02 (in av.). The IR of the ocular artery was 0.83 ± 0.03 . In higher index (up to 0.9–1), the process in the eye was more active.

Keywords: circulatory hypoxia, premature infants, blood flow autoregulation, dopplerography, resistance index, retinopathy of prematurity

For citation: Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.E. Role of Circulatory Hypoxia in the Development of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):160–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-160-166>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Недоношенный ребенок рождается не готовым к жизни в атмосфере, и окружающая среда является для него агрессивной, он попадает в условия относительной гипероксии, степень которой усугубляет дополнительная оксигенация.

Кислород крайне необходим для жизни, но критическое повышение или понижение его уровня в крови и тканях может быть причиной развития патологии и даже гибели организма. Баланс комплекса реакций, направленных против гипероксии и гипоксии, обеспечивая гомеостаз организма.

Гипероксия — избыточное поступление кислорода — нарушает работу ферментных системы организма, повреждает биологические мембраны за счет образования перекисей липидов и свободных радикалов, а также за счет подавления окислительного фосфорилирования. Гипероксия снижает возбудимость хеморецепторов сосудов, передачу сигнала от них в вегетативные центры ствола головного мозга. В результате замедляется дыхание и сердечный ритм, уменьшается объем легочной вентиляции, систолический и минутный объем сердца,

кровь депонируется в паренхиматозных органах, а объем циркулирующей крови уменьшается. Часть альвеол в легких спадает, и кровь, проходящая через них, имеет величину парциального давления кислорода (pO_2) равную величине венозной крови. При нарастании поступления кислорода включается следующий механизм: до 30–40 % венозной крови по шунтам, которыми богаты легкие, поступает непосредственно в артериальную систему, что может компенсировать избыточное поступление кислорода к тканям. Если эти механизмы недостаточны, подключаются процессы сосудистой ауторегуляции: при гипероксии уменьшается просвет сосудов, исчезает ряд капилляров, что сокращает приток крови к тканям и поступление кислорода к ним, а это снижает кислородную «атаку» при сохранении постоянного парциального напряжения кислорода в тканях, то есть срабатывают механизмы, обеспечивающие гомеостаз [1].

Наиболее изученными являются механизмы биомеханической и биомеханической ауторегуляции кровотока глаза, которые в нашей стране изучали А.Я. Бунин (1971), Е.И. Сидоренко (1977), И.М. Корниловский (1982) [1–3].

E.I. Sidorenko, G.V. Nikolaeva, E.E. Sidorenko

Contact information: Sidorenko Evgenii I. sidorenkoei@mail.ru

Role of Circulatory Hypoxia in Development of Retinopathy of Prematurity

Е.И. Сидоренко показал в своих экспериментально-клинических исследованиях, что сосуды глаза обладают ауторегуляцией, подобной сосудам мозга [1, 4–8]. Биохимическая ауторегуляция обеспечивается двумя драйвами: кислородным — гипероксическим и гиперкапническим, управляемым двуокисью углерода (CO_2). Гипероксический драйв, охраняя ткани от избыточного поступления кислорода, сужает артериолы, ограничивая приток крови и регулируя постоянный уровень кислорода в тканях, а гиперкапнический драйв расширяет артериолы и облегчает поступление крови к тканям, способствуя вымыванию CO_2 из тканей, повышению диссоциации оксигемоглобина и усвоению кислорода тканями [1, 4–8]. Распространение O_2 путем диффузии невелико, поэтому важным является процесс кровообращения.

Dollery C.T. и соавт. отмечают, что вдыхание чистого кислорода сокращает сосуды сетчатки и уменьшает объем циркулирующей крови в два раза [9]. Werkmeister R.M., Shahidi A.M., Pechauer A.D., Rose K., используя современные методики исследования, подтвердили эффект вазоконстрикции ретинальных сосудов при вдыхании 100 % кислорода в течение 5–10 минут [10–13].

При вдыхании чистого кислорода в большом количестве выводится CO_2 , развивается гипокапния, которая резко ухудшает диссоциацию оксигемоглобина и переход O_2 из крови в ткани. Для механизмов ауторегуляции кровотока характерна различная индивидуальная чувствительность к O_2 и CO_2 [1].

Гипероксия нередко приводит к резкому ухудшению гемодинамики за счет выраженного ангиоспазма, а также к снижению кислородного снабжения тканей вплоть до гипоксии. На основании наших исследований мы считаем, что стержнем патогенеза ретинопатии недоношенных является циркуляторная гипоксия [8, 14–16].

Различают два типа гипоксии.

1. Гипоксия вследствие понижения парциального давления во вдыхаемом воздухе.

2. Гипоксия при патологических процессах в организме:

- дыхательная (легочная): из-за нарушения проходимости дыхательных путей (бронхоспазм), уменьшения дыхательной поверхности (отек), затруднения расправления легких (пневмоторакс, экссудат), нарушения вентилиционно-перфузионного отношения вследствие изменения легочного кровотока и альвеолярной вентилиции, избыточного шунтирования венозной крови, нарушения возбудимости дыхательного центра, нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;

- сердечно-сосудистая (циркуляторная);

- гемическая, то есть возникающая при уменьшении кислородной емкости вследствие кровопотери, анемии, гидремии и нарушений в связывании гемоглобином кислорода. При ацидозе сродство гемоглобина к кислороду снижается;

- тканевая, возникающая в результате угнетения биологического окисления различными ингибиторами

и ферментами при гипофункции гипофиза, щитовидной и половых желез;

- смешанная, возникающая при комбинации нескольких форм гипоксии (шок, кровопотеря) [1].

Постоянно колеблющиеся потребности в кислороде при гипоксии компенсируются путем увеличения минутного объема кровотока (учащение сердцебиения), ускорения кровотока, снижения периферического сопротивления сосудов, углубления и учащения дыхания, выхода эритроцитов из депо крови, усиления гемопоэза.

В последние годы большой интерес исследователей привлекает роль факторов ангиогенеза в устранении циркуляторной гипоксии. Например, после инсульта, инфаркта мощное развитие новых сосудов в поврежденной ткани способствует улучшению гемодинамики. Вопросы гипероксии, гипоксии при РН посвящено данное исследование.

Цель исследования состояла в изучении вопросов патогенеза ретинопатии недоношенных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 642 недоношенных ребенка в период 2005–2016 годов на базе Перинатального центра ГУЗ ГКБ № 24 г. Москвы. Гестационный возраст на момент рождения составлял до 30 недель, масса — до 1500 граммов (ОНМТ — очень низкая масса тела). Офтальмологический мониторинг проводили с 28–30-й недели постконцептуального гестационного возраста (ПКВ). Исследование включало непрямую офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию с помощью широкопольной ретинальной педиатрической камеры, калибromетрию сосудов сетчатки. С 28-й по 35-ю неделю ПКВ проведен анализ зависимости состояния артерий сетчатки от уровня парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) капиллярной крови по данным исследования с использованием газоанализатора Radiometer ABL800 FLEX. Референтными значениями считали уровень pO_2 40–60 мм Hg, pCO_2 — 35–45 мм Hg [17].

В исследовании учитывали данные доплерографического исследования кровотока в сосудах ЦНС. Проведено доплерографическое исследование кровотока в глазной артерии у 28 детей (56 глаз).

Выделено три группы детей: с ангиоспазмом и развитием РН (313 детей); с ангиоспазмом сетчатки, но без РН (213 детей); с нормальным калибром артерий сетчатки и без РН (116 детей).

Статистическая обработка материала проведена с использованием ППП Statistica 6.0. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было отмечено, что чем меньше степень зрелости ребенка, тем чаще выявляется ангиоспазм сетчатки, степень сужения сосудов выражена больше. У родившихся со сроком гестации 25–27 недель ангиоспазм был вы-

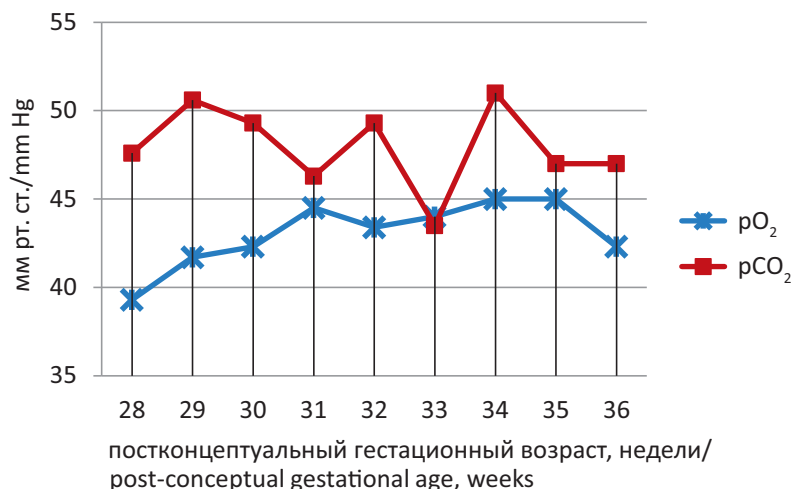


Рис. Средние значения pO_2 и pCO_2 в группе с ангиоспазмом и развитием РН

Fig. Mean values of pO_2 and pCO_2 in the group with angiospasm and development of RP

явлен в 82 %, на сроке 28–29 недель — в 67 %, на сроке 30–32 недели — в 54 % случаев.

У недоношенных детей с развитием РН в период с 28–29-й по 35-ю неделю ПКВ спазм артерий сетчатки отмечен в 88 % случаев (276 детей). Ауторегуляция сосудов была незрелой и неадекватной, с извращенной реакцией на кислород. Ангиоспазм сетчатки отмечался даже при значениях pO_2 менее 40 мм Hg и при превышающих верхнюю границу нормы значениях pCO_2 (норма pO_2 — 40–60 мм Hg, pCO_2 — 35–45 мм Hg, что отражает разлад в работе обоих драйвов, неадекватную защиту тканей от кислорода и усугубление циркуляторной гипоксии (см. рис.).

У детей с выявленным артериоспазмом сетчатки, но без развития РН (2-я группа) на ранних сроках ПКВ (до 30-й недели) спастическая реакция артерий была отмечена на фоне уровня pO_2 в крови, соответствующем нижней границе нормы. Начиная с 30-й недели ПКВ артериоспазм сетчатки формировался при значениях pO_2 45 мм Hg и выше ($p < 0,05$). Значения pCO_2 не превышали верхней границы нормы (45 мм Hg). По мере увеличения ПКВ показатели pCO_2 изменялись незначительно ($p > 0,05$). Можно сделать вывод, что с 30-й недели ПКВ на развитие спазма артерий сетчатки у детей без РН влияет повышение парциального давления кислорода (выше 45 мм Hg), что обусловлено улучшением функции формирующегося гипероксического механизма ауторегуляции кровотока.

В 3-й группе было 116 детей (22,9 %) с нормальным соотношением сосудов сетчатки и без развития РН. Ауторегуляция здесь была устойчивая, адекватная, обеспечивающая сохранение гомеостаза при колебаниях pO_2 и pCO_2 . Средние значения pCO_2 составили $42,7 \pm 4,5$ мм Hg, pO_2 — $42,5 \pm 3,5$ мм Hg. Нормальный калибр артерий сетчатки у детей без развития РН формируется на фоне средних значений pO_2 ниже 45 мм Hg и pCO_2 не ниже 42 мм Hg до 30-й недели ПКВ, и pCO_2

выше 45 мм рт. ст. с 30-й недели ПКВ. Даже при более высоком уровне кислорода мы не отмечали ангиоспазма в связи с выраженной работой гиперкапнического драйва. Таким образом, очень важно содержание в крови не только pO_2 , но и pCO_2 .

Результаты проведенного анализа офтальмоскопической картины (на 32–34-й неделе ПКВ) у детей, рожденных на разных сроках гестации, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Состояние артерий сетчатки у недоношенных детей

Table 1. The state of retinal arteries in premature infants

Гестационный возраст при рождении, неделя Gestational age at birth, weeks	Гестационный возраст на момент осмотра, неделя Gestational age at the moment inspection, weeks $M \pm m$	Артериоспазм сетчатки, % Arteriospasm of retina, %	Соотношение калибра артерий к диаметру ДЗН Ratio caliber arteries to diameter optic nerve head $M \pm m$	p
24–26	$33,5 \pm 0,8$	100	$0,027 \pm 0,005$	$p_{13} < 0,05$
27–28	$32,5 \pm 0,9$	68	$0,038 \pm 0,01$	
29–30	$33,3 \pm 1,2$	40	$0,046 \pm 0,007$	

Из таблицы видно, что ангиоспазм чаще выявлялся и был более выражен у детей с меньшим гестационным возрастом при рождении. Чем меньше был срок гестации детей при рождении, тем ниже были значения отношения калибра артерий к диаметру ДЗН и, соответственно, меньше калибр артерий на момент офтальмологического обследования. Это подтверждает зависимость состояния механизмов ауторегуляции кровотока от степени зрелости ребенка.

Исследования показали, что важно не столько наличие ангиоспазма, сколько степень его выраженности. Спастический характер кровотока в артериях глаза у детей с развитием РН подтвержден данными доплерографического исследования кровотока.

Выявлено соответствие между показателями гемодинамики глазной артерии ($IR_{га}$) и доплерографическими показателями мозгового кровотока — индексом резистентности передней мозговой артерии ($IR_{пма}$) (табл. 2).

Высокая резистентность (спазм) сосудов мозга и глазной артерии коррелирует со снижением скорости кровотока (нормальные значения $IR_{пма}$ лежат в пределах 0,68–0,72) [18]. При нормальном соотношении сосудов сетчатки $IR_{пма}$ в среднем составил $0,67 \pm 0,02$, при артериоспазме — $0,77 \pm 0,02$.

Выявлено преобладание высокого индекса резистентности кровотока у наиболее недоношенных детей с низкой массой тела. При гестационном возрасте 25–26 недель $IR_{пма}$ в среднем составил $0,8 \pm 0,02$, 28 недель — $0,78 \pm 0,03$, 30–31 неделя — $0,74 \pm 0,02$, 32 недели — $0,69 \pm 0,04$. Отмечено, что накануне развития и на фоне активного течения РН индексы резистентности глазной артерии, а также средней и передней мозговых артерий достигали критических значений — были выше 0,8 ($IR_{пма}$ в среднем составил $0,84 \pm 0,02$; $IR_{га}$ — $0,83 \pm 0,03$). Причем чем индекс был выше (до 0,9–1), с тем большей активностью протекал процесс в сетчатке. При затянувшихся нарушениях гемодинамики возрастает угроза развития ретинопатии недоношенных.

Таблица 2. Сравнительная характеристика кровотока в глазной ($IR_{га}$) и передней мозговой артерии ($IR_{пма}$) у недоношенных детей с РН и без РН

Table 2. Comparative characteristics of blood flow in the ophthalmic and anterior cerebral arteries in premature infants with retinopathy of prematurity and without retinopathy of prematurity

Параметры Options	РН Retinopathy of prematurity	Без РН No retinopathy of prematurity	p
$IR_{га}$ $IR_{a. ophthalmic}$	$0,83 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,02$	<0,05
$IR_{пма}$ $IR_{a. cerebri anterior}$	$0,84 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,03$	<0,05

Таким образом, индекс резистентности сосудов мозга и глазной артерии 0,8 и выше по данным доплерографии является критическим показателем угрозы РН у недоношенного ребенка (патент RU 2441593, 10.02.2012). Полученные результаты исследования открывают новые возможности в диагностике и отборе недоношенных детей с риском РН. При отсутствии возможности контроля состояния глазного дна показатели индекса резистентности сосудов мозга или глазной артерии позволяют уже на ранних сроках определить угрозу развития РН.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе этих обсуждений лежит наша концепция. Ретинопатия недоношенных является сосудисто-пролиферативным процессом. Процесс нормального развития сосудов сетчатки включает две фазы: васкулогенез и ангиогенез [19–21]. Патология ангиогенеза часто становится

причиной развития РН, потери зрения у недоношенных детей.

Васкулогенез осуществляется внутриутробно с 16-й примерно до 22-й недели гестации и характеризуется формированием сосудов из эндотелиальных клеток-предшественников в пределах центральной сетчатки. В процессе васкулогенеза образуются четыре сосудистые аркады сетчатки [19, 20].

Васкулогенез является «кислороднезависимым» процессом, и тканевая гипоксия, стимулирующая выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), не играет ключевой роли для данной стадии развития ретинальных сосудов в отличие от ангиогенеза [19–21].

Ангиогенез лежит в основе повышения сосудистой плотности и периферической васкуляризации поверхностных слоев сетчатки, а также формирования наружного сплетения и радиальных перипапиллярных капилляров. В процессе ангиогенеза происходит развитие кровеносных сосудов из уже существующих [19–21].

Процесс патологического развития сосудов сетчатки при РН условно принято разделять на две фазы: фазу задержки роста сосудов сетчатки и гипоксию и фазу вазопротиферации.

Основой патогенеза 1-й фазы РН является циркуляторная гипоксия высоких степеней, вызывающая нарушение гемодинамики за счет выраженного ангиоспазма, достигающего вплоть до ишемического инсульта [8, 14–16]. После рождения недоношенный ребенок попадает в условия относительной гипероксии по сравнению с внутриутробной средой. Степень гипероксии возрастает в результате кислородотерапии, применяющейся при выживании недоношенных детей.

При неадекватном воздействии кислорода на сетчатку у недоношенных детей стекловидное тело выступает в качестве депо кислорода и агрессивной среды в связи с накоплением в нем кислорода, продолжающего изнутри «атаковать» сетчатку кислородом продолжительностью до 6 часов после прекращения ингаляций [22, 23].

Повышение метаболических потребностей развивающейся сетчатки и нарастающие циркуляторные расстройства, а также гипоксия смешанного типа стимулируют выработку ангиогенных факторов, что приводит к возникновению патологического роста сосудов. Наступает следующая — вазопротиферативная фаза, результатом которой часто является неконтролируемая неоваскуляризация.

В этот период важную роль в развитии патологической вазопротиферации играют фактор, индуцированный гипоксией (HIF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1). Факторы HIF-1 α , 1 β постоянно синтезируются организмом, но они неустойчивы к кислороду и быстро разрушаются. При гипоксии эти факторы сохраняются, накапливаются, нарастают и начинают стимулировать выработку VEGF [19, 20, 24].

Изучению роли VEGF посвящено большое количество работ в кардиологии, терапии, гинекологии, нефрологии, при диабете, атеросклерозе, инфаркте. Открыт широкий спектр процессов, в которых участвует VEGF, подчас с противоположным эффектом.

Доказана важная роль факторов роста в развитии как нормального, так и патологического (в случае их дисбаланса) ангиогенеза. Имеется положительный опыт применения анти-VEGF препаратов при различных внутриглазных неоваскулярных процессах у взрослых и детей [24, 25].

Новые сосуды вследствие несовершенства их закладки и развития не способны обеспечивать сетчатку необходимым количеством кислорода, питательных веществ и часто являются причиной транссудативных выпотов и геморрагий, приводя к дегенеративным изменениям фоторецепторов и ганглиозных клеток сетчатки, развитию пролиферации.

Далее может происходить спонтанный регресс — запускание новообразованных сосудов, что способствует благоприятному исходу активной фазы заболевания.

В случае прогрессирования РН наблюдается прорастание новообразованных сосудов в стекловидное тело (интравитреальная неоваскуляризация), что при отсутствии адекватного и своевременного лечения либо при агрессивном течении РН является причиной развития отслойки сетчатки и необратимого снижения зрительных функций вплоть до слепоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вскрыта сущность фактора риска — «гестационный возраст». Ауторегуляция сосудов у доношенного ребенка обеспечивает гомеостаз с адекватной реакцией на кислород. Незрелость организма недоношенного ребенка, незрелость механизмов ауторегуляции кровотока

приводит к неадекватной реакции сосудов на кислород, вызывая ангиоспазм и циркуляторную гипоксию, стимулирующую патологический ангиогенез. Установлено, что чем меньше гестационный возраст ребенка, тем менее совершенны эти драйвы.

Ангиоспазм сосудов сетчатки у недоношенных детей вызван неадекватным, незрелым процессом сосудистой ауторегуляции, что приводит к циркуляторной гипоксии. Такая неадекватная реакция на кислород может проявляться даже при его небольшой концентрации во вдыхаемой смеси. Учитывая неустойчивую работу легких, сердца, ферментных систем, неадекватная ауторегуляция усугубляет гипоксию тканей.

У недоношенных детей целесообразно контролировать не только парциальное напряжение кислорода, но и $p\text{CO}_2$ до 31-й недели посконцептуального возраста, стараясь сохранить уровень $p\text{O}_2$ не выше 44 мм Hg и $p\text{CO}_2$ не ниже 42 мм Hg.

Важным является не столько спазм сосудов, сколько его степень. Был установлен критический доплерографический показатель состояния ангиоспазма и гипоксии, при котором появляется угроза развития РН. При индексе резистентности сосудов мозга и глазной артерии 0,8 и выше возникает угроза развития РН.

Наиболее физиологическим методом профилактики и лечения РН являются анти-VEGF препараты.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Сидоренко Е.И. — научное руководство и консультирование, существенный вклад в замысел исследования, написание и подготовка статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Николаева Г.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, их анализ и интерпретация, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, подготовка статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования. Публикация выполняется в рамках диссертационной работы;

Сидоренко Е.Е. — сбор данных, подготовка статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко Е.И. Оксигенотерапия в офтальмологии. Москва. 1995. [Sidorenko E.I. Oxygen therapy in ophthalmology. Moscow. 1995. (In Russ).]
2. Бунин А.Я. Гемодинамика глаза и методы ее исследования. Москва: Медицина. 1971. [Bunin A.Ya. Ocular hemodynamics and methods of its research. Moscow: Medicine. 1971. (In Russ).]
3. Корниловский И.М. Роль нарушений ауторегуляции внутриглазного кровообращения в развитии дистрофических изменений в тканях глаза. *Офтальмологический журнал*. 1982;8:477–480. [Kornilovskiy I.M. The role of disorders of autoregulation of intraocular circulation in the development of dystrophic changes in the tissues of the eye. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)=Ovtal'mologitschekij zhurnal*; 1982;8:477–480. (In Russ).]
4. Сидоренко Е.И., Косточкина И.А., Зернова И.Н. Изменение гемодинамики глаза при ингаляции кислорода и карбогена в эксперименте. *Офтальмологический журнал*. 1978;1:62. [Sidorenko E.I., Kostotschkina I.A., Zernova I.P. Change in hemodynamics of the eye with inhalation of oxygen and carbogen in the experiment. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)=Ovtal'mologitschekij zhurnal*; 1978;1:62. (In Russ).]
5. Сидоренко Е.И., Зернова И.П., Косточкина И.А. Карбогенотерапия в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 1979;2:51. [Sidorenko E.I., Zernova I.P., Kostotschkina I.A. Carboxytherapy in ophthalmology. *Annals of ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 1979;2:51. (In Russ).]
6. Сидоренко Е.И., Паричалава М.А. Гипербарическая оксигенация в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 1979;4:42–44. [Sidorenko E.I., Parzchalawa M.A. Hyperbaric oxygenation in ophthalmology. *Annals of ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 1979;4:42–44. (In Russ).]
7. Сидоренко Е.И., Кенарская Е.Е. Карбогенотерапия при высокой миопии у детей. *Вестник офтальмологии*. 2004;120(3):16–18. [Sidorenko E.I., Kenarskaya E.E. Carboxytherapy in children with high myopia. *Annals of ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2004;120(3):16–18. (In Russ).]
8. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза как фактор риска развития РН. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;4:7–10. [Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V. Biochemical autoregulation of the eye vessels as a risk factor of retinopathy of prematurity. *Journal Russian pediatric Ophthalmology=Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2007;4:7–10. (In Russ).]
9. Dollery C.T., Buljutt C.J., Kohner E.M. Oxygen Supply to the Retinal Choroidal at Normal and Increased Arterial Oxygen Tensions. *Invest. Ophthalmol*. 1969;8(6):588–94.
10. Werkmeister R.M., Palkovits S., Told R., Gröschl M., Leitgeb R.A., Garhöfer G., Schmetterer L. Response of retinal blood flow to systemic hyperoxia as measured with dual-beam bidirectional Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2012;7(9):e45876. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.4611.x
11. Shahidi A.M., Patel S.R., Huang D., Tan O., Flanagan J.G., Hudson C. Assessment of total retinal blood flow using Doppler Fourier Domain Optical Coherence Tomography during systemic hypercapnia and hypocapnia. *Physiol Rep*. 2014 Jul 18;2(7). pii: e12046. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304814
12. Pechauer A.D., Tan O., Liu L., Jia Y., Hou V., Hills W., Huang D. Retinal Blood Flow Response to Hyperoxia Measured With En Face Doppler Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT141–5. DOI: 10.1167/iops.15-18917
13. Rose K., Kulasekara S.I., Hudson C. Intervisit Repeatability of Retinal Blood Oximetry and Total Retinal Blood Flow under Varying Systemic Blood Gas Oxygen Saturations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jan 1;57(1):188–97. DOI: 10.1167/iops.15-17908
14. Николаева Г.В. Формирование ауторегуляции кровотока сетчатки у недоношенных новорожденных. *Российская детская офтальмология*; 2013;1:13–16.

- [Nikolayeva G.V. Formation of auto-regulation of retinal blood flow in premature infants. Russian ophthalmology of children=Rossiiskaya detskaya oftalmologiya. 2013;1:13–16. (In Russ).]
15. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Бабак О.А. Изучение биохимической ауторегуляции кровотока в системе внутренней сонной артерии у недоношенных детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10–1):90–93. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Guseva M.R., Babak O.A. The study of biochemical autoregulation of blood flow in the vascular basin of the inner carotid artery in premature children. *Journal of Neurology and Psychiatry*. C.C. Korsakov=Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2014;114(10):90–93. (In Russ).]
 16. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Роль изменения кровотока в глазной артерии в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Российская детская офтальмология*. 2015;4:20–25. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. The role of blood flow changes in the ophthalmic artery in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian ophthalmology of children=Rossiiskaya detskaya oftalmologiya*. 2015;4:20–25. (In Russ).]
 17. Фомичев М.В. Респираторная поддержка в неонатологии. Екатеринбург: Уральское издательство; 2002. [Vomitschew M.W. Respiratory support in neonatology. Ekaterinburg: Ural'skoe izdatel'stvo; 2002. (In Russ).]
 18. Зубарева Е.А., Дворяковский И.В., Зубарев А.Р., Сырак А.Б. Доплерография перинатальных поражений головного мозга. Москва: Видар, 1999. [Zubareva E.A., Dvoryakovskii I.V., Zubarev A.R., Sugak A.B. Dopplerography of perinatal brain lesions. Moscow: Vidar, 1999. (In Russ).]
 19. Cavallaro G., Filippi L., Bagnoli P., La Marca G., Cristofori G., Raffaelli G., Padriani L., Araimo G., Fumagalli M., Groppo M., Dal Monte M., Osnaghi S., Fiorini P., Mosca F. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmologica*. 2014;92(1): 2–20. DOI: 10.1111/aos.12049
 20. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:200–10. DOI: 10.1016/j.optha.2014.07.050
 21. Hellström A., Smith L. E.H., Dammann O., Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6
 22. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Амханицкая Л.И., Соколова Н.А., Павлова Т.В., Кузнецова Ю.Д. Новые аспекты патогенеза ретинопатии недоношенных с позиции гомеостаза стекловидного тела. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(3):53–55. [Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V., Amkhanitskaya L.I., Sokolova N.A., Pavlova T.V., Kuznetsova Yu.D. New aspects of the pathogenesis of retinopathy of prematurity: involvement of vitreous body homeostasis. *Russian ophthalmological journal=Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2012;5(3):53–55. (In Russ).]
 23. Николаева Г.В., Амханицкая Л.И., Соколова Н.А. Изменение содержания кислорода в крови и стекловидном теле при проведении анестезиологического пособия у детей с ретинопатией недоношенных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;58;6:38–41. [Nikolaeva G.V., Amkhanitskaya L.I., Sokolova N.A. Vitreous body and blood oxygen changes during anesthesia in children with retinopathy of prematurity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics=Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2013;6;38–41. (In Russ).]
 24. Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е., Сидоренко Е.И. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2014;12(173):240–243. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.E., Sidorenko E.I. Use of inhibitor of a vascular endothelial factor of growth at an abnormal proliferative angioretinopathy at the premature child. *Annals of Orenburg State University=Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;12(173):240–243. (In Russ).]
 25. Сидоренко Е.Е., Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Притыко А.Г., Варанова З.М. Опыт применения блокатора ангиогенеза при задней агрессивной ретинопатии недоношенных с экссудативной отслойкой сетчатки. *Российская детская офтальмология*. 2017;2:16–19. [Sidorenko E.E., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Prityko A.G., Vaganova Z.M. Experience in application of a blocker of angiogenesis in aggressive posterior retinopathy of prematurity with exudative retinal Detachment. *Russian ophthalmology of children=Rossiiskaya detskaya oftalmologiya*. 2017;2:16–19. (In Russ).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сидоренко Евгений Иванович
доктор медицинских наук, чл.-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии педиатрического факультета
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0002-9648-5625

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Николаева Галина Викторовна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0003-1894-132X

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сидоренко Евгений Евгеньевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
ведущий научный сотрудник ГБУЗ НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы
ул. Авиаторов, 38, Москва, 119620, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0002-2177-5134

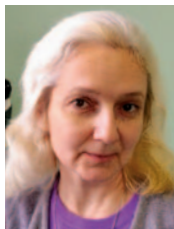
ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University
Sidorenko Evgenii I.
MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, head of the department of ophthalmology, pediatric faculty
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia
Orchid ID: 0000-0002-9648-5625

Pirogov Russian National Research Medical University
Nikolaeva Galina V.
PhD, associate professor of the department of ophthalmology of the pediatric faculty
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia
Orchid ID: 0000-0003-1894-132X

Pirogov Russian National Research Medical University
Sidorenko Evgenii E.
PhD, associate professor of the department of ophthalmology of the pediatric faculty
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia
leading researcher the V.F. Voino-Yasensky Center of specialized medical care for children of the health department of Moscow
Aviators str., 38, Moscow, 119620, Russia
Orchid ID: 0000-0002-2177-5134

Оценка цитотоксичности *in vitro* как критерий рационального выбора слезозаместительных препаратов

О.И. Александрова¹И.Н. Околов²Ю.И. Хорольская¹И.Е. Панова²М.И. Блинова¹¹ ФГБУН институт цитологии РАН

Тихорецкий пр., 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Я. Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):167–175

Цель: сравнительный анализ цитотоксического действия широкой линейки препаратов слезозаместительной терапии в отношении эпителиальных клеток роговицы в условиях *in vitro*. **Материалы и методы.** Объектом исследования явились 11 препаратов «искусственных слез» с различными системами консервантов и 9 бесконсервантных слезозаместителей. В качестве тест-систем были использованы клетки постоянной трансформированной клеточной линии эпителия роговицы (HCEC) человека. Цитотоксичность «искусственных слез» оценивали по жизнеспособности клеток, культивируемых в питательной среде, содержащей в своем составе исследуемые препараты. **Результаты.** Наиболее токсичными в отношении клеток эпителия роговицы из слезозаместителей, содержащих консерванты, оказались Лакрисифи, Слезин, Гипромелоза-П и Офтолин®. Близкими к ним по токсичности были Натионорм®, Артелак® Баланс и Оптикс®. Глазные капли Стиллавит, Систейн®Ультра и Блинк®контактс проявили умеренную токсичность. Визмед® Лайт из группы слезозаместителей с консервантами не оказывал цитотоксического действия на клетки в условиях *in vitro*, так же как и бесконсервантные слезозаместители Хилабан®, Теалоз®, Теалоз Дуо® и Эво Тиарс™. Цитотоксический эффект в отношении клеток эпителия роговицы выявлен у препаратов Хилозар-Комод® и Хило®Фреш, несмотря на отсутствие в их составе консерванта. **Заключение.** Проведенное исследование показало принципиальную возможность использования систем *in vitro* для сравнительной оценки цитотоксического действия препаратов в целях рационального выбора слезозаместителей.

Ключевые слова: клеточные культуры, цитотоксичность, «искусственная слеза», консерванты, буферы, роговица, эпителий глазной поверхности

Для цитирования: Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Оценка цитотоксичности *in vitro* как критерий рационального выбора слезозаместительных препаратов. Офтальмология. 2018;15(2):167–175. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-167-175

Работа выполнена в рамках проекта РНФ № 14-5000068.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Cytotoxicity Evaluation Using *in vitro* System as a Criteria of Rational Choice of Tear Substitutes

O.I. Aleksandrova¹, I.N. Okolov², Yu.I. Khorolskaya¹, I.E. Panova², M.I. Blinova¹¹ Institute of Cytology of the Russian Academy of Science
Tikhoretsky ave., 4, Saint Petersburg, 194064, Russia² Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Gasheka str., 21, Saint Petersburg, 192283, Russia

O.I. Aleksandrova, I.N. Okolov, Yu.I. Khorolskaya, I.E. Panova, M.I. Blinova

Contact information: Okolov Igor N. oko99@mail.ru

Cytotoxicity Evaluation Using *in vitro* System as a Criteria of Rational Choice of Tear Substitutes

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):167–175**

Purpose: to evaluate the cytotoxic effect of a wide range of lubricant eye drops on the epithelial cells of the cornea *in vitro*. **Materials and methods.** The objects of the study were 11 moisture eye drops with various preservatives and 9 moisture eye drops without preservatives. As a test-system permanent transformed cell lines of corneal epithelial (HCEC) were used. The cytotoxicity of the "artificial tears" was assessed by the viability of the cells, cultured in substratum containing the solutions of the evaluated eye drops. **Results.** The most toxic for corneal epithelial cells among the moisture eye drops with preservatives were Lacrisifi, Slezin, Hypromellose-P and Ophtholique®. Close to them in toxicity were Cationorm®, Artelac® Balance and Optiv®. Eye drops Styllavit, Systane® Ultra and Blink® contacts showed moderate toxicity. Vismed® Light from the group of eye lubricants with preservatives did not exert a cytotoxic effect on the cells *in vitro*, as well as the non-preserved eye lubricants Hyabak®, Thealoz®, Thealoz Duo® and EvoTears™. Cytotoxic effect on corneal epithelial cells was detected for Hylozar Comod® and Hylo® Fresh eye drops, despite the absence of preservatives in them. **Conclusion.** The study showed a principal possibility of using *in vitro* systems for comparative evaluation of the cytotoxic effects of various medicines with a purpose of a rational choice of moisture eye drop.

Keywords: cell cultures, cytotoxicity, artificial tears, preservatives, buffer, cornea, ocular surface epithelium

For citation: Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorolskaya Yu.I., Panova I.E., Blinova M.I. Cytotoxicity Evaluation Using *in vitro* System as a Criteria of Rational Choice of Tear Substitutes. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):167–175. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-167-175>

This work has been done within the framework of the project RSF № 14-5000068.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Слезозаместительные препараты широко используются в настоящее время в офтальмологии и являются первой линией в терапии многофакторных проявлений, возникающих в различных случаях раздражения глазной поверхности, в том числе при синдроме сухого глаза (ССГ). В состав «искусственных слез» в качестве активных компонентов входят следующие: натрия гиалуронат карбомер, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), кармеллоза натрия, трегалоза, а также комбинация поливинилового спирта, повидона и ГПМЦ совместно с декстраном. Помимо активного вещества, для поддержания стабильности капель и подавления роста микроорганизмов добавляют различные консерванты: бензалкония хлорид (БАК), цетримид, цеталкония хлорид, поликвад, полигексанид, а также оксид, пурит, окупур. Вещества, увеличивающие вязкость (продлонгаторы), снижают скорость выведения субстанции с глазной поверхности. К ним относятся: повидон, поливиниловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, желатин, декстран 70, карбоксиметилцеллюлоза. Следующим компонентом глазных капель являются антиоксиданты, они предотвращают распад активного вещества под воздействием кислорода воздуха. Среди антиоксидантов наиболее часто используют ЭДТА, бисульфит, тиосульфат, метабисульфит. Глазные капли могут содержать буферные вещества (системы), которые позволяют поддерживать pH препарата в пределах 6–8. Это необходимо для того, чтобы pH капель был приближен к нормальной кислотности слезы человека (7,14–7,82). При таком условии активные вещества способны легко проникать через роговицу в переднюю камеру глаза, не вызывая дискомфорта при закапывании. Примерами буферов являются цитратный, фосфатный, боратный и трис-буфер. Еще одним важным компонентом глазных капель являются осмотические агенты: пропиленгликоль, глицерин, декстро́за, декстран. Эти вещества обеспечивают изотоничность глазных капель по отношению к слезной плен-

ке и поддерживают осмотическое давление на уровне 305 мОсм/л. Изотоничные растворы лучше абсорбируются и хорошо переносятся пациентом.

Таким образом, помимо основного лекарственного вещества, глазные капли содержат ряд вспомогательных компонентов, некоторые из которых могут оказывать неблагоприятное воздействие на глазную поверхность. К таким веществам относятся консерванты, компоненты буферной системы и антиоксиданты.

Включение консервантов в состав глазных капель необходимо для поддержания стерильности и предотвращения бактериальной контаминации. Согласно международным стандартам, добавление консервантов является обязательным при производстве многодозовых лекарственных форм для местного применения. Концентрация консервантов в составе глазных капель является относительно низкой, однако кумулятивная доза за весь период использования, особенно при частом и длительном применении, может оказаться достаточно высокой. Это особенно важно помнить в контексте развития побочных эффектов, которые могут быть вызваны некоторыми вспомогательными ингредиентами, входящими в состав глазных капель, в том числе «искусственных слез» [1, 2]. Консерванты, входящие в состав глазных капель, можно разделить на три основных типа: детергенты, окислители и ионно-буферные системы. Консерванты детергентного типа обладают широким спектром антимикробного действия, что делает их достаточно токсичными для клеток роговицы и конъюнктивы [3]. Окислительные консерванты менее токсичны, чем детергенты, при этом они эффективны против бактерий даже при низких концентрациях, что позволяет минимизировать их неблагоприятное воздействие на эпителиальные клетки конъюнктивы и роговицы [4]. Ионно-буферный консервант, обладая антибактериальным и противогрибковым эффектом, по механизму действия похож на окислители [5]. Он менее цитотоксичен по отношению к клеткам глазной поверхности, чем традиционные кон-

серванты, но в состав слезозаместителей в настоящее время пока не включен [6].

В США было проведено множество сравнительных клинических испытаний по оценке эффективности слезозаместительных препаратов. В опубликованном отчете Dry Eye WorkShop было отмечено, что, несмотря на то что многие слезозаместители улучшают состояние глазной поверхности, достоверных доказательств того, что какой-либо из препаратов превосходит другой, установлено не было, но при этом было отмечено, что воспаление глазной поверхности может усугубляться при наличии консервантов в их составе [7].

В последнее время в исследованиях токсичности не только разрабатываемых, но и уже существующих лекарственных препаратов все чаще находят применение тест-системы *in vitro*, среди которых наиболее простыми и доступными являются модели с использованием монослойных клеточных культур [8–10]. Известно, что под воздействием различных биологически активных веществ, входящих в состав лекарственных препаратов, клетки могут претерпевать изменения, касающиеся морфологии, скорости клеточного роста, времени гибели, степени дезинтеграции, поэтому для каждой лекарственной формы, в том числе глазных капель, целесообразно выполнять тестирование их влияния на выживаемость клеток [11]. Для оценки безопасности офтальмологических препаратов наиболее информативными являются тест-системы на основе клеток тканевой глаза человека [12–17].

Цель данного исследования состояла в сравнительном анализе цитотоксического действия двадцати препаратов слезозаместительной терапии в отношении эпителиальных клеток роговицы человека в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые препараты. Объектом исследования явились 11 слезозаместителей с различными системами консервантов (табл. 1) и буферных систем (табл. 2): Систейн® Ультра Алкон Кузи С.А; Артелак® Баланс Бауш & Ломб; Оптив® Аллерган Инк; Катионорм® Сантэн; Визмед® Лайт ТРБ Чемедика АГ; Блинк® контактс АВОТТ; Стиллавит ООО «Компания Офтальм Ренессанс»; Офтолик® Сентисс Фарма Пвт. Лтд.; Лакрисифи® С.И.Ф.И. С.п. А; Гипромелоза-П Унимед Фарма с.р.о.; Слезин К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л. и 9 бесконсервантных слезозаместителей: Хилабак®, Теалоз®, Теалоз Дуо® — Лаборатория Теа; Хило-Комод®, Хилопарин-Комод®, Хило®Фреш, Хилозар-Комод®, Хиломакс-Комод®, Эво Тиарс™ — Урсфарм Арцнеймиттель ГмбХ.

Клеточные культуры. В качестве тест-системы были использованы клетки постоянной клеточной линии эпителия роговицы человека (НЕС). Данная тест-система обладает более высокой чувствительностью к действию слезозаместителей по сравнению с тест-системой на основе постоянной клеточной линии конъюнктивы человека (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) [16]. Клетки

линии НЕС были получены из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург).

Таблица 1. Основные группы консервантов, входящих в состав исследуемых слезозаместителей

Table 1. The main groups of preservatives included in moisture eye drops studied

Химический класс консерванта Chemical class of a preservative	Название консерванта, антиоксиданта Name of a preservative	Торговое название слезозаместителей Trade name of an eye lubricant
Детергенты/Detergents	БАК, ЭДТА/BAK, EDTA БАК, ЭДТА/BAK, EDTA БАК, ЭДТА/BAK, EDTA БАК, ЭДТА/BAK, EDTA	Слезин/Slezin Гипромелоза-П/Hypromellose-P Лакрисифи/Lacrisifi Офтолик®/Ophtholique®
	Полигексанид, ЭДТА Polyhexanide, EDTA	Визмед® Лайт / Vismed® Light
	Поликвад®/Polyquad®	Систейн® Ультра / Systane® Ultra
	Цеталкония хлорид/ Cetalkonium chloride	Катионорм®/Cationorm®
Окислители/Oxidant	Стабилизированный оксихлороксомплекс / Stabilized Oxychloro Complex	
	Пурит®/Purite®	Оптив®/Optive®
	ОкуПур®/OcuPure®	Блинк® контактс / Blink® contacts
	Стабилизированный хлоритный комплекс / Stabilized Chlorite Complex	
	Оксид®/Oxide®	Артелак® Баланс / Artelac® Balance
Прочие/Other	ЭДТА/EDTA	Стиллавит/Styllavit

Таблица 2. Буферные системы в исследуемых слезозаместительных препаратах

Table 2. Buffer systems included in moisture eye drops studied

Буферные системы Buffer system	Слезозаместитель Eye lubricant
Цитратный буфер Citrate buffer (C)	Хило-Комод®, Хилопарин-Комод®, Хиломакс-Комод®, Хилозар-Комод® Hylo Comod®, Hylo Parin®, Hylomax Comod®, Hylozar Comod®
Фосфатный буфер Phosphate buffer (P)	Лакрисифи Lacrisifi
Боратный буфер Borate buffer (B)	Систейн® Ультра, Блинк® контактс, Слезин, Хило®Фреш Systane® Ultra, Blink® contacts, Slezin, Hylo® Fresh
Трис-буфер Tris-buffer	Катионорм®, Хилабак®, Теалоз®, Теалоз Дуо® Cationorm®, Hyabak®, Thealoz®, Thealoz Duo®
Сочетание буферов Mix buffer	Оптив® (B+C), Визмед® Лайт (P+C), Стиллавит (B+P) Optive® (B+C), Vismed® Light (P+C), Styllavit (B+P)
Отсутствие буфера No buffer	Артелак® Баланс, Офтолик®, Эво Тиарс™ Artelac® Balance, Ophtholique®, EvoTears™

Дизайн и методы исследования. Влияние глазных капель различных препаратов искусственной слезы на жизнеспособность клеток эпителия роговицы человека изучали в условиях *in vitro* в процессе культивирования клеток в питательной среде Keratinocyte-SFM (Gibco, США), содержащей исследуемые препараты в концентрации 10 % от объема среды при 37 °C в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5 % CO₂. Контролем служили клетки, культивируемые в стандартных условиях без добавления препаратов. Выбор

концентрации слезозаместителей для эксперимента базировался на данных клинического использования исследуемых препаратов, а также собственных исследований по цитотоксичности различных препаратов «искусственной слезы» на клеточных культурах [16]. Жизнеспособность клеток оценивали по их морфологии и функциональной активности с использованием метода фазово-контрастной микроскопии (ФКМ), МТТ-теста и системы xCELLigence.

Морфологическое состояние клеток в процессе их культивирования с исследуемыми препаратами оценивали при помощи инвертированного микроскопа Nikon Eclipse TS100, оснащенного фотокамерой. Для оценки методом МТТ влияния слезозаместителей на метаболическую активность эпителиальных клеток роговицы человека клетки линии HCEC высевали в 96-луночные планшеты в 200 мкл питательной среды, содержащей исследуемые препараты, и культивировали в обычном режиме в течение двух суток. По истечении срока культивирования проводили анализ МТТ. Оптическую плотность растворов измеряли с помощью анализатора Fluorofot "Charity" (Россия) при длине волны 570 нм и референсной длине волны 630 нм. Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики при помощи программы Microsoft Excel 2007. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки влияния слезозаместителей на адгезию и пролиферативную активность клеток эпителия роговицы при помощи системы xCELLigence HCEC высевали по 1×10^4 клеток на лунку планшета E-plate в 100 мкл питательной среды, содержащей исследуемые препараты. Планшеты помещали в клеточный анализатор RTCA-DP (The Real-Time Cell Analyzer Dual Purpose) ACEA

Biosciences и проводили мониторинг динамики адгезии и пролиферации клеток в режиме реального времени в течение 24 часов. Анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения RTCA Software 1.2.1 (Roche). Изменение импеданса на микроэлектродах, обусловленного прикреплением и распластыванием клеток, выражали как Cell Index (клеточный индекс), величина которого автоматически вычисляется программой: $\text{Cell Index} = (R_n R_b)/t$, где R_b — исходное значение импеданса в лунке, содержащей только ростовую для клеток среду (отрицательный контроль), R_n — значение импеданса в любое время t в лунке, содержащей, помимо ростовой среды, тестируемые клетки (контроль). Клеточный индекс, таким образом, отражает изменения количества клеток, качества прикрепления клеток и морфологию клеток в лунке, которые могут меняться во времени. Данные представляли в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение, достоверность различий рассчитывали по U -критерию Манна — Уитни и считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

МТТ-тест. МТТ-тест, широко известный как скрининговый метод измерения выживаемости клеток и включенный в большинство протоколов методов молекулярной биологии и медицины [18], позволил выявить различия, касающиеся влияния исследуемых слезозаместителей на метаболическую активность клеток эпителия роговицы. Результаты МТТ-теста представлены в виде гистограммы, в которой жизнеспособность клеток, культивируемых в питательных средах с добавлением глазных капель, выражена в процентах по отношению к контролю (рис. 1).

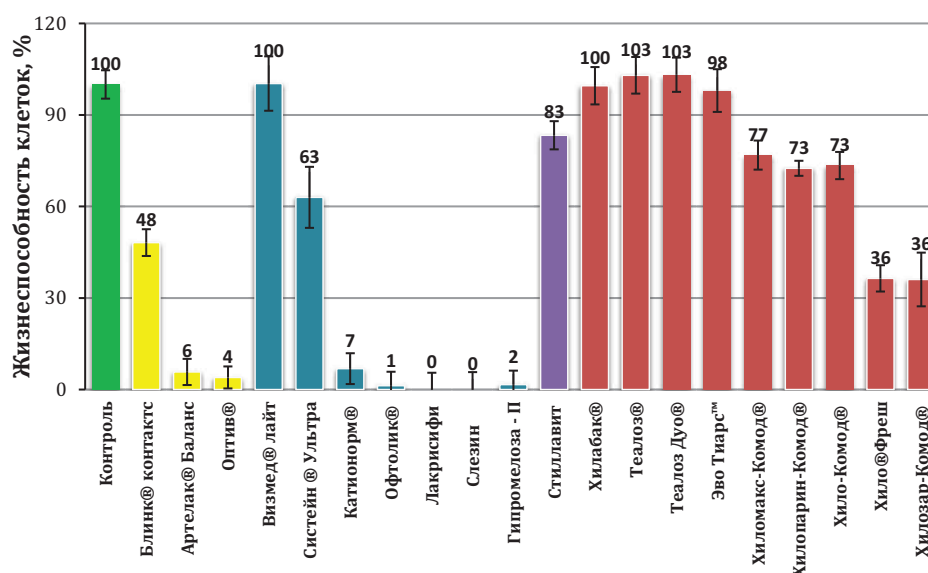


Рис. 1. Гистограммы оценки жизнеспособности HCEC на третьи сутки культивирования в среде с концентрацией исследуемых препаратов 10 % от объема питательной среды. Препараты добавлены в питательную среду в момент посева клеток

Fig. 1. Histograms of assessing the viability of HCEC at 3 days of cultivation in the medium with the concentration of the studied drugs 10 % by volume of the nutrient medium. Drugs added to the nutrient medium at the time of seeding cells

С помощью анализа МТТ было установлено, что наибольшей токсичностью в отношении клеток эпителия роговицы обладают слезозаместители, в состав которых входят консерванты из группы детергентов, особенно БАК, в различных концентрациях: Лакрисифи (0,1 мг/мл), Слезин (0,075 мг/мл), Офтолик® (0,1 мг/мл), Гипромелоза-П (0,1 мг/мл), а также Катионорм® (цеталкония хлорид). Жизнеспособность клеток в присутствии этих препаратов была близка к нулю. Исключение в этой группе составляли Визмед® Лайт (полигексанид), не проявляющий в исследованной концентрации токсического действия, и Систейн® Ультра (Поликвад®), обладающий умеренным токсическим действием. Это, вероятно, связано с тем, что в составе Визмед® Лайт в качестве консерванта присутствует полигексанид, который достаточно редко входит в состав слезозаместителей. Данный консервант имеет ограниченную противогрибковую активность и не оказывает раздражающего действия на клетки эпителия роговицы человека [19]. В глазных каплях Систейн® Ультра присутствует Поликвад® (хлорид полидрония), представляющий собой консервант детергентного типа, производный от БАК. Он уникален тем, что бактериальные клетки «притягивают» Поликвад®, в то время как эпителиальные клетки роговицы, как правило, «отталкивают» его. Несмотря на возникновение некоторых поверхностных эпителиальных повреждений, он лучше переносится, чем другие консервирующие агенты детергентного типа [20]. Крайне высокую токсичность в отношении клеток эпителия роговицы проявили также слезозаместители, в которых в качестве консервантов используют окислители: стабилизированный оксихлорокомплекс — Оптив® (Пурит®) и стабилизированный хлоритный комплекс — Артелак® Баланс (Оксид®). Наименее токсичным в этой группе оказался слезозаместитель Блинк® с консервантом ОкуПур®. Считается, что окислительные консерванты обладают «мягким» цитотоксическим эффектом, хорошей переносимостью и являются безопасными [21], тем не менее было установлено, что эта группа консервантов может вызывать поверхностный точечный кератит при длительном использовании [22]. В группу слезозаместителей, в которую вошел только один препарат Стиллавит, показавший умеренную токсичность по сравнению с «искусственными слезами» с консервантами детергентного и окислительного типа, включен антиоксидант ЭДТА (эдетат натрия). Это хелатирующий агент, который, не являясь истинным консервантом, может увеличивать антимикробную активность основного дезинфицирующего средства, понижая его концентрацию. Он хелатирует двухвалентные катионы кальция и магния, делая микроорганизмы более уязвимыми к консерванту. Поскольку ЭДТА хелатирует ионы кальция и магния, он также может обладать незначительным токсическим действием на клетки роговицы, которым эти ионы нужны для метаболизма. Хотя ЭДТА, как правило, не обладает выраженным токсическим действием, имеются сведения, что пациенты с тяжелой формой

ССГ часто жалуются на дискомфорт после применения препаратов, содержащих ЭДТА [23].

В рамках проведенного исследования были получены результаты, свидетельствующие о цитотоксическом действии слезозаместителей с различными химическими группами консервантов, на клетки эпителия роговицы. В научной литературе эта проблема в настоящее время освещается достаточно объективно и полно. Помимо активного вещества, консервантов и некоторых других вспомогательных агентов, слезозаместители содержат различные буферные системы (табл. 2), которые могут также оказывать неблагоприятное действие на эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы. Информация о сравнительной токсичности буферных систем, входящих в состав глазных капель, практически отсутствует. Тем не менее в отдельных сообщениях представлены данные о возникновении кератопатий и отложении гидроксипатита кальция в прозрачном слое роговицы после применения глазных капель, в составе которых присутствовал фосфатный буфер [24, 25]. Фосфатсодержащие слезозаместители широко используются в составе глазных лекарственных форм в странах ЕС, около трети всех забуференных препаратов содержат фосфаты в качестве буфера. Европейское агентство по лекарственным средствам для человека (СНМР) позиционирует преимущество в использовании фосфатсодержащих препаратов, мотивируя тем, что возникающие риски не превышают риск развития нежелательных реакций, возникающих в процессе их использования, так как доля осложнений составляет менее одного случая на 10 000 проданных флаконов слезозаместителей. Кальцификация является многофакторным осложнением, и может возникнуть без применения фосфатсодержащих препаратов. Предпочтение в выборе фосфатсодержащих слезозаместителей должно быть сопоставимо с низким риском развития кальцификации роговицы, особенно при серьезной патологии, принимая во внимание индивидуальные обстоятельства каждого случая. В настоящее время неясно, какая концентрация фосфата является критической для начала развития кальцификации роговицы. Относительно недавно предпочтение было отдано боратным буферам, которые, обладая антимикробной активностью, продемонстрировали хорошую биосовместимость с глазной поверхностью как *in vivo*, так и *in vitro* и считаются более безопасными [26, 27]. Трис-буферы также включены в состав некоторых лекарственных форм и были признаны эффективными и малотоксичными [28].

Как показали наши исследования, жизнеспособность клеток эпителия роговицы человека зависела в том числе и от состава буферной системы, используемой в слезозаместительных препаратах, не содержащих консервантов. Наиболее низкая метаболическая активность клеток при исследовании линейки бесконсервантных слезозаместителей наблюдалась в присутствии препарата Хило®Фреш, в состав которого входит боратный буфер, а также Хилозар-Комод® с цитратным

буфером совместно с декспантенолом. Выраженное цитотоксическое действие Хилозар-Комод® в отношении клеток эпителия роговицы может быть связано с чувствительностью данной тест-системы к сочетанию входящих в препарат компонентов. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Более высокий уровень метаболизма у клеток был выявлен в присутствии трех слезозаместителей без консерванта, с цитратным буфером (Хиломакс-Комод®, Хилопарин-Комод®, Хило-Комод®). Средний уровень жизнеспособности клеток здесь составил от 73 % до 77 %. Бесконсервантные слезозаместители Хилабак®, Теалоз®, Теалоз Дуо® с трис буфером и инновационный препарат Эво Тиарс™, не содержащий консервантов, буферов и эмульгаторов, как показали наши исследования, не проявили токсичности в отношении клеток эпителия роговицы (рис. 1).

На основании полученных с помощью МТТ-теста данных из широкой линейки слезозаместителей для анализа xCELLigence было выбрано восемь препаратов с разными типами консервантов: Артелак®Баланс и Блинк®контакс (окислители); Офтолик® и Систейн® Ультра (детергенты); Стиллавит (ЭДТА); Хило-Комод®, Теалоз Дуо® и Хилозар-Комод® (без консервантов). Данные препараты внутри своих групп проявили разную степень токсичности в отношении метаболической активности клеток эпителия роговицы. Технология xCELLigence Real-Time Cell Analyzer (RTCA) основана на использовании микроэлектронных клеточных сенсоров, интегрированных в дно лунок специальных культуральных планшетов (E-Plate). Сопротивление, измеренное между электродами в отдельной лунке, зависит от геометрии электрода, концентрации ионов в лунке и от

того, прикреплены ли к электродам клетки. В отсутствие клеток сопротивление электрода в основном определяется ионной средой как на границе раздела электрод/раствор, так и во всем объеме. Клетки, прикрепленные к поверхностям электродов, действуют как изоляторы и, таким образом, изменяют локальную ионную среду на границе раздела электрод/раствор, что приводит к увеличению сопротивления. Итак, чем больше клеток, которые распластаны на электродах, тем больше значение сопротивления электродов. Присутствие клеток на электродах в лунках планшета E-Plate влияет на локальное состояние ионного окружения, что приводит к изменению сопротивления на электродах. Величина Cell Index (клеточный индекс) является показателем электрического потенциала, который отражает статус клеток. Cell Index можно использовать для наблюдения в режиме реального времени за жизнеспособностью клеток: их морфологией, степенью адгезии, динамикой роста клеточных культур (пролиферацией) и другими важными параметрами [11]. Непрерывный мониторинг влияния ПСТ на клетки линии HCEC в режиме реального времени при помощи системы xCELLigence выявил, что исследуемые препараты в концентрации 10 % от объема питательной среды проявляют различную степень токсичности в отношении культивируемых клеток. В ходе мониторинга были получены графики зависимости клеточного индекса (Cell Index) от времени культивирования клеток, позволяющие судить о жизнеспособности клеток по степени их распластности и пролиферативной активности (рис. 2).

Как следует из графиков, из всех тестируемых при помощи системы xCELLigence препаратов самой высо-

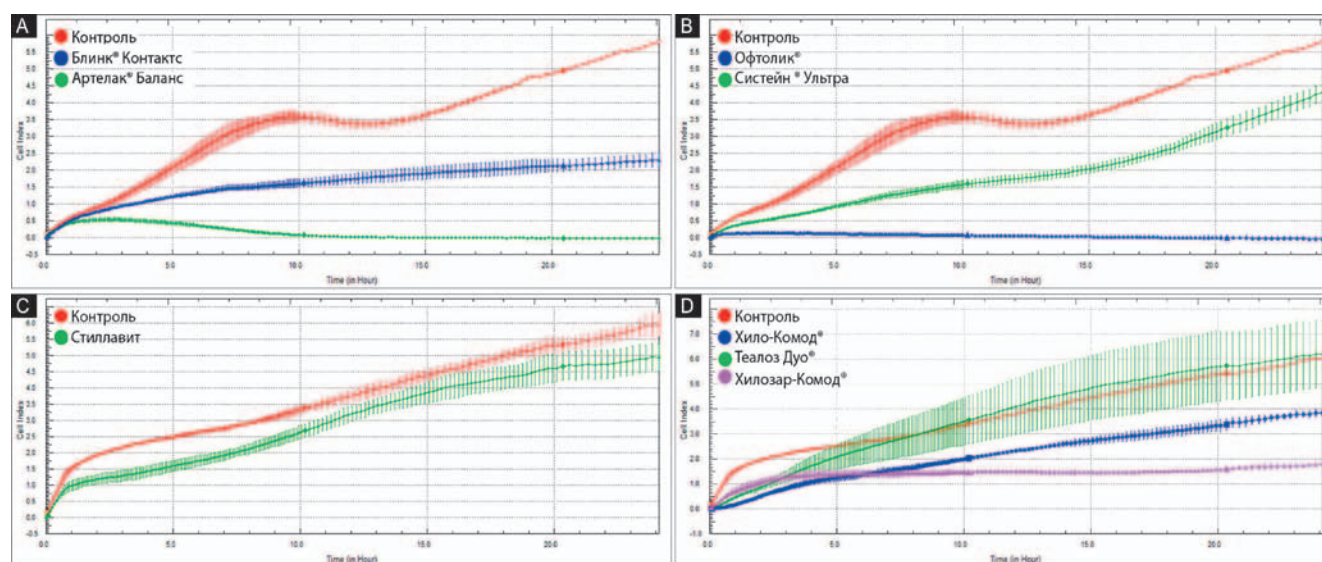


Рис. 2. Мониторинг влияния слезозаместителей с различными видами консервантов (А — окислители; В — детергенты; С — ЭДТА; D — бесконсервантные препараты) на жизнеспособность эпителиальных клеток роговицы в режиме реального времени (кривые пролиферации). Клеточный анализ xCELLigence

Fig. 2. Monitoring of the effect of tear-replacement agents with various types of preservatives (A — oxidizing agents, B — detergents, C — EDTA, D — non-conservative preparations) on the viability of epithelial cells of the cornea in real time (proliferation curves). Cell analysis xCELLigence

кой токсичностью по отношению к клеткам роговицы обладает слезозаместитель Офтолик® с БАК (рис. 2В). Клеточный индекс, равный нулю, на протяжении всего срока наблюдения свидетельствовал о том, что адгезии клеток так и не произошло. В присутствии препарата Артелак® Баланс (рис. 2А) с консервантом Оксид® адгезия происходила в течение одного часа, однако через пять часов клетки начинали открепляться от дна лунок, а через 10 часов жизнеспособных клеток уже не было выявлено. Анализ xCELLigence выявил неблагоприятное воздействие на клеточную культуру и бесконсервантного препарата Хилозар-Комод®, содержащего цитратный буфер с декспантенолом (рис. 2D). Он оказался наиболее токсичным препаратом из группы бесконсервантных слезозаместителей; его цитотоксический эффект был сопоставим с препаратом Блинк® контактс, содержащим консервант окислительного типа (рис. 2А). В присутствии этих препаратов клетки смогли только адгезировать и распластываться. В присутствии

препаратов Хило-Комод® (рис. 2D) и Систейн® Ультра (рис. 2В) эпителиальные клетки роговицы адгезировали, распластывались, однако динамика пролиферации была невысокой. Показатели пролиферации клеток в присутствии Стиллавит (рис. 2С) были чуть ниже, чем в контроле, а в присутствии Теалоз Дуо® (рис. 2D) — сопоставимы с контролем, что свидетельствует о том, что Стиллавит умеренно токсичен, а Теалоз Дуо® не проявляет токсичности при данной концентрации в отношении клеток эпителия роговицы.

Результаты прижизненного наблюдения за морфологическим состоянием клеток линии НСЕС в процессе их культивирования в средах, содержащих 10 % ПСТ с различными системами консервантов, приведены на рис. 3. На представленных фотографиях клетки роговицы человека в контроле хорошо распластаны, имеют типичную эпителиоподобную морфологию и на третьи сутки культивирования сформировали конфлюэнтный монослой (рис. 3Е).

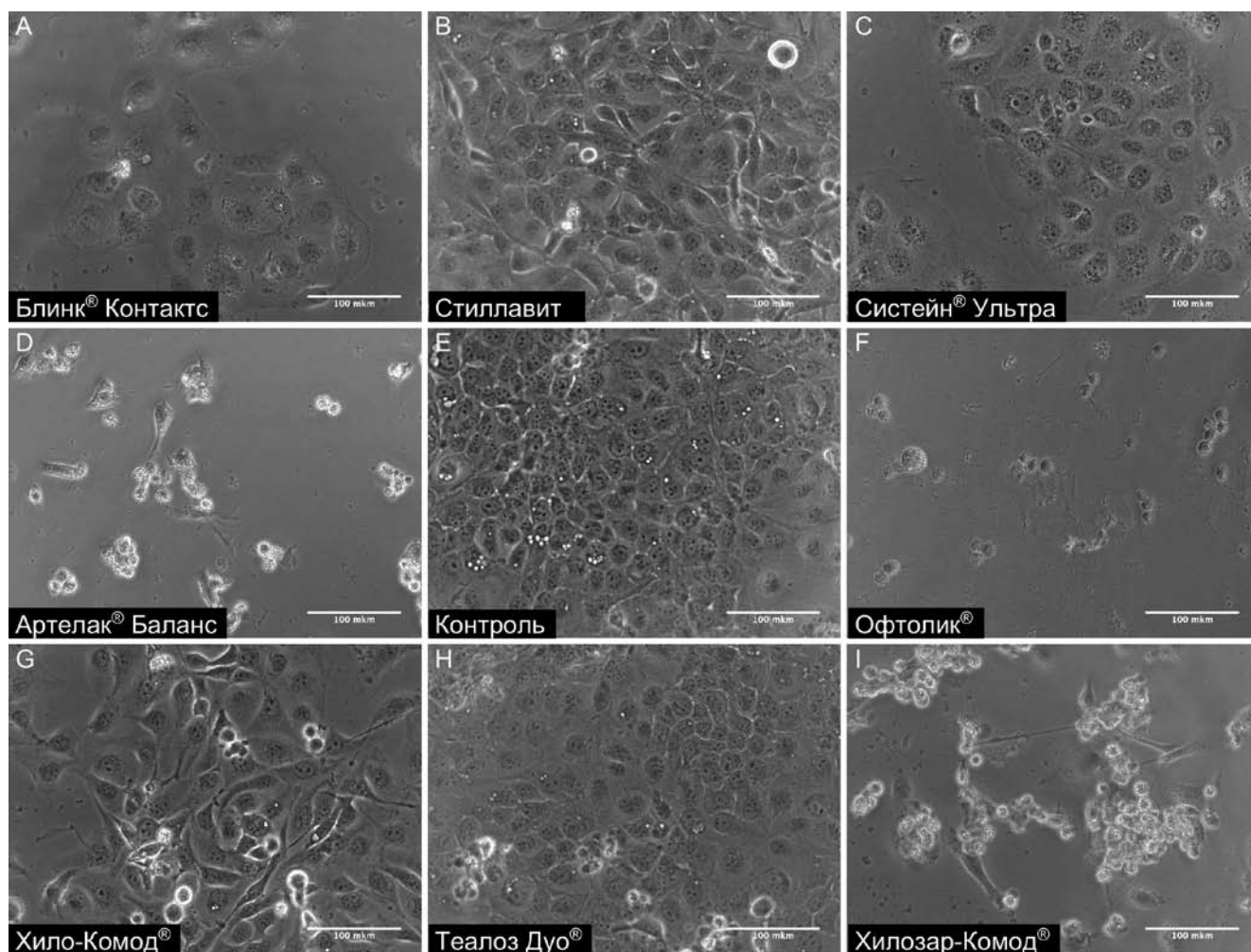


Рис. 3. Морфология клеток линии НСЕС на третьи сутки культивирования в питательной среде, содержащей 10 % тестируемых слезозаместителей с различными видами консервантов: окислители (А, D), детергенты (С, F), ЭДТА (В), бесконсервантные препараты (G, H, I). Масштабная линейка 100 нм (x20). ФНМ

Fig. 3. Morphology of HCEC line cells on the 3rd day of cultivation in a nutrient medium containing 10 % of tested artificial tears with various kinds of preservatives: oxidants (A, D), detergents (C, F), EDTA (B), non-conservative drugs (G, H, I). Scale ruler 100 nm (x20). FCM

Морфологическое состояние клеток в присутствии слезозаместителя Теалоз Дуо® сопоставимо с контролем. Чуть менее плотный монослой, чем в контроле, сформировали клетки в питательной среде препарата Стиллавит. С Хило-Комод® монослой клеток был менее плотный, чем в присутствии Теалоз Дуо® и Стиллавита. Большая часть клеток в присутствии этого препарата хорошо распластана, однако их цитоплазма имела зернистую структур и было визуализировано много не прикрепившихся клеток. В присутствии слезозаместителей Блинк® контакс и Систейн® Ультра монослой был сформирован примерно на 50 %, клетки имели зернистую вакуолизированную цитоплазму, что свидетельствовало об их угнетенном состоянии. В варианте с Хилозар-Комод® часть клеток адгезировала, между ними выявлены межклеточные контакты; в присутствии слезозаместителя Артелак® Баланс определены только единичные адгезировавшие клетки, а в присутствии препарата Офтолик® распластанных клеток не выявлено совсем, большая часть клеток имела округлую форму. Структура клеток была зернистой, с вакуолями; наблюдалась инвагинация цитоплазматической мембраны. В питательной среде найдено много клеточных фрагментов. Эти наблюдения позволяют сделать предположение о запуске процессов клеточной гибели. Таким образом, результаты МТТ-теста согласуются с результатами клеточного анализа xCELLigence и анализом морфологического состояния клеток при помощи методов ФКМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фармацевтическом рынке в настоящее время доступно большое количество препаратов «искусственной слезы». Выбор оптимального препарата, который подходит пациенту, остается проблемой как для врача, так и для самого пациента. В настоящем исследовании представлены результаты по оценке цитотоксичности слезозаместителей, которые демонстрируют, что данные препараты могут оказывать цитостатический эффект в условиях *in vitro* и отличаются по своему цитотокси-

ческому потенциалу. Сопоставление цитотоксичности препаратов «искусственной слезы» необходимо для рационального подбора препарата, чтобы получить максимальную клиническую эффективность и иметь более высокий профиль безопасности. Слезозаместители Хилабак®, Теалоз®, Теалоз Дуо® и Эво Тиарс™, не содержащие в своем составе консервант, не оказывали цитотоксического действия на клетки. Нетоксичным оказался также Визмед® Лайт с консервантом полигексанид. Установлено, что так называемые «мягкие» консерванты также могут оказывать неблагоприятное воздействие на глазную поверхность. Среди «искусственных слез» наибольшее токсическое действие на клетки эпителия роговицы было отмечено у слезозаместителей Офтолик®, Лакри-сифи, Гипромелоза и Слезин, содержащих в качестве консерванта БАХ в различных концентрациях, а также Катионорм® (циталкония хлорид), Артелак® Баланс (Пурит®) и Оптив® (Оксид®). Проведенное исследование показало принципиальную возможность использования систем *in vitro* для сравнительной оценки цитотоксического действия препаратов слезозаместительной терапии. Учитывая, что проблема медикаментозной терапии больных с ССГ в последние годы привлекает все большее внимание офтальмологов в связи с ростом распространенности ССГ и увеличением ассортимента препаратов «искусственной слезы», скрининг цитотоксичности широкой линейки слезозаместительных препаратов с использованием тест-систем на основе клеточных культур может способствовать рациональному выбору этих препаратов. Кроме оценки токсичности слезозаместителей *in vitro* представляется интересным исследование защитных свойств этих препаратов на модели ССГ *in vitro*.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Александрова О.И. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций;
Околов И.Н. — концепция и дизайн исследования; написание текста;
Хорольская Ю.И. — статистическая обработка, подготовка иллюстраций;
Панова И.Е. — редактирование;
Блинова М.И. — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baudouin C., Labbe A., Liang H., Pauly A., Brignole-Baudouin F. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;9:312–34. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
- Whitson J., Petroll W. Corneal epithelial cell viability following exposure to ophthalmic solutions containing preservatives and/or antihypertensive agents. *Adv Ther.* 2012;29:874–88. DOI: 10.1007/s12325-012-0057-1
- Tu E. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol.* 2014;28(3):182–7. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.006
- Elder D., Crowley P. Antimicrobial Preservatives Part One: Choosing a Preservative System. *American Pharmaceutical Review.* 2012, available from <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38886-Antimicrobial-Preservatives-Part-One-Choosing-a-Preservative-System/>
- Freeman P., Kahook M. Preservatives in Topical Ophthalmic Medications: Historical and Clinical Perspectives. *Expert Review of Ophthalmology* 2009;4(1):59–64.
- Ammar D., Noecker R., Kahook M. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther.* 2010 Nov; 27(11):837–45. DOI: 10.1007/s12325-010-0070-1.
- Schiffman R., Christianson M., Jacobsen G., Hirsch J., Reis B. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:615–21.
- Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007 Apr;5(2):163–78.
- Данченко Е.О. Оценка цитотоксичности фармацевтических субстанций с использованием клеточных культур. Иммунология, аллергология, инфектология. 2012;2:22–31. [Danchenko E.O. Evaluation of cytotoxicity of pharmaceutical substances using cell cultures. *Immunopathology, allergology, infectology=Immunopatologija, Allergologija, Infektologija.* 2012;2:22–31. (In Russ.)]
- Еропкина М.Ю., Еропкина Е.М. Клеточные культуры как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов. Санкт-Петербург: Морсар, 2003. [Eropkina M.Ju., Eropkina E.M. The cell cultures as a model system toxicity studies and screening of cytoprotective drugs. St. Petersburg: Morsar AV, 2003. (In Russ.)]
- Аникина Л.В., Пухов С.А., Дубровская Е.С., Афанасьева С.В., Клочков С.Г. Сравнительное определение жизнеспособности клеток с помощью МТТ и ресазурина. *Фундаментальные исследования.* 2014;12:1423–1427. [Anikina L.V., Puhov S.A., Dubrovskaja E.S., Afanasjeva S.V., Klochov S.G. Comparative determination of cell viability using the MTT and Resazurin. *Fundamental research=Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;12:1423–1427. (In Russ.)]
- Urcan E., Haertel U., Styllou M., Hickel R., Scherthan H., Reichl F. Real-time xCELLigence impedance analysis of the cytotoxicity of dental composite

- components on human gingival fibroblasts. *Dent Mater*. 2010;26:1:51–8. DOI: 10.1016/j.dental.2009.08.007
13. Александрова О.И., Околов И.Н., Тахтаев Ю.В., Хорольская Ю.И., Хинтуба Т.С., Блинова М.И. Сравнительная оценка цитотоксичности антимикробных глазных капель. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(1):89–97. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Tahtaev Ju.V., Horol'skaja Ju.I., Hintuba T.S., Blinova M.I. Competitive evaluation of cytotoxicity of antibacterial eye drops. *Sravnitel'naja ocenka citotoksichnosti antimikrobnnykh glaznykh kapel'. Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2015;8(1):89–97. (In Russ.)]
 14. Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Майчук Д.Ю., Блинова М.И. Исследование общей цитотоксичности антибиотиков аминогликозидного и фторхинолонового ряда на клеточных культурах. *Вестник офтальмологии*. 2015;5:39–48. [Aleksandrova O.I., Horol'skaja Ju.I., Majchuk D.Ju., Blinova M.I. Study of the general cytotoxicity of antibiotics of aminoglycoside fluoroquinolone groups on cell cultures. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii* 2015;5:39–48. (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma2015131543-53
 15. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Блинова М.И., Чураков Т.К. Оценка влияния бензалкония хлорида на цитотоксичность глазных капель Неттацин и Тобрекс в условиях *in vitro*. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;3:163–166. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Horol'skaja Ju.I., Blinova M.I., Churakov T.K. Evaluation of BAK influence on cytotoxicity of eye drops Nettacin and Tobrex *in vitro*. *Ocenka vlijanija benzalkonija hlorida na citotoksichnost' glaznykh kapel' Nettacin i Tobrex v uslovijah in vitro. Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*, 2016;3:163–166. (In Russ.)]
 16. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Возможности клеточных технологий для рациональной фармакотерапии глазных патологий. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;7:5–7. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Horol'skaja Ju.I., Panova I.E., Blinova M.I. Possibilities of cell technologies for rational pharmacotherapy of eye pathologies. *Vozmozhnosti kletочnykh tehnologij dlja racional'noj farmakoterapii glaznykh patologij. Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. 2017;7:5–7. (In Russ.)]
 17. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Оценка цитотоксичности слезозаместительных препаратов с использованием системы *in vitro*. *Офтальмология*. 2017;14(1):59–64. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Horol'skaja Ju.I., Panova I.E., Blinova M.I. Cytotoxicity evaluation of tear substitutes using *in vitro* system. *Ocenka citotoksichnosti slezozamestitel'nykh preparatov s ispol'zovaniem sistemy in vitro. Ophthalmology in Russia=Oftal'mologiya*. 2017;14(1):59–64. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-59-66. (In Russ.)] DOI: http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-59-66
 18. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях *in vitro*. *Офтальмология*. 2017;15(3):251–259. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Horol'skaja Ju.I., Panova I.E., Blinova M.I. Influence of NSAID eye drops on corneal epithelial cells *in vitro*. *Ophthalmology in Russia=Oftal'mologiya*. 2017;15(3):251–259. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-251-259
 19. Cancer cell culture: methods and protocols / Ser. Methods in Molecular Medicine. Vol. 88. (Ed. S.P. Langdon). Totowa, NJ: Humana Press, 2003. 165–169 p.,
 20. Kahook M. Preservatives in Topical Ophthalmic Medications: Historical and Clinical Perspectives. *Expert Review of Ophthalmology*. 2009;4(1):59–64.
 21. Epstein S., Ahndoot M., Marcus E., Asbell P. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(2):113–9.
 22. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*. 2001 Sep-Oct; 18(5):205–15.
 23. Schrage N., Frentz M., Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Sep; 250(9):1333–40. DOI: 10.1007/s00417-012-1999-3
 24. Samar K. Basak Preservatives and Ocular Surface Diseases. *Kerala Journal of Ophthalmology*. 2016;18(4):311–6.
 25. Schrage N., Frentz M., Reim M. Changing the composition of buffered eye-drops prevents undesired side effects. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1519–22. DOI: 10.1136/bjo.2009.177386
 26. Mueller-Lierheim. Traenenersatz- und Kontaktlinsenbenetzungsloesungen. In: Köln Biermann, ed. *Aktuelle Kontaktologie*. 2015:8–15.
 27. Houlby R., Ghajar M., Chavez G. Antimicrobial activity of boratebuffered solutions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29:803–6.
 28. Lehmann D., Cavet M., Richardson M. Nonclinical safety evaluation of boric acid and a novel borate-buffered contact lens multi-purpose solution, Biotrue™ multi-purpose solution. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010 Dec; 33 Suppl 1:S24–32. DOI: 10.1016/j.clae.2010.06.010
 29. Graupner O., Hausmann C. The alternation of the pH in the anterior chamber of the rabbits eye burned with smallest volumes of high concentrated acid and base [in German]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1968;176:48–53.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН Институт цитологии РАН
Александрова Ольга Игоревна
младший научный сотрудник отдела клеточных культур, лаборатория биологии клетки в культуре, группа клеточной биотехнологии
Тихорецкий пр., 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

СПб филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Околов Игорь Николаевич
кандидат медицинских наук, заведующий клинико-бактериологической лабораторией
ул. Я. Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

ФГБУН Институт цитологии РАН
Хорольская Юлия Игоревна
лаборант-исследователь, отдел клеточных культур, лаборатория биологии клетки в культуре, группа клеточной биотехнологии
Тихорецкий пр., 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

СПб филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Панова Ирина Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе
ул. Я. Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

ФГБУН Институт цитологии РАН
Блинова Миральда Ивановна
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела клеточных культур, лаборатория биологии клетки в культуре, группа клеточной биотехнологии
Тихорецкий пр., 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science
Aleksandrova Olga I.
junior research scientist, department of cell cultures, laboratory of cell biology in culture, group of cell biotechnology
Tikhoretsky ave., 4, Saint Petersburg, 194064, Russia

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Okolov Igor N.
PhD, Head of the Clinical Bacteriological Laboratory
Gasheka str., 21, Saint Petersburg, 192283, Russia

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science
Khorolskaya Yuliya I.
laboratory assistant-scientist, department of cell cultures, laboratory of cell biology in culture, group of cell biotechnology
Tikhoretsky ave., 4, Saint Petersburg, 194064, Russia

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Panova Irina E.
MD, professor, vice-director
Gasheka str., 21, Saint Petersburg, 192283, Russia

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science
Blinova Miralda I.
PhD, leading research scientist, department of cell cultures, laboratory of cell biology in culture, group of cell biotechnology
Tikhoretsky ave., 4, Saint Petersburg, 194064, Russia

Метод абразивной шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором. Экспериментально-морфологическое исследование



С.В. Труфанов



А.А. Федоров



В.Р. Мамиконян



С.А. Маложен



А.А. Карамян

Л.Ю. Текеева

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11 а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):176–181

Цель. Разработать в эксперименте оптимальную (безопасную и эффективную) методику абразивной шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором в качестве важного этапа в патогенетическом лечении синдрома рецидивирующей эрозии роговицы. **Материалы и методы.** Анатомический эксперимент проводили на 19 кадаверных глазах. Абразивную шлифовку боуеновой мембраны в разных модификациях осуществляли алмазным бором после предварительной дезэпителизации (16 глаз), а также для сравнения производили простую механическую дезэпителизацию с помощью скребца — 3 глаза. При выполнении абразивной шлифовки была использована система Ophtho-Burr, включающая наконечник и офтальмологические боры диаметром 1; 2.5; 5 мм с размером частиц алмазного напыления 130 и 170 мкм. Для получения оптимальных результатов шлифовки меняли диаметр бора с разным напылением, скорость его вращения и направление плоскостей движения бора по поверхности роговицы. Гистологическое исследование роговицы после вмешательства проводили методом полутонких срезов, окрашенных полихромным красителем. **Результаты.** Полученные результаты гистологического исследования после проведения абразивной шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором в разных модификациях на кадаверной роговице позволили выбрать оптимальный вариант для клинического применения — бор диаметром 1 мм, размер алмазной крошки 130 мкм, скорость вращения 4 тыс. об./мин. и движения бора в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. Такая техника проведения вмешательства позволяла полностью удалить эпителий роговицы вместе с базальной мембраной и максимально сохранить гладкую и равномерную по толщине переднюю пограничную пластинку. **Заключение.** Абразивная шлифовка боуеновой мембраны с помощью алмазного бора в нашей модификации позволяет полностью удалить эпителиальный слой роговицы с минимальной травматизацией передней пограничной пластинки. Удаление функционально несостоятельной базальной мембраны при синдроме рецидивирующей эрозии роговицы является необходимым патогенетически целесообразным условием формирования новой неизменной мембраны с полноценным адгезивным комплексом, обеспечивающим надежную фиксацию эпителия к строме. Сохранение интактной боуеновой мембраны при выполнении вмешательства по предлагаемой методике позволит избежать таких осложнений, как хейз и индуцированные нарушения рефракции.

Ключевые слова: эпителий, роговица, рецидивирующая эрозия роговицы, поверхностная кератэктомия, шлифовка боуеновой мембраны алмазным бором, кадаверные глаза

Для цитирования: Труфанов С.В., Федоров А.А., Мамиконян В.Р., Текеева Л.Ю., Маложен С.А., Карамян А.А. Метод абразивной шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором. Экспериментально-морфологическое исследование. *Офтальмология*. 2018;15(2):176–181. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-176-181>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Experimental Study of Diamond Burr Polishing Methods of Bowman's Membrane

S.V. Trufanov, A.A. Fedorov, V.R. Mamikonyan, L.Yu. Tekeeva, S.A. Malozhen, A.A. Karamyan

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11 a, b, Moscow, 119021, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):176–181

Purpose: to develop the optimal (safe and effective) method of diamond burr polishing of Bowman's membrane (DBPBM) for the possible use it in the treatment of the recurrent corneal erosion syndrome (RCES) in the experiment. **Material and methods.** DBPBM in different modifications of the method and the mechanical deepithelization were performed in experiment on 19 human cadaver eyes. We use system Ophtho-Burr for DBPBM that includes a tip and ophthalmic burrs with diameter 1 mm, 2.5 mm, 5 mm, varying the speed of rotation of burr. For 3 eyes — polishing with the application of burr with a diameter of 5 mm, the rotation frequency of 4000 rpm using 2 passes over the surface of the cornea. For 3 eyes — burr with a diameter of 2.5 mm, rotation frequency of 4000 rpm in 2 perpendicular passes. For 3 eyes — diameter burr 1 mm at speed of 8000 rpm in 2 perpendicular passes. For 3 eyes — diameter burr 1 mm at speed 4000 rpm with 4 passes along the surface of the cornea. For 4 eyes — diameter was 1 mm at speed of 4000 rpm in 2 perpendicular passes. For 3 the eyes was conducted mechanical deepithelization. Subsequent histopathological investigation of the cornea was performed by method of semi-thin section, with polychrome staining. **Results.** The obtained results of histological studies of DBPBM in different versions on cadaver cornea is allowed to choose the optimal variant of surgical intervention for use in clinical conditions. It consisted in a selection of burr with a diameter of 1 mm, the rotation frequency of the 4000 rpm and 2 perpendicular passes with a moderate compression of the cornea. The abovementioned technique of intervention allows removing completely the corneal epithelium with a basal membrane and save uniform in thickness, fully deepithelized Bowman's membrane. **Conclusion.** Careful and accurate removal of dysplastic corneal epithelium in cases of the recurrent corneal erosion syndrome using proposed method in clinical conditions should contribute to the creation optimal environments for adequate reepithelization with steady epithelial-stromal adhesion. The remaining nearly intact Bowman's membrane after procedure can prevent some postoperative complications such as haze and induced refractive disorders.

Keywords: epithelium, cornea, recurrent corneal erosion, diamond burr polishing of Bowman's membrane, human cadaver eyes

For citation: Trufanov S.V., Fedorov A.A., Mamikonyan V.R., Tekeeva L.Yu., Malozhen S.A., Karamyan A.A. Experimental Study of Diamond Burr Polishing Methods of Bowman's Membrane. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):176–181. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-176-181>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Эпителий роговицы является неороговевающим многослойным плоским и составляет около 10 % всей толщины роговицы. Клетки эпителия роговицы расположены в 5–7 слоев: 2–3 слоя плоских клеток (поверхностный слой), 2–3 слоя крыловидных клеток (средний слой) и один глубокий слой базальных клеток.

Базальная мембрана (базальная пластинка) — тонкий слой, секретируемый базальными клетками, являющийся узкоспециализированной внеклеточной матрицей, образованной коллагеновыми волокнами IV типа, обеспечивающей адгезию эпителия с подлежащей тканью. Базальная мембрана служит не только для интеграции эпителиальных клеток, она играет существенную роль в их пролиферации, дифференциации и миграции в процессе регенерации. Базальная мембрана способна регулировать клеточные функции путем связывания и модулирования локальных факторов роста и цитокинов, влияет на полярность клеток, может воздействовать на цитоскелет.

Эрозия роговицы — это дефект ее эпителиального слоя вплоть до боуеновой мембраны, возникающий вследствие различных этиологических факторов. В зави-

симости от количества эпизодов эрозии роговицы можно разделить на нерезидивирующие и рецидивирующие. К первым относятся травматические эрозии различного генеза (механического, химического, термического) и инфекционные (нерезидивирующий кератит). К рецидивирующим эрозиям роговицы (РЭР) в зависимости от этиологии можно отнести инфекционные (рецидивирующий кератит); трофические; послеожоговые (на фоне лимбальной недостаточности); дистрофические; дегенеративные; связанные с системными заболеваниями.

Синдром рецидивирующей эрозии роговицы проявляется характерным симптомокомплексом, который развивается на фоне периодически повторяющихся эпизодов эрозии роговицы. Основные клинические проявления синдрома — резкая боль, покраснение, слезотечение, эпифора, как правило, возникают ночью и могут быть связаны с быстрыми движениями глаз во время сна, или появляться при пробуждении в момент быстрого открытия век [1]. Считается, что риск отслоения эпителиального пласта наиболее высок в ночное время, в том числе из-за поверхностного отека эпителия на фоне относительной гипоксии при закрытых веках и прямого контакта с веками в силу нарушения поверх-

ностного натяжения слезы. Поэтому быстрое открытие глаз при пробуждении провоцирует смещение и отрыв пораженного участка эпителиального слоя, отличающегося более слабой эпителиально-стромальной адгезией.

Причиной возникновения этой формы эрозии являются структурные нарушения базальной мембраны эпителия роговицы в результате дистрофических и дегенеративных изменений [2, 3]. Провоцирующими факторами могут служить микротравмы, дисфункция мейбомиевых желез [4, 5], сухой кератоконъюнктивит [5–7], сахарный диабет [8].

Известно, что состояние базальной мембраны в момент возникновения эрозии существенно влияет на результаты эпителиального заживления. Исследования на животных показали, что при эпителиальных повреждениях, при которых поражается базальная мембрана, миграция эпителиальных клеток замедляется. Для полноценной адгезии со стромой после такой эрозии требуется несколько недель. Если при травме базальная пластинка остается интактной, то пролиферирующие эпителиальные клетки мигрируют вдоль нее и образуют «комплексы адгезии» с последующим стабильным прикреплением к ней и подлежащей строме в течение нескольких дней. При синдроме рецидивирующей эрозии роговицы полноценной регенерации базальной мембраны не происходит. Имеют место такие ее изменения, как многослойность, утолщение, редупликация. Между слоями патологической мембраны могут присутствовать десквамированные эпителиоциты, накапливаться тканевой детрит, формируются микрокисты [9, 10]. Ультроструктурные изменения, обнаруженные при рецидивирующей эрозии роговицы, могут также включать аномалии со стороны слоя базальных эпителиоцитов, отсутствие или неполноценность полудесмосом, утрату якорных фибрилл [11]. По данным литературы, в слезе определяется повышенная концентрация матриксных металлопротеиназ [12–14], коллагеназ, липаз, что, в свою очередь, способствует разрушению базальной мембраны и приводит к рецидивам и невозможности образования нормальной базальной мембраны.

Основная цель лечения рецидивирующей эрозии роговицы, помимо купирования болевых ощущений в острой фазе, это стимуляция реэпителизации и восстановление полноценного «комплекса адгезии» базальной мембраны эпителия роговицы.

Все существующие методики лечения можно разделить на консервативные и хирургические. При консервативной терапии используют лубриканты [15], препараты, способствующие регенерации эпителия, включая аутологичную сыворотку, ингибиторы матриксных металлопротеиназ, местные противоотечные, противовоспалительные лекарственные средства (нестероидные и стероидные препараты). Для уменьшения риска повреждения веками при мигательных движениях вновь образующего эпителия могут применяться мягкие контактные линзы либо «заклейки» глаза.

При неэффективности консервативных методов целесообразно использование хирургических, к основным из которых относят простую механическую деэпителизацию, поверхностную кератэктомию (шлифовку поверхности роговицы) алмазным бором; фототерапевтическую кератэктомию (ФТК) [16, 17], переднюю стромальную пункцию (иглой или неодимовым лазером) [18, 19], в тяжелых случаях — эпикератопластику, в том числе с применением амниотической мембраны [20].

Однако при наиболее доступных способах, например после простой механической деэпителизации, частота рецидивов может достигать 45 %, а при дополнении ее поверхностной кератэктомией с помощью алмазного бора в ряде случаев возникает хейз. Подобные осложнения, как и индуцированные рефракционные нарушения, описаны также после выполнения ФТК [21].

Целью исследования явилась экспериментальная разработка оптимальной (безопасной и эффективной) методики абразивной шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором в качестве патогенетически направленного этапа лечения синдрома рецидивирующей эрозии роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оптимизации методики абразивной шлифовки боуеновой мембраны (передней пограничной пластики) алмазным бором нами проведено сравнительное экспериментально-морфологическое исследование на 19 кадаверных глазах. На 3 глазах было выполнено только механическое удаление эпителия скребцом. В остальных случаях после деэпителизации роговицы для выполнения шлифовки мы использовали систему Ophtho-Burr с возможностью регулировки скорости вращения бора. Система включала наконечник и непосредственно офтальмологические боры диаметром 1, 2,5, 5 мм с алмазным напылением, размеры алмазной крошки — 130 и 170 мкм. Движения бором осуществляли по всей деэпителизированной поверхности роговицы в одном или двух взаимно перпендикулярных направлениях однократно или многократно с целью полного удаления базальной мембраны эпителия вплоть до поверхностных слоев стромы.

Абразивную шлифовку на 3 глазах проводили с применением бора диаметром 5 мм, с размером алмазной крошки 130 мкм, частотой вращения 4 тыс. об./мин. в двух взаимно перпендикулярных направлениях.

На других 3 глазах использовали бор диаметром 2,5 мм, частоту вращения 4 тыс. об./мин, с размером алмазной крошки 170 мкм и однократным движением в двух взаимно перпендикулярных направлениях.

Еще на 3 глазах использовали бор диаметром 1 мм, размером алмазной крошки 130 мкм при частоте вращения 8 тыс. об./мин также с однократным движением в каждом из двух взаимно перпендикулярных направлений.

На следующих 3 глазах абразивная шлифовка боуеновой мембраны проведена с применением бора диаметром 1 мм, размером алмазной крошки 130 мкм, при

частоте вращения наконечника 4 тыс. об./мин. с четырехкратным движением бора в одном направлении.

И, наконец, на 4 глазах абразивная шлифовка выполнена с использованием диаметра наконечника 1 мм, размером алмазной крошки 130 мкм, при частоте вращения 4 тыс. об./мин в двух взаимно перпендикулярных направлениях.

После выполнения анатомических экспериментов из донорской роговицы вырезали фрагменты центральной, периферической и промежуточной зон размерами 3×3 мм, фиксировали в холодном 2,5%-ном растворе глутаральдегида в течение 8–12 часов. После промывания в фосфатном буфере образцы дофиксировали в 1%-ном растворе осмиевой кислоты в течение 1 часа, обезжировали в спиртах восходящей концентрации, ацетоне и заливали в смесь эпоксидных смол эпон-аралдит. Сагиттальные полутонкие срезы толщиной 0,5–1,5 мкм готовили на «Ультратоме-IV» (LKB, Швеция), окрашивали метиленовым синим и основным фуксином (полихромное окрашивание). Полученные гистологические препараты исследовали на световом микроскопе Leica DM-2500. Фоторегистрацию осуществляли с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC320 при разных увеличениях с последующим морфометрическим анализом изображений с помощью программного обеспечения ImageScope Color. Гистологическое исследование выполнено в лаборатории фундаментальных исследований ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты патоморфологического исследования, при использовании только скребца полностью удалить эпителий роговицы вместе с базальной мембраной не удается (рис. 1). Отдельные клеточные скопления сохранялись практически на всем протяжении боуеновой мембраны.

По данным гистологического исследования результатов при применении алмазной шлифовки клинический интерес представляли лишь две группы.

Так, при обработке роговицы алмазным бором диаметром 2,5–5 мм и диаметром алмазного напыления в 170 мкм, частоте вращения 8 тыс. об./мин, при четырехкратном однонаправленном движении боуенова мембрана по большей части была истончена, отслоена либо отсутствовала. В последнем случае обнаженная поверхностная строма имела неровную поверхность за счет небольших экскаваций и разрыхления в виде «заусенцев» (рис. 2).

При проведении абразивной шлифовки боуеновой мембраны с использованием бора диаметром 1 мм, при частоте вращения 4 тыс. об./мин, размере алмазной крошки 130 мкм и движениях бора в двух взаимно перпендикулярных направлениях с умеренной компрессией полностью деэпителизированная поверхность боуеновой мембраны оставалась равномерной по толщине на всем протяжении, имела гладкую неповрежденную поверхность (рис. 3 и 4). При большем увеличении на

поверхности структурно неизменной боуеновой мембраны не было следов ни клеточных фрагментов, ни мембранных структур.

На основании проведенного нами исследования можно сделать вывод о том, что недостаточная эффективность механической деэпителизации эпителия скребцом в лечении синдрома рецидивирующей эрозии роговицы

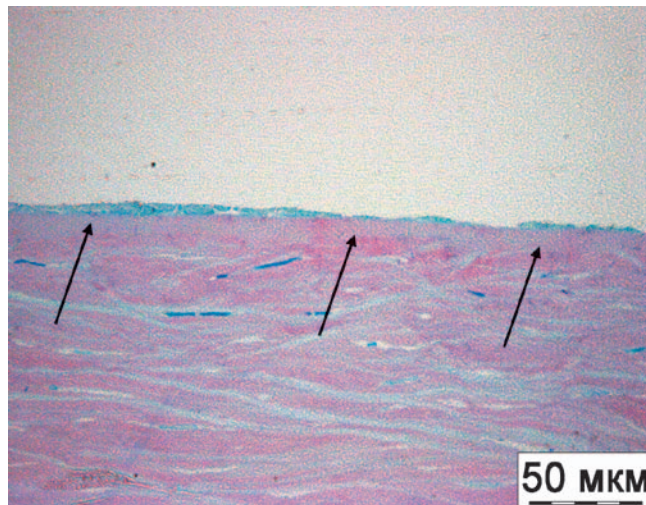


Рис. 1. Донорская роговица после механического удаления эпителия скребцом. Сохраняются отдельные слои эпителиальных клеток практически на всем протяжении боуеновой мембраны (стрелка). Полутонкий срез, окраска метиленовым синим и фуксином

Fig. 1. Donor cornea is after mechanical deepithelization. There are remnants of the epithelium (arrow). The Bowman layer is practically intact. Semi-thin section, stained with methylene blue and fuchsin

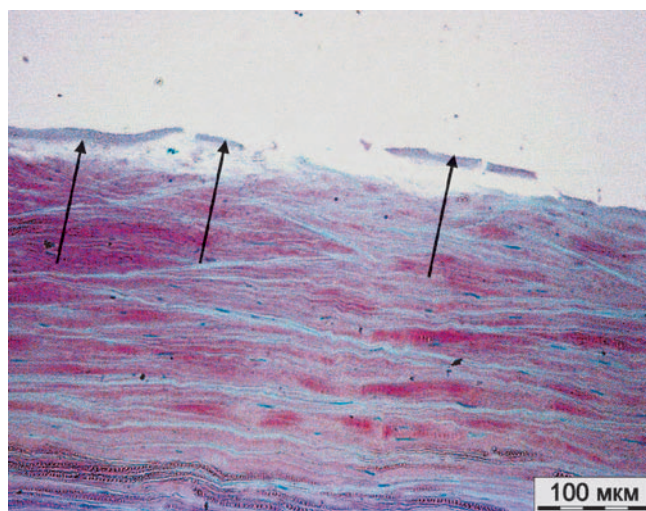


Рис. 2. Донорская роговица после шлифовки алмазным бором большего диаметра, с крупнозернистой алмазной крошкой и высокой скоростью вращения. На всем протяжении боуенова мембрана отслоена или отсутствует (стрелка). В результате частичного удаления поверхность стромы неровная, местами разрыхлена. Полутонкий срез, окраска метиленовым синим и фуксином

Fig. 2. Donor cornea is after diamond burr polishing. There are detached fragments of the Bowman membrane (arrow). As a result of partial removal of the stroma, its surface is loosened and has an uneven contour. Semi-thin section, stained with methylene blue and fuchsin

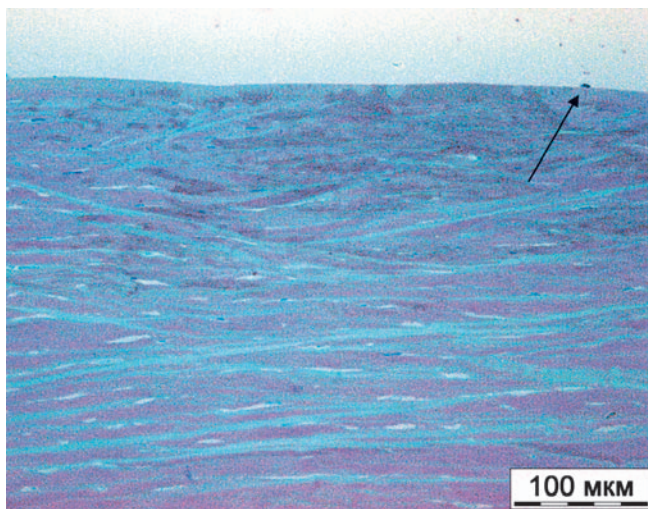


Рис. 3. Донорская роговица после шлифовки алмазным бором с мелкозернистым напылением меньшего диаметра и скоростью вращения. На всем протяжении боуменова мембрана равномерная по толщине, с ровной поверхностью. На периферии виден единственный фрагмент клеточного детрита (стрелка). Полутонкий срез, окраска метиленовым синим и фуксином

Fig. 3. Donor cornea is after optimal kind of diamond burr polishing of Bowman's layer. Bowman's layer is throughout smooth uniform in thickness. There is small tissue detritus (arrow). Semi-thin section, stained with methylene blue and fuchsine

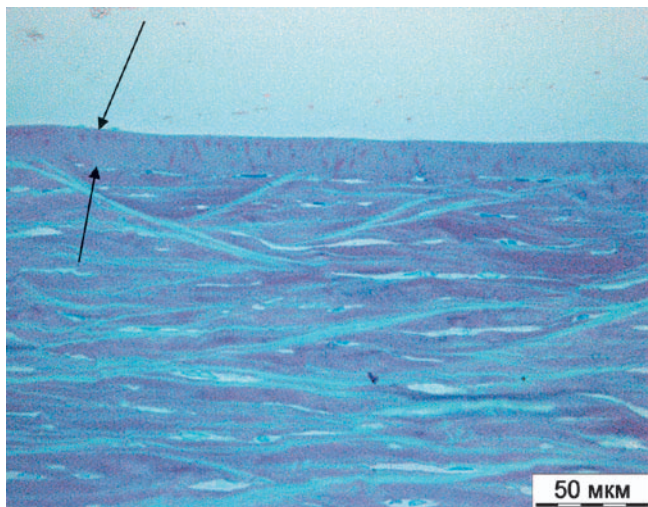


Рис. 4. Тот же препарат под большим увеличением. На всем протяжении боуменова мембрана (стрелки) имеет одинаковую толщину и лишена эпителиальной выстилки, включая ее базальную мембрану. Полутонкий срез, окраска метиленовым синим и фуксином

Fig. 4. The same specimen under more magnification. Donor cornea is after diamond burr polishing of at high magnification. Throughout the Bowman's layer has a uniform thickness and is devoid of epithelial lining remains as well as basal membrane too (arrows). Semi-thin section, stained with methylene blue and fuchsine

связана с неполным удалением глубоких слоев эпителия, включая базальную мембрану, которая при синдроме рецидивирующей эрозии имеет важное значение как интерфейс, обеспечивающий прочность эпителиально-стромальной адгезии. Считается, что одним из первых мето-

дов хирургического лечения рецидивирующей эрозии роговицы, предложенного Franke в 1906 году [22], являлась поверхностная кератэктомия, при которой механически удаляли участок патологически измененного эпителия. Однако частота возникновения рецидивов при этом методе оставалась достаточно высокой и, по данным разных авторов, составляла от 18 [23] до 44,7 % [24]. В настоящее время чаще предлагается использовать поверхностную кератэктомию с помощью алмазного бора или эксимерного лазера (ФТК). По данным литературы частота рецидивов после проведения поверхностной кератэктомии алмазным бором не превышает 11,7 %, а после фототерапевтической кератэктомии — 26,7 % [21]. Среди послеоперационных осложнений выделяют хейз роговицы, обусловленный, вероятно, значительным повреждением боуменовой мембраны. Однако особой разницы в частоте его возникновения при использовании двух этих методик выявлено не было. В более поздних работах приводятся данные о снижении случаев рецидивирования после ФТК до 9 %, но при этом отмечается возможное развитие индуцированных нарушений рефракции [22].

Предлагаемая нами методика шлифовки роговицы алмазным бором в зоне неполноценной адгезии позволяет полностью удалить остатки эпителия и его базальной мембраны, при этом максимально сохранить целостность боуменовой мембраны, исключая тем самым возможные осложнения, в частности такие, как послеоперационный хейз и рефракционные изменения.

Методика проведения алмазной шлифовки роговицы с предложенными параметрами является, на наш взгляд, оптимальной, может использоваться в качестве патогенетически направленного этапа лечения синдрома рецидивирующей эрозии роговицы и может быть предложена для клинических испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абразивная шлифовка боуменовой мембраны с помощью алмазного бора в предложенной нами модификации позволяет полностью удалить эпителиальный слой роговицы, включая его базальную мембрану, с минимальной травматизацией передней пограничной пластинки. Полное удаление функционально несостоятельной базальной мембраны при синдроме рецидивирующей эрозии роговицы является патогенетически необходимым условием формирования новой неизменной мембраны с полноценным адгезивным комплексом, обеспечивающим надежную фиксацию эпителия к строме. Сохранение интактной боуменовой мембраны при выполнении абразивной шлифовки по предлагаемой методике позволит избежать таких осложнений, как хейз и индуцированные нарушения рефракции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Федоров А.А. — концепция и дизайн исследования; Труфанов С.В., Маложен С.А., Текеева Л.Ю., Федоров А.А. — сбор и обработка материала; Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Федоров А.А. — написание текста; Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Федоров А.А., Мамиконян В.Р., Карамян А.А. — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Reidy J.J., Paulus M.P., Gona S. Recurrent erosions of the Cornea: epidemiology and treatment. *Cornea*. 2000;19:767–71.
- Nelson J.D., Williams P., Lindstrom R.L., et al. Map-fingerprint-dot changes in the corneal epithelial basement membrane following radial keratotomy. *Ophthalmology*. 1985;92:199–205. DOI: 10.1016/s0161-6420(85)34055-1
- Bron A.J., Burgess S.E. Inherited recurrent corneal erosion. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*. 1981;101:239–43.
- Сафонова Т.Н., Забегайло А.О., Федоров А.А., Лукичева О.В. Новый способ лечения хронического блефарита, ассоциированного с синдромом сухого глаза. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(1):73–78. [Safonova T.N., Zabegajlo A.O., Fedorov A.A., Lukicheva O.V. A new way to treat chronic blepharitis associated with dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii* 2014;130(1):73–78. (In Russ.)]
- Chandler P. Recurrent corneal erosion of the cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 1945;28:355–63.
- Hykin P.G., Foss A.E., Pavesio C., Dart J.K. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial. *Eye*. 1994;8(Part 1):35–40. DOI: 10.1038/eye.1994.6
- Hope-Ross M.W., Chell P.B., Kervick G.N., McDonnell P.J. Recurrent corneal erosion: clinical features. *Eye*. 1994;8(Part 4):373–7. DOI: 10.1038/eye.1994.89
- Friend J., Thoft R.A. The diabetic cornea. *Int Ophthalmol Clin.* 1984;24:111–23.
- Труфанов С.В., Маложен С.А., Полунина Е.Г., Пивин Е.А., Текеева Л.Ю. Синдром рецидивирующей эрозии роговицы (обзор). *Офтальмология*. 2015;12(2):4–12. [Trufanov S.V., Malozhen S.A., Polunina E.G., Pivin E.A., Tekeeva L.Ju. Syndrome of recurrent corneal erosion (review). *Ophthalmology in Russia=Oftal'mologiya*. 2015;12(2):4–12. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2015-2-4-12
- Пронкин И.А., Майчук Д.Ю. Рецидивирующая эрозия роговицы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения. *Офтальмохирургия*. 2015;(1): 62–67. [Pronkin I.A., Maychuk D.Y. Recurrent corneal erosion: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Ophthalmosurgery=Oftal'mokhirurgiya*. 2015;(1):62–67. (In Russ.)] DOI: 10.25276/0235-4160-2015-1-62-67
- Reidy J.J., Paulus M.P., Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea*. 2000;19:767–71. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)00884-4
- Dursun D., Kim M.C., Solomon A., Pflugfelder S.C. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:8–13. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00913-8
- Sivak J.M., Fini M.E. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog. Retin. Eye Res.* 2002;21:1–14. DOI: 10.1016/s1350-9462(01)00015-5
- Wong T.T., Sethi C., Daniels J.T., Limb G.A., Murphy G., Khaw P.T. Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. *Surv. Ophthalmol.* 2002;47:239–56. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00287-4
- Труфанов С.В., Маложен С.А., Текеева Л.Ю., Пивин Е.А. Слезоаместительная терапия катионной эмульсией в комплексном лечении синдрома рецидивирующей эрозии роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(4):54–58. [Trufanov S.V., Malozhen S.A., Tekeeva L.Ju., Pivin E.A. Artificial tear therapy with cationic emulsion in the complex treatment of the syndrome of recurrent erosion of the cornea. *Russian ophthalmological journal=Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2015;8(4):54–58. (In Russ.)]
- Sridhar M.S., Rapuano C.J., Cosar C.B., Cohen E.J., Laibson P.R. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology*. 2002;109:674–79.
- Maini R., Loughnan M. S. Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86:270–2.
- McLean E.N., MacRae S.M., Rich L.F. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology*. 1986;93:784–8.
- Должич Р.Р., Пятницyna В.В., Малютina И.С. Патогенетическое обоснование и оценка эффективности лазерной передней кератопунктуры в комплексном лечении пациентов с рецидивирующей эрозией роговицы. *Офтальмохирургия*. 2009;5:21–24. [Dolzich R.R., Pjatnicyna V.V., Maljutina I.S. Pathogenetic substantiation and an estimation of laser cornea puncture efficiency in complex treatment of patients with a recurring cornea erosion. *Ophthalmosurgery=Oftal'mokhirurgiya*. 2009;5:21–24. (In Russ.)]
- Каспаров А.А., Труфанов С.В. Использование консервированной амниотической мембраны для реконструкции поверхности переднего отрезка глазного яблока. *Вестник офтальмологии*. 2001;3:45–47. [Kasparov A.A., Trufanov S.V. Use of a canned amniotic membrane for the anterior segment reconstruction of the eyeball. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 2001;3:45–47. (In Russ.)]
- Sridhar M.S., Rapuano C.J., Cosar C.B., et al. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology*. 2002;109:674. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)01027-2
- Wong V.W., Chi S.C., Lam D.S. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized controlled trial. *Cornea*. 2009 Feb;28(2):152–6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818526ec
- Reidy J.J., Paulus M.P., Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea*. 2000;19:761.
- McGrath L.A., Lee G.A. Techniques, indications and complications of corneal debridement. *Surv Ophthalmol.* 2014 Jan–Feb;59(1):47–63. DOI: 10.1016/j.survophthal.2013.03.004

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Труфанов Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
ул. Россолимо, 11 а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0003-4360-793X

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Федоров Анатолий Александрович
кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии
ул. Россолимо, 11 а, б, Москва, 119021, Российская Федерация.

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Мамиконян Вардан Рафаелович
доктор медицинских наук, профессор, директор ФБГНУ НИИ глазных болезней
ул. Россолимо, 11 а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Текеева Лейла Юсуфовна
аспирант отдела патологии роговицы
ул. Россолимо, 11 а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0003-1134-8574

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Маложен Сергей Андреевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11 а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Карамян Арам Ашотович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Россолимо, 11 а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Trufanov Sergey V.
MD, leading researcher
Rossolimo str., 11 a, b, Moscow, 119021, Russia
Orchid ID: 0000-0003-4360-793X

Research Institute of Eye Diseases
Fedorov Anatoliy A.
PhD, the head of the fundamental research laboratory in ophthalmology
Rossolimo str., 11 a, b, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Mamikonyan Vardan R.
MD, professor, director
Rossolimo str., 11 a, b, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Tekeeva Leyla Y.
postgraduate
Rossolimo str., 11 a, b, Moscow, 119021, Russia
Orchid ID: 0000-0003-1134-8574

Research Institute of Eye Diseases
Malozhen Sergej A.
MD, senior research officer
Rossolimo str., 11 a, b, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Karamyan Aram A.
MD, professor
Rossolimo str., 11 a, b, Moscow, 119021, Russia

Новые свойства слезозаместителя, содержащего гепарин, в условиях *in vitro* (потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффект)

Г.М. Чернакова¹Д.Ю. Майчук¹Ю.Б. Слонимский²А.Ю. Слонимский³Е.А. Ключева²М.В. Мезенцева⁴

¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

³ Московская глазная клиника
Семеновский пер., 11, Москва, 107023, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):182–188

Цель: изучить цитотоксический, иммунологический и противовирусный эффект препарата хилопарин-комод® *in vitro*. **Материал и методы.** Для работы использовали перевиваемые культуры нормальных клеток конъюнктивы человека *Chang conjunctiva* и клеток почки обезьян *Vero*. Цитотоксическое действие препарата хилопарин-комод® определяли по влиянию на жизнеспособность клеток и оптической плотности (ОП) монослоя культуры клеток *Chang conjunctiva* методом иммуноферментного анализа (ИФА) с МТТ. Влияние препарата на функциональную активность клеток конъюнктивы оценивали по продукции цитокинов на уровне их транскрипции *in vitro*. Противовирусное действие препарата хилопарин-комод® изучали на линии клеток *Vero*, инфицированных вирусом простого герпеса тип 1 (ВПГ-1) и ВПГ тип 2 (ВПГ-2). Вирусную активность ВПГ-1 и ВПГ-2 и противогерпетический эффект после воздействия препарата оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** Значительного цитотоксического влияния на метаболизм клеток конъюнктивы препарата хилопарин-комод® в разведениях от 1/2 до 1/2048 не выявлено (по сравнению с контролем). Воздействие препарата в разведениях 1/40 и 1/1000 на культуру клеток конъюнктивы приводило к подавлению продукции мРНК интерферона λ-1 (ИФНλ-1) и мРНК ИФНλ-2 по сравнению с контролем. В разведении препарата 1/1000 не определялась продукция мРНК интерлейкина-6 (ИЛ-6) при одновременном наличии мРНК ИЛ-10. В различных разведениях препарата количество копий вирусной ДНК ВПГ-1 снижалось по сравнению с контролем во всех случаях, наибольший противовирусный эффект достигнут в разведении 1:2. Воздействие препарата хилопарин-комод® на культуру клеток, зараженных ВПГ-2, в разведениях 1:2 и 1:5 приводило к снижению уровня репликации вируса в 300 и 40 раз, соответственно. **Заключение.** Препарат хилопарин-комод® обладает противовоспалительным эффектом, проявляющимся в подавлении синтеза мРНК острофазного провоспалительного цитокина ИЛ-6 и стимуляции продукции мРНК противовоспалительного ИЛ-10, не оказывая при этом цитотоксического действия на клетки конъюнктивы. Доказанный противовирусный эффект препарата позволяет рекомендовать включение хилопарин-комод® в схему терапии пациентов с вирусной офтальмопатологией.

Ключевые слова: клеточные культуры, цитотоксичность, клетки конъюнктивы человека, цитокины, вирус простого герпеса, противовирусный эффект, хилопарин-комод®

Для цитирования: Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Е.А. Ключева, Мезенцева М.В. Новые свойства слезозаместителя, содержащего гепарин, в условиях *in vitro* (потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффект). *Офтальмология*. 2018;15(2):182–188. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-182-188>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



New Properties of the Heparin-Containing Drug *in vitro* (Potential Antiviral and Anti-Inflammatory Effects)

G.M. Chernakova¹, D.Yu. Maychuk¹, Yu.B. Slonimsky², A.Yu. Slonimskiy³, E.A. Kleshcheva², M.V. Mezentsseva⁴

¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow 127486, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia

³ Moscow Ophthalmology Clinic
Semenovskii lane, 11, Moscow, 107023, Russia

⁴ Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):182–188

Purpose: to study the cytological, immunological and antiviral effects of the HILOPARIN-KOMOD® drug *in vitro*. **Material and methods.** We used transplantable cultures of normal cells of the human Chang conjunctiva, and the kidney cells of the Vero monkeys. The cytotoxic effect of the HILOPARIN-KOMOD® was determined by the effect on the cell viability, and by optical density (OP) of the monolayer of the Chang conjunctiva cell culture using the enzyme immunoassay (ELISA) with MTT. The effect of the drug on the functional activity of conjunctival cells was evaluated by the production of cytokines at the level of their *in vitro* transcription. The antiviral effect of the drug HILOPARIN-KOMOD® was studied on the Vero cell line infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and HSV type 2 (HSV-2). The viral activity of HSV-1 and HSV-2 and the antiherpetic effect after the drug was evaluated by polymerase chain reaction (PCR). **Results.** No significant cytotoxic effect on the metabolism of conjunctival cells of the preparation HILOPARIN-KOMOD® in dilutions from 1/2 to 1/2048 was revealed (in comparison with the control). The effect of the drug in dilutions of 1/40 and 1/1000 on the culture of the conjunctival cells resulted in suppression of the production of interferon λ -1 mRNA (IFN λ -1) and IFN λ -2 mRNA compared to the control. In the dilution of preparation 1/1000, the production of mRNA of interleukin-6 (IL-6) was not revealed with simultaneous presence of IL-10 mRNA. In different dilutions of the drug, the number of copies of HSV-1 virus DNA decreased in comparison with the control in all cases, the greatest antiviral effect was achieved in a 1: 2 dilution. The effect of the preparation HILOPARIN-KOMOD® on the culture of cells infected with HSV-2 in dilutions of 1: 2 and 1: 5 led to a decrease in the level of viral replication by 300 and 40 times, respectively. **The conclusion.** The drug HILOPARIN-KOMOD® has an anti-inflammatory effect that manifests itself in suppressing the synthesis of the mRNA of the acute phase proinflammatory cytokine IL-6 and stimulating the production of anti-inflammatory IL-10 mRNA, without having a cytotoxic effect on conjunctival cells. The proven antiviral effect of the drug makes it possible to recommend the inclusion of HILOPARIN-KOMOD® in the scheme of therapy of patients with viral ophthalmopathy.

Keywords: cell cultures, cytotoxicity, human conjunctival cells, cytokines, herpes simplex virus, antiviral effect, HILOPARIN-KOMOD®

For citation: Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Slonimsky Yu.B., Slonimskiy A.Yu., Kleshcheva E. A., Mezentsseva M.V. New Properties of the Heparin-Containing Drug *in vitro* (Potential Antiviral and Anti-Inflammatory Effects). *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):182–188. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-182-188>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Оценка потенциального влияния офтальмологических препаратов на различные клеточные культуры становится рутинным методом изучения их свойств, при этом в качестве материала принято использовать различные клеточные линии [1–7]. Достаточно широко в культурах клеток проводят сравнение цитотоксичности различных групп препаратов (антимикробных капель, нестероидных противовоспалительных препаратов, слезозаместителей и проч.), но лишь единичные работы¹ посвящены как изучению местных цитокиновых реакций в клеточных культурах, зараженных вирусами,

так и влиянию офтальмологических препаратов на снижение вирусных титров [8, 9].

Цель исследования: изучить цитотоксический, иммунологический и противовирусный эффект препарата хилопарин-комод® *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали перевиваемую культуру клеток почки обезьян Vero и перевиваемую культуру нормальных клеток конъюнктивы человека *Chang conjunctiva* (клон 1-5 C-4; каталожный номер ATCC-CCL 20.2). Клетки культивировали в 96-луночных планшетах Costar в среде Игла MEM производства Московского института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова с добавлением 10%-ной фетальной сыворотки телят фирмы «ПанЭко».

¹ Mezentsseva M.V., Suetina I.A., Russu L.I., Firsova E.L., Gushchina E.A. Effect of Single-Walled Carbon Nanotubes on Biological Properties of the cell Cultures of Human Embryonic Fibroblasts. Third International Scientific and Practical Conference "Science and Society" ISPC. 2013;3:175–84.

Исследования *in vitro* проводили с использованием вирусов из Государственной коллекции вирусов ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи: вирус простого герпеса тип 1 (ВПГ-1) и вирус простого герпеса тип 2 (ВПГ-2), размноженные на клетках *Vero*. Инфекционную активность вирусов определяли по методу Рида и Менча, инфицируя монослой клеточных культур десятикратными разведениями вирусной суспензии. Культуры клеток, инфицированные вирусами, инкубировали при температуре 37 °C, влажности 98 % и содержании в атмосфере углекислого газа не более 5 %. Время инкубации для клеток, инфицированных ВПГ-1, составляло 24 часа, ВПГ-2 — 48 часов.

Культуру клеток *Chang conjunctiva* использовали для определения цитотоксичности раствора увлажняющего офтальмологического хилопарин-комод® (гиалуроновой кислоты натриевая соль 1 мг + гепарин натрия 1300 ед., лимонная кислота безводная, натрия цитрат дигидрат, глицерол, вода). Кроме того, определяли влияние препарата на экспрессию генов цитокинов клетками культуры *Chang conjunctiva*. Противовирусную активность препарата хилопарин-комод® исследовали на инфицированной ВПГ-1 и ВПГ-2 культуре клеток *Vero*.

Определение цитотоксического действия препарата. Токсичность изучали при внесении разных концентраций препарата хилопарин-комод® на монослой культуры клеток *Chang conjunctiva*. Цитопатическое действие (ЦПД) лекарственного средства оценивали по количеству жизнеспособных клеток. Для этой цели использовали инвертированный микроскоп. Кроме того, проводили исследование оптической плотности (ОП) монослоя клеток методом иммуноферментного анализа (ИФА) с МТТ. Монослой культуры клеток культивировали в присутствии лекарственного препарата, добавленного в соответствующих концентрациях, в течение 72 часов при 37 °C, 5 % CO₂. Концентрацию препарата, ингибирующую значение ОП на 50 % по сравнению с клеточным контролем, принимали за 50%-ную цитотоксическую дозу (ЦТД₅₀).

Исследование экспрессии генов цитокинов в клеточных культурах. Влияние препарата хилопарин-комод® на экспрессию генов цитокинов проводили в клеточных культурах *Chang Conjunctiva* после их инкубации с препаратами в течение 36 часов. Клеточные линии рассевали в 24-луночные панели в посевной дозе (200 000 кл./мл) с последующей инкубацией в течение 24 часов до образования монослоя. Далее после смены среды в лунки вносили препарат в разведении 1/2, 1/10, 1/40, 1/1000. Экспрессия генов интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-2, -4, -6, -8, -10, -12, -17, -18, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, интерферона (ИФН)-α, ИФН-β, -γ, -λ1, -λ2, -λ3 оценивали с использованием метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) по активности их матричной РНК (мРНК) [10, 11]. В качестве положительного контроля использовали β-актин. Фрагменты ДНК после проведения ОТ-ПЦР определяли электрофоретически в 2,5%-ном агарозном геле с до-

бавлением бромистого этидия (3,8-диамино-6-этил-5-фенилфенантридиумбромид). Маркер для электрофореза фирмы Promega (G 1758) использовали для идентификации нуклеотидных последовательностей.

Определение противовирусной активности препарата *in vitro*. Противовирусное действие препарата хилопарин-комод® изучали на пермиссивной линии клеток для герпеса *Vero*. Оценку противовирусной эффективности используемого лекарственного препарата осуществляли в соответствии с требованиями МЗСР РФ и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»². Система оценки противовирусного действия веществ в культуре клеток включала в себя количественное изучение подавления развития репродукции вирусов герпеса в культуре клеток. Вирусную активность ВПГ-1 и ВПГ-2 и противогерпетический эффект после воздействия препарата оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в полуколичественной модификации с использованием тест-системы «Ампли-Сенс ВПГ I, II-430» (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва). Учет продуктов ПЦР-амплификации проводили с помощью электрофореза в 2%-ном агарозном геле в УФ-свете (λ = 302 нм) по наличию или отсутствию на электрофореграммах специфических полос амплифицированной ДНК. В качестве красителя использовали бромистый этидий.

Длина амплифицированных специфических фрагментов ДНК для ВПГ-1, -2 составляла 430 пн. Положительными считали образцы, содержавшие специфическую полосу на уровне 430 пн большей или меньшей интенсивности. Отрицательными считали образцы, не содержавшие полосы на указанном уровне. Противовирусную эффективность препарата также определяли по цитопатическому действию (ЦПД) в инвертированном микроскопе и методом ИФА с МТТ. Инфекционный титр вируса TCID₅₀ исследовали общепринятым методом десятикратных разведений. Математическую обработку результатов исследований выполняли с использованием статистических программ Biostat, позволяющих объективно оценить количественные результаты [12].

Расчет коэффициента подавления (КП) вируса проводили по формуле:

$K = \text{титр вируса в контроле (Ig)} / \text{титр вируса в опыте (Ig)},$

$$КП = (K - 1) / K \times 100\%.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашей предыдущей публикации мы изложили алгоритм работы с клеточными культурами при исследовании свойств офтальмологических препаратов, включающий два последовательных этапа: 1) получение ориентировочных нетоксичных для данной клеточной культуры концентраций готовых лекарственных форм

² Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» под общей редакцией А.Н. Миронова, 2012.

препаратов с помощью МТТ-метода; 2) изучение продукции цитокинов при определенных разведениях (концентрациях) глазных капель [2]. Аналогичного алгоритма мы придерживались и в данной серии экспериментов: на первом этапе работы мы получили спектр нетоксичных разведений изучаемого препарата, а в дальнейшем провели изучение продукции цитокинов с учетом полученных данных.

Как следует из табл. 1, при использовании стандартной методики по методу МТТ в культуре клеток конъюнктивы во всех разведениях препарата в диапазоне от 1/2 до 1/2048 не определялось значительного цитотоксического влияния на метаболизм клеток в культуре (по сравнению с контролем). Это позволило на втором этапе работы проводить изучение цитокинового статуса в клеточной культуре в широком диапазоне концентраций.

Таблица 1. Определение влияния препарата хилопарин-комод® на клетки Chang conjunctiva с помощью МТТ-метода

Table 1. Determination of the effect of hiloparin-komod® on the Chang conjunctiva cells using the MTT method

Препарат разведения Remedies dilutions	Показатели оптической плотности (ОП) при длине волны 545 нм Optical density at 545 nm										
	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	1/2048
Хилопарин-комод® Hiloparin-komod®	0.61 ± 0.028	0.82 ± 0.041	0.922 ± 0.028	0.922 ± 0.056	0.835 ± 0.038	0.9 ± 0.042	0.898 ± 0.04	0.867 ± 0.028	0.835 ± 0.11	0.75 ± 0.08	0.738 ± 0.033
Контроль Control	0.776 ± 0.074										

Для простоты эксперимента нами были взяты только четыре целых разведения препарата (1/2–1/1000) (табл. 2). В разведениях препарата 1/2 и 1/10 продукция генов цитокинов была непоказательной (результаты в таблице не приводятся). В разведениях 1/40 и 1/1000 в клеточной культуре определялась продукция генов ИФН-α и ИФН-β, вместе с тем эти же мРНК определялись и в контроле (отмечено в таблице синим цветом). В разведении 1/1000 при добавлении хилопарин-комод® определялись мРНК ИЛ-18 и мРНК ФНО-α (синий цвет), но они также присутствовали и в контрольных лунках. В разведениях 1/40 и 1/1000 не определялась продукция мРНК ИФН-λ1 и мРНК ИФН-λ2 по сравнению с контролем (выделено зеленым цветом). В разведении препарата 1/1000 не определялась продукция мРНК ИЛ-6 при одновременном наличии мРНК ИЛ-10 (выделено желтым цветом).

Оценка эффекта подавления размножения вирусов герпеса 1-го и 2-го типа при добавлении препарата хилопарин-комод® в культуру клеток Vero

Результаты оценки эффекта подавления размножения вирусов герпеса при добавлении в культуру клеток препарата хилопарин-комод® отражены в табл. 3. В различных разведениях препарата количество копий вирусной ДНК снижалось по сравнению с контролем (выделено красным) во всех случаях, наибольший противовирусный эффект был достигнут в разведении 1:2 (желтый цвет). При этом уровень репликации ВПГ-1 снизился в 800 раз и составил $1,1 \cdot 10^4$ копий ДНК в 1 мл. Размножение вируса при этом подавлялось на 2lg, коэффициент подавления вируса составил 36 %. При разведениях препарата 1:5 и 1:10 отмечалось подавление размножения вируса на 1,5lg и 1,25lg, соответственно, и снижение уровня репликации ВПГ-1 в 30–50 раз ($1,7 \cdot 10^5$ и $2,8 \cdot 10^5$, соответственно). В разведении 1:20 подавления размножения вируса практически не отмечалось (минимальный среди всех разведений КП — 4,9 %).

Таблица 2. Продукция генов цитокинов (мРНК) клетками культуры Chang conjunctiva с разведениями препарата хилопарин-комод®

Table 2. Production of cytokine genes (mRNA) by cells of Chang conjunctiva culture with dilutions of the hiloparin-komod®

мРНК цитокинов mRNA of the cytokines	Разведения препарата Dilutions drug		Контроль Control
	1/40	1/1000	
ИФН-α IF-α	+	+	+
ИФН-γ IF-γ	–	–	–
ИФН-β IF-β	+	+	+
ИФН-λ1 IF-λ1	–	–	+
ИФН-λ2 IF-λ2	–	–	+
ИФН-λ3 IF-λ3	–	–	–
ИЛ-1 IL-1	–	–	–
ИЛ-2 IL-2	–	–	–
ИЛ-4 IL-4	–	–	–
ИЛ-6 IL-6	–	–	+
ИЛ-8 IL-8	–	–	–
ИЛ-10 IL-10	–	+	–
ИЛ-12 IL-12	–	–	–
ИЛ-17 IL-17	–	–	–
ИЛ-18 IL-18	–	+	+
ФНО-α TNF-α	–	+	+

При добавлении препарата хилопарин-комод® в культуру клеток, зараженных ВПГ-2, в разведениях 1:2 и 1:5 отмечено снижение уровня репликации ВПГ-2 в 300 и 40 раз, соответственно. При этом определялось подавление размножения вируса на 2–2,5lg (коэффициент подавления равен 50 %). При разведении препарата 1:10 отмечено только снижение уровня репликации ВПГ-2 в 30 раз (КП равен 12,5 %), в разведении 1:20 подавления вирусной популяции не отмечено (КП = 0 %).

Таблица 3. Оценка эффекта подавления репликации ВПГ-1 и ВПГ-2 в культуре клеток Vero при добавлении препарата хилопарин-комод®

Table 3. Evaluation of the effect of suppressing the replication of HSV-1 and HSV-2 in Vero cell culture with the addition of the drug hiloparin-komod®

Разведения препарата Dilutions drug	Инфекционный титр TCID ₅₀ (lg) Infectious titre TCID ₅₀ (lg)	Dlg	Коэффициент подавления размножения вируса (КП, %) Viral suppression ratio	Копии ДНК, мл Copies of DNA, ml
Вирус герпеса 1-го типа (ВПГ-1 ВН-5) Herpes simplex virus type 1				
1:2	3,5	2,0	36,3	1,1·10 ⁴
1:5	4,0	1,5	27,5	1,7·10 ⁵
1:10	4,25	1,25	22,7	2,8·10 ⁵
1:20	5,25	0,25	4,9	1,1·10 ⁶
Контроль ВПГ-1 ВН-5 Control HSV-1	5,5	0	0	8,7·10 ⁶
Вирус герпеса 2-го типа (ВПГ-2 УС-1) Herpes simplex virus type 2				
1:2	1,5	2,5	50,1	6,6·10 ²
1:5	2,0	2,0	50,0	5,5·10 ³
1:10	3,5	0,5	12,5	7,8·10 ³
1:20	4,0	0	0	1,9·10 ⁵
Контроль ВПГ-2 УС-1 Control HSV-2	4,0	0	0	2,2·10 ⁵

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, исследование спектра продукции генов цитокинов клетками культуры конъюнктивы под воздействием комбинированных офтальмологических препаратов с ожидаемым иммуномодулирующим влиянием на ткани дает возможность прогнозировать эти эффекты *in vivo*. В нашей предыдущей работе при изучении в таких условиях влияния комбинации Офтальмоферон + Броксинак нами было показано, что совместное использование этих препаратов приводит к формированию адекватного противовирусного и противовоспалительного цитокинового ответа — наблюдается продукция мРНК ИФН-α, ИФН-λ, ИЛ-2 и ИЛ-12, что является научным обоснованием для успешного применения данной комбинации лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний конъюнктивы и роговицы [2].

Хилопарин-комод® — офтальмологический препарат с успешным и длительным опытом применения в качестве увлажняющего поверхность глаза и слезозаместительного средства [13]. Попытка рассмотрения его с точки зрения «противовирусного» или как минимум иммуномодулирующего средства неслучайна. Во-первых, у нас имеется собственный эмпирический положительный опыт его использования в клинической практике в качестве препарата с мощным реабилитационным эффектом, а во-вторых, в состав препарата входят такие активные биохимические вещества с многочисленными эффектами, как гепарин и гиалуроновая кислота [14–16]. С этой точки зрения детальное изучение свойств препарата в клеточных культурах представляет как научный, так и практический интерес. Примечательно, что в разведениях препарата 1/2 и 1/10 ни один из цитокинов вообще не определялся, а в меньших концентрациях нами обнаружена продукция некоторых из них. Так, например, в разведениях 1/40 и 1/1000 обращает на себя внимание выработка клетками культуры мРНК ИФН-α и -β, но продукция этих же цитокинов определяется и в контроле, поэтому говорить о стимулирующем эффекте хилопарин-комод® этих двух видов ИФН неправомерно. Аналогично нельзя утверждать, что хилопарин-комод® стимулирует выработку мРНК ИЛ-18 и ФНО-α, поскольку они определяются и в контрольных пробах. Судя по отсутствию продукции мРНК ИФН-λ1 и -λ2 по сравнению с контролем, препарат может оказывать ингибирующее действие на эти виды ИФН.

Самым неожиданным результатом изучения продукции генов цитокинов клетками конъюнктивы оказался противовоспалительный эффект препарата, проявившийся в подавлении синтеза острофазного провоспалительного цитокина мРНК ИЛ-6 и стимуляции продукции мРНК ИЛ-10 (в разведениях 1/40 и 1/1000), обладающего, наоборот, противовоспалительными свойствами. ИЛ-10 — это цитокин с выраженным противовоспалительным эффектом [18]. Он способен подавлять лихорадку как проявление воспалительной реакции. Вырабатывают ИЛ-10 Т-клетки и моноциты (макрофаги). ИЛ-10 ингибирует продукцию ИФН-γ Т-лимфоцитами и ЕК, продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, экспрессию рецепторов ФНО-α и ИЛ-12 на естественных киллерах. Способность ИЛ-10 ингибировать продукцию ИЛ-1, -6, ФНО-α макрофагами и их окислительный взрыв связан с его способностью угнетать продукцию ИЛ-12. Таким образом, иммунологический ответ, который получен от клеток конъюнктивы человека при добавлении препарата хилопарин-комод®, свидетельствует о преимущественно противовоспалительном действии препарата, что может быть обусловлено как самим гепарином, так и высокомолекулярной гиалуроновой кислотой, входящей в его состав [17].

Ключевой цифрой, на которую стоит обратить внимание при оценке потенциального противовирусного

эффекта в культуре клеток *Vero* при добавлении препарата хилопарин-комод®, является количество вируса в контрольном образце (выделено красным цветом). Для культуры, зараженной ВПГ 1-го типа, это количество составляет $8,7 \cdot 10^6$ копий ДНК в 1 мл. При добавлении препарата хилопарин-комод® в различных разведениях количество копий вирусной ДНК снижалось во всех случаях, но все-таки наибольший противовирусный эффект достигнут в разведении 1:2 — уровень репликации ВПГ-1 снижался в 800 раз и составлял $1,1 \cdot 10^4$ копий ДНК в 1 мл. При добавлении хилопарин-комод® в культуру клеток, зараженных ВПГ-2, наибольший эффект отмечен в разведении 1:2 — уровень репликации ВПГ-2 снижался в 300 раз ($6,6 \cdot 10^2$ коп./мл). Собственно, разведения препарата в данном научном эксперименте являются некой аналогией вполне реального практического факта —

разведения слезой любых препаратов, попадающих на глазную поверхность [19, 20]. Полученные данные позволяют дать объективное научное объяснение хорошему клиническому эффекту, наблюдаемому при лечении препаратом хилопарин-комод® пациентов с вирусной патологией переднего отрезка глаза (аденовирусным кератоконъюнктивитом, герпетическим кератитом). Доказанный в ходе экспериментов достаточно мощный противовирусный потенциал можно использовать, включая препарат хилопарин-комод® (гиалуроновой кислоты натриевая соль 1 мг + гепарин натрия 1300 МЕ) в схему терапии пациентов с данной патологией.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Д.Ю., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б. — научное редактирование; Чернакова Г.М., Мезентцева М.В. — написание текста; Клещева Е.А. — техническое редактирование, оформление библиографии; подготовка таблиц.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суббот А.М., Габашвили А.Н., Нестерова Т.В. Первичные культуры клеток из ткани роговицы как тест-системы для оценки действия офтальмологических препаратов и материал для изучения патогенеза заболеваний *in vitro*. Точка зрения. Восток — Запад. 2017;3:90–94. [Subbot A.M., Gabashvili A.N., Nesterova T.N. Cornea primary cell culture as test systems for assessment ophthalmological drugs and material for study of disease pathogenesis *in vitro*. East-Vest=Tochka zreniya. Vostok — Zapad. 2017;3:90–94. (In Russ.)]
2. Суекина И.А., Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Руссу Л.И., Клещева Е.А., Муртазалиева С.М., Мезентцева М.В. Оценка влияния комбинации офтальмологических препаратов на культуру клеток конъюнктивы человека (chang conjunctiva). Офтальмология. 2017;14(4):368–374. [Suetina I.A., Chernakova G.M., Maychuk D.Y., Mezentsseva M.V., Russu L.I., Kleshcheva E.A., Murtazaliev S.M. Evaluation of the effect of the ophthalmic remedies combination on the viability of human conjunctival cell culture chang conjunctiva]. Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya. 2017;14(4):368–374. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2017-4-368-374
3. Антонов А.А., Макарова А.С., Решикова В.С. Экспериментальные исследования эффективности ретиналамина. Национальный журнал глаукома. 2017;16(3):98–102. [Antonov A.A., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Experimental studies of Retinalamin efficacy. National Journal glaucoma=Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2017;16(3):98–102. (In Russ.)]
4. Александрова О.И., Околов И.Н., Тахтаев Ю.В., Хорольская Ю.И., Хинтуба Т.С., Блинова М.И. Сравнительная оценка цитотоксичности антимикробных глазных капель. Офтальмологические ведомости. 2015;8(1):89–97. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Takhtayev Yu.V., Khorolskaya Ju.I., Hintuba T.S., Blinova M.I. A comparative evaluation of antimicrobial eye drops cytotoxicity. Ophthalmology journal=Oftalmologicheskie ведомosti. 2015;8(1):89–97. (In Russ.)]
5. Тахтаев Ю.В., Хинтуба Т.С., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Александрова О.И., Блинова М.И. Количественная и качественная оценка цитотоксичности антибактериальных глазных капель фторхинолонового ряда *in vitro*. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2016;2:83–90. [Takhtayev Yu.V., Khintuba T.S., Okolov I.N., Khorolskaya Yu.I., Aleksandrova O.I., Blinova M.I. Quantitative and qualitative assessment of cytotoxicity of antibacterial eye drops of fluoroquinolones *in vitro*. Herald of education and science development of Russian Academy of Natural Sciences=Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiiskoi akademii estestvennykh nauk. 2016;2:83–90. (In Russ.)]
6. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Оценка цитотоксичности слезозаместительных препаратов с использованием системы *in vitro*. Офтальмология. 2017;14(1):59–66. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorolskaya Y.I., Panova I.E., Blinova M.I. Cytotoxicity Evaluation of Tear Substitutes Using *in vitro* System. Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya. 2017;14(1):59–66. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-59-6621
7. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях *in vitro*. Офтальмология. 2017;14(3):251–259. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorolskaya Y.I., Panova I.E., Blinova M.I. Influence of non-steroidal anti-inflammatory eye drops on the epithelium cells of the cornea and conjunctiva *in vitro*. Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya. 2017;14(3):251–259. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-251-25922
8. Мейхи Б. Вирусология. Москва: Мир; 1988. [Mahy B.W.J. Virology. Moscow: Mir; 1988. (In Russ.)]
9. Davies H.W., Appleby G., Cunningham P., Pereira M.S. The use of a continuous cell line for the isolation of influenza viruses. Bull World Health Organ. 1978;56(6):991–3.
10. Chomezynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Analytical biochemistry. 1987;162(1):156–9. DOI: 10.1006/abio.1987.9999
11. Gelder C.M., Thomas P.S., Yates D.H., Adcock I.M., Morrison J.F., Barnes P.J. Cytokine expression in normal, atopic and asthmatic subject using the combination of sputum induction and the polymerase chain reaction. Thorax. 1995;50(10):1033–7.
12. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. Seventh Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012.
13. Ткаченко Н.В., Астахов С.Ю. Опыт применения «Хилопарина» в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014;7(4):53–62. [Tkachenko N.V., Astakhov S.Yu. The experience of "Hyloparin" use in clinical practice. Ophthalmology journal=Oftalmologicheskie ведомosti. 2014;7(4):53–62. (In Russ.)]
14. Jiang Z., Dong X., Yan X., Liu Y., Zhang L., Sun Y. Nanogels of dual inhibitor-modified hyaluronic acid function as a potent inhibitor of amyloid β -protein aggregation and cytotoxicity. Scientific reports. 2018;8(1):3505. DOI: 10.1038/s41598-018-21933-6
15. Neuman M.G., Nanau R.M., Oruna-Sanchez L., Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2015;18(1):53–60.
16. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза глубоких вен. Трудный пациент. 2008;6(10):42–48. [Bokarev I.N., Popova L.V. Experience in the use of low molecular weight heparins in the treatment of deep vein thrombosis. Difficult patient=Trudnyi patsient. 2008;6(10):42–48. (In Russ.)]
17. Базарный В.В., Михайлова Н.П., Кочурова И.В., Исайкин А.И. Оценка влияния гиалуроновой кислоты на состояние гуморального иммунитета. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012;2(39):18. [Bazarny V.V., Mikhailova N.P., Kochurova I.V., Isaikin A.I. Assessment of hyaluronic acid effect on humoral immunity. Journal of Ural Medical Academic Science=Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2012;2(39):18. (In Russ.)]
18. Кетлинский С.А. Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. [Ketlinskii S.A. Simbirtsev A.S. Cytokines. Sankt-Peterburg: Foliant, 2008. (In Russ.)]
19. Nagataki S., Sugaya M. Methylcellulose and ointment vehicles: their effects on ocular pharmacokinetics. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1978;82(2):127–34.
20. Chrai S.S., Patton T.F., Mehta A., Robinson J.R. Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. Journal of pharmaceutical sciences. 1973;62(7):1112–21.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чернакова Галина Мэлсовна
кандидат медицинских наук, доцент
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Майчук Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук, руководитель терапевтического отдела
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Слонимский Юрий Борисович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

Московская глазная клиника
Слонимский Алексей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор
Семеновский пер., 11, Москва, 107023, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Клещева Елена Александровна
кандидат медицинских наук
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

ФГБОУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мезенцева Марина Владимировна
доктор биологических наук, заведующая лабораторией
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Chernakova Galina M.
PhD, docent
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Maychuk Dmitriy Yu.
MD, head of therapy department
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow 127486, Russia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Slonimsky Yuriy B.
MD, professor
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia

Moscow Ophthalmology Clinic
Slonimskiy Aleksei Yu.
MD, professor
Semenovskii lane, 11, Moscow, 107023, Russia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Kleshcheva Elena A.
PhD
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia

Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya
Mezentseva Marina V.
doctor of biol. sci., head of the laboratory
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russia

Мониторинг отдельных патогенетически значимых биохимических маркеров в слезной жидкости, офтальмологических показателей при сочетанной патологии диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации на фоне ангиопротекторной и антиоксидантной терапии

И.В. Воробьева^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123242, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, филиал № 1
Мамоновский пер., 7, Москва, 123001, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):189–199

Цель: оптимизация лечения ранних стадий сочетанной патологии глазного дна — диабетической ретинопатии (ДР без ДМО) и «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД AREDS I, II, III). **Пациенты и методы.** Всего в исследование вошло 120 человек (150 глаз). Исследуемая группа ИГ1 — контрольная — 30 человек (60 глаз). Исследуемая группа ИГ2 — ДР без ДМО и ВМД (AREDS I, II, III) — 30 человек (30 глаз). Лечение: 12 месяцев ангиопротектор — кальция добезилат (Докси-Хем®) в дозе по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день 6 месяцев, далее по 1 капсуле 500 мг 1 раз в день 6 месяцев и одновременно в течение 1 года — комплекс с антиоксидантным действием (Ретинорм) по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день. Исследуемая группа ИГ3 — ДР и ВМД «сухая» форма (AREDS I, II, III) — 30 человек (30 глаз). Лечение: в течение 12 месяцев Ретинорм по 1 капсуле 3 раза в день. Исследуемая группа ИГ4 — ДР без ДМО — 30 человек (30 глаз). Лечение: 12 месяцев Докси-Хем®. Мониторинг: ежемесячное стандартное офтальмологическое обследование, контроль компенсации сахарного диабета (HbA1C), определение уровня фактора роста эндотелия сосудов — VEGF-A в слезе. **Результаты.** На фоне лечения в ИГ2 острота зрения повысилась с $0,72 \pm 0,02$ до $0,87 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), уменьшилась толщина сетчатки с $290,2 \pm 2,1$ до $268,85 \pm 2,2$ мкм ($p < 0,05$), повысилась светочувствительность макулы с $21,0 \pm 0,2$ до $25,1 \pm 0,2$ дБ ($p < 0,05$), в слезе VEGF-A до $415,4 \pm 4,6$ пг/мл ($p > 0,05$). В ИГ3 — острота зрения повысилась с $0,74 \pm 0,02$ до $0,88 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), уменьшилась толщина сетчатки с $287,7 \pm 2,0$ до $272,8 \pm 2,2$ мкм ($p < 0,05$), повысилась светочувствительность макулы с $21,3 \pm 0,2$ до $24,5 \pm 0,2$ дБ ($p < 0,05$), VEGF-A — до $416,6 \pm 5,0$ пг/мл ($p > 0,05$). В ИГ4 — острота зрения повысилась с $0,70 \pm 0,02$ до $0,78 \pm 0,02$, ($p < 0,05$), уменьшилась толщина сетчатки с $288,1 \pm 4,4$ до $280,1 \pm 2,4$ мкм ($p < 0,05$), повысилась светочувствительность макулы с $21,2 \pm 0,2$ до $23,2 \pm 0,2$ дБ, VEGF-A — до $415,9 \pm 3,8$ пг/мл ($p > 0,05$). **Заключение.** Комбинированная ангиопротекторная (Докси-Хем®) и антиоксидантная терапия (Ретинорм) при своевременном применении на ранних стадиях сочетанной патологии (ДР и ВМД) позволяют стабилизировать, отсрочить развитие тяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия без диабетического макулярного отека, возрастная макулярная дегенерация «сухая» форма, Докси-Хем®, Ретинорм, фактор роста эндотелия сосудов, гликированный гемоглобин

Для цитирования: Воробьева И.В. Мониторинг отдельных патогенетически значимых биохимических маркеров в слезной жидкости, офтальмологических показателей при сочетанной патологии диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации на фоне ангиопротекторной и антиоксидантной терапии. *Офтальмология*. 2018;15(2):189–199. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-189-199>

Прозрачность финансовой деятельности: Автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Monitoring of Separate Pathogenetically Significant Biochemical Markers in Lacrimal Fluid, Ophthalmological Parameters with Combined Pathology of Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration on the Background Angioprotective and Antioxidant Therapy

I.V. Vorobyeva^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia

² City S.P. Botkin Clinical Hospital, Department of Health of Moscow, Branch No. 1
Mamonovsky per., 7, Moscow, 123001, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):189–199

Object: Optimization of treatment in early stages of combined fundus pathology diabetic retinopathy (DR without DME) and dry type of age-related macular degeneration (AMD AREDS I, II, III). **Patients and methods:** 120 people (150 eyes). Study group 1 (SG1) — control 60 people. (60 eyes); study group 2 (SG2) — 30 people. (30 eyes) — DRI without DME and AMD AREDS I, II, III) treatment: 1 year with angioprotective calcium dobesilate (Doxi-Hem®) dose of 500 mg 3 after 6 months, 500 mg once a day for 6 months and at the same time 1 year antioxidant agent (Retinorm) 1 capsule 3 times a day; study group 3 group (SG3) 30 people. (30 eyes) — with DRO and dry type of AMD (AREDS I, II, III) 1 year Retinorm 1 capsule 3 times a day; study group 4 (SG4) with DRI without DME — 30 people. (30 eyes) 1 year Doxi-Hem®. Monitoring: monthly standard ophthalmologic examination, control of diabetes mellitus (HbA1C) compensation, VEGF-A vascular endothelial growth factor in tear. **Results.** Visual acuity increased on the background of treatment in all three groups (IG2,3,4): in SG2 from 0.72 ± 0.02 to 0.87 ± 0.02 , $p < 0.05$; the thickness of the retina decreased from 290.2 ± 2.1 to $268.85 \pm 2.2 \mu\text{m}$, $p < 0.05$, the photosensitivity increased from 21.0 ± 0.2 to $25.1 \pm 0.2 \text{ dB}$ $p < 0.05$; in the tear VEGF-A to $415.4 \pm 4.6 \text{ pg/ml}$, $p < 0.05$. In SG3, visual acuity increased from 0.74 ± 0.02 to 0.88 ± 0.02 , $p < 0.05$; the thickness of the retina decreased from 287.7 ± 2.0 to $272.8 \pm 2.2 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$); increased photosensitivity from 21.3 ± 0.2 to $24.5 \pm 0.2 \text{ dB}$, $p < 0.05$; in the VEGF-A slip to $416.6 \pm 5.0 \text{ pg/ml}$, $p > 0.05$. In IG4 visual acuity increased from 0.70 ± 0.02 to 0.78 ± 0.02 , $p < 0.05$; the thickness of the retina decreased from 288.1 ± 4.4 to $280.1 \pm 2.4 \mu\text{m}$, $p < 0.05$; the photosensitivity increased from 21.2 ± 0.2 to $23.2 \pm 0.2 \text{ dB}$; VEGF-A up to $415.9 \pm 3.8 \text{ pg/ml}$, $p > 0.05$. **Conclusion.** Combined therapy of angioprotective (Doxi-Hem®) and antioxidant therapy (Retinorm) with timely appointment at early dry stages of combined pathology (DR and AMD) will allow to stabilize, delay the development of severe forms of the disease.

Keywords: diabetic retinopathy without diabetic macular edema; age-related macular degeneration dry type; Doxi-Hem®, Retinorm, Vascular Endothelial Growth Factor, glycated hemoglobin

For citation: Vorobyeva I.V. Monitoring of Separate Pathogenetically Significant Biochemical Markers in Lacrimal Fluid, Ophthalmological Parameters with Combined Pathology of Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration on the Background Angioprotective and Antioxidant Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):189–199. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-189-199>

Financial Disclosure: The author has no a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе двух заболеваний (ДР и ВМД) отводят значительную роль «окислительному стрессу», увеличению количества свободных радикалов, дисфункции эндотелия, активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) с развитием неоваскуляризации и в ряде случаев необратимой потери зрения.

Метаанализ 18 международных проспективных перекрестных исследований к значимым факторам отнес именно «окислительный стресс», гиперхолестеринемия, наследственность, курение, атеросклероз и особенности диеты. Эти и другие вопросы продолжают активно изучаться на современном этапе. Так, в 2018 году Assel M.J и соавт. пришли к выводу, что генетические полиморфизмы CFH и ARMS2 не позволяют предсказывать реакцию на антиоксидант и цинк при ВМД [1]. В 2017 году Rinsky

и соавт. изучали фенотип макрофагов при макулярной дегенерации и выявили антиоксидантное, противовоспалительное и антиангиогенное влияние пероральных добавок, в том числе включающих лютеин и цинк [2]. Исследование 2014 года Mervat A.A., Eman M.A., Amal I.E. показало наличие антиоксидантного действия селена [3, 4]. В 2017–2018 годы Kim E.K. и соавт. проанализировали взаимосвязь между приемом антиоксидантов, каротиноидов, овощей, фруктов как при курении, так и при здоровом образе жизни и пришли к заключению о профилактическом антиоксидантном влиянии большого количества овощей и фруктов в отношении ВМД [5, 6]. Gong X.M. и соавт. изучали ретикулярный пигментный эпителий (РПЭ) и защитное влияние лютеина на эпителиальные клетки сетчатки при окислительном стрессе [7]. Power R. и соавт. выявили, что у пациентов с изначально низким уровнем макулярного пигмента в сетчатке дополнительный прием каротиноидов улучшает память [8].

И.В. Воробьева

Sarialtin S.Y. представил обзор относительно роли макулярных ксантофилов при ВМД, ДР и других глазных заболеваниях, их антиоксидантном и защитном потенциале в отношении дегенеративных изменений сетчатки [9]. Общеизвестно, что для «сухой», или начальной, формы ВМД характерна прогрессирующая атрофия ПЭС и хориокапиллярного слоя в макулярной зоне, образование дефектов ПЭС, формирование друз. Липофусцин способен в условиях длительной экспозиции видимого света образовывать свободные радикалы — токсичные активные формы кислорода, повреждающие клеточные мембраны [10]. В период с 1992 по 2005 год в 11 клинических центрах США проводилось исследование AREDS [11] (Age Related Eye Disease Study). Целью исследований AREDS было определение влияния добавок, содержащих высокие дозы витаминов С и Е, микроэлементов цинка и меди, а также бета-каротина и др. на прогрессирование ВМД и остроту зрения у пациентов. В результате было доказано, что прием пациентами формулы AREDS в течение 10 лет сопровождался 25%-ным снижением частоты развития поздней стадии ВМД, а риск снижения остроты зрения на три и более строчек уменьшился на 19 % [11]. После анализа результатов AREDS был спланирован и проведен второй этап исследования. Одной из целей AREDS 2 [12] (2006–2012 гг.) было изучение влияния комбинации лютеин/зеаксантин в сочетании с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 ПНЖК) на прогрессирование поздних стадий ВМД. Исследование проходило в 82 клинических центрах с участием 4203 пациентов с имеющимся риском прогрессирования или развития поздней стадии ВМД. При применении омега-3 ПНЖК профилактический эффект при ВМД не был установлен. Прием лютеина/зеаксантина снижал риск неоваскуляризации на 11 %, а развитие поздних стадий ВМД — на 10 %. По сравнению с результатами AREDS при замене бета-каротина в формуле AREDS на лютеин + зеаксантин наблюдалось дополнительное снижение риска развития поздних стадий ВМД с 34 до 30 % [13]. Усовершенствованная формула AREDS2 [12] включает в себя: витамин С 500 мг, витамин Е 268 мг, лютеин 10 мг, зеаксантин 2 мг, цинк 25 мг и медь 2 мг. На основе исследований AREDS2 [12, 13] был разработан сбалансированный комплекс Ретинорм с антиоксидантным эффектом, в состав которого входят 500 мг витамина С, 150 мг витамина Е, 10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина, 25 мг цинка, 2 мг меди и дополнительно 0,1 мг селена. Включение витаминов и антиоксидантов в схему лечения ВМД одобрено в России приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации»¹. Кроме того, витаминно-минеральные комплексы антиоксидантного действия, содержащие лютеин и зеаксантин, включены в клинические рекомендации «Диагностика и лечение возрастной макулярной дегенерации»².

1 Российская газета. 2013;131/1(6107):68, (special issue). Access mode: <http://base.garant.ru/70349736/>

2 <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/261-vozrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>

При ДР в течение многих лет продолжает активно изучаться ангиопротектор кальция добезилат [14]. Этот вопрос интересен во всем мире в отношении потенциального системного метода лечения ранних стадий ДР и одобрен приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке»³. Ангиопротектор кальция добезилат (Докси-Хем® РУ № П N012627/01 от 28.03.2012) зарегистрирован в России с официальным показанием при диабетической ретинопатии. Важнейшим эффектом кальция добезилата (КД) является антиангиогенный эффект, доказанный исследованиями в отношении ингибирования нескольких факторов роста, таких как VEGF и фактор роста фибробластов [15], HIF-1-индуцибельный фактор [16].

Для оценки эффективности препаратов важно использовать такие методы исследования, как определение светочувствительности макулы (СМ) по результатам фундус-микропериметрии [17–21], прижизненная оценка морфологии сетчатки по результатам оптической когерентной томографии (ОКТ), и проводить сопоставление данных светочувствительности и морфологической структуры сетчатки [21, 22]. В более тяжелых случаях заболевания (диабетический макулярный отек, пролиферативные изменения) применяют лазерную коагуляцию сетчатки [23, 24]. Консервативное лечение (при необходимости в комбинации с лазерным лечением, с анти-VEGF-терапией, с хирургическим лечением) позволяет длительно стабилизировать и сохранять клинко-морфологическое состояние сетчатки, отсрочить или не допустить развитие более тяжелых стадий ДР [25–29].

Данное исследование предпринято как продолжение изучения патогенетических подходов к лечению не только диабетической ретинопатии [30], но и сочетанной патологии глазного дна (ДР и ВМД AREDS I, II, III).

Цель: оптимизация лечения ранних стадий сочетанной патологии глазного дна при диабетической ретинопатии (ДР без ДМО) и ранних формах возрастной макулярной дегенерации (ВМД AREDS I, II, III).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина», филиал № 1 ДЗ г. Москвы. Всего в исследование вошло 120 человек (150 глаз): 30 человек — здоровые лица (60 глаз), 90 пациентов (90 глаз) с СД 2-го типа с ДР, из них женщин 64,3 % и мужчин 35,7 %. Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 2,2$ года. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Группа 1 (ИГ1) была контрольной и состояла из 30 человек (60 глаз); в группу 2 (ИГ2) вошли 30 человек (30 глаз) — пациенты с непролиферативной диабетической ретинопатией без ДМО (ДР1 без ДМО)

3 Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1492н // Consultant plus. 2013;10

и возрастной макулярной дегенерацией «сухая» форма (по AREDS I, II, III) Пациенты этой группы в течение 12 месяцев получали консервативное комбинированное лечение с применением ангиопротектора кальция добезилат (Докси-Хем®) в дозе по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день в течение шести месяцев, далее по 1 капсуле 500 мг 1 раз в день шесть месяцев и одновременно в течение 12 месяцев комплекс с антиоксидантным действием (Ретинорм) по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день во время еды (схема применения: месяц — прием, месяц — перерыв, и далее такой же курс в течение 12 месяцев). Группа 3 (ИГ3) состояла из 30 человек (30 глаз) и включала пациентов с ДРО (СД 2-го типа без диабетического поражения глаз) и ВМД «сухая» форма (AREDS I, II, III). Пациенты этой группы получали консервативное лечение в течение года в виде комплекса с антиоксидантным действием (Ретинорм) по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день во время еды (по схеме месяц прием, месяц перерыв, далее такой курс в течение 12 месяцев). Группа 4 (ИГ4) включала 30 человек (30 глаз) с непролиферативной диабетической ретинопатией ДРП (ДРП без ДМО). Эти пациенты получали в течение года консервативное лечение ангиопротектором кальция добезилат (Докси-Хем®) в дозе по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день в течение шести месяцев, далее по 1 капсуле 500 мг 1 раз в день шесть месяцев. Длительность течения СД 2-го типа до 5 лет была зарегистрирована в 26,9 % случаев, 10 лет — в 35,3 %, 11–15 лет — в 22,1 %, более 15 лет — в 15,7 %. Средний уровень гликемии натощак у этих пациентов составлял $8,1 \pm 0,2$ ммоль/л, гликированного гемоглобина — $7,5 \pm 0,2$. Все эти пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

Анализ морфологической структуры сетчатки проводили с применением оптического когерентного томографа RTVue-100 (OptoVue, США), фоторегистрацию глазного дна — с помощью фундус-камеры NM-1000 (Nidek, Германия), флюоресцентную ангиографию (ФАГ) сетчатки — с использованием фундус-камеры FF 450 Plus (Carl Zeiss, Германия) при внутривенном введении 5 мл 10%-го раствора флюоресцеина натрия. Лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС) выполняли с помощью фотокоагулятора Nidek GYC 1000 (Япония), щелевой лампы NIDEK SL-1800 type (Япония), биохимическое исследование в слезной жидкости фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием люминометра Perkin-Elmer VictorX3 (Perkin-Elmer, США), при этом определяли концентрацию VEGF-A (Quantikine ELISA VEGF Immunoassay kit (R&D Systems, США), чувствительность — 9 пг/мл).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты всех трех исследуемых групп получали лечение в течение 12 месяцев с ежемесячным мониторингом офтальмологических показателей, VEGF-A слезной жидкости. В соответствии с исследуемыми группами лечение было консервативным: либо монотерапия

с использованием ангиопротектора кальций добезилат (Докси-Хем®) или комплекса с антиоксидантным действием (Ретинорм); либо комбинированная терапия с помощью ангиопротектора (Докси-Хем®) и комплекса с антиоксидантным действием (Ретинорм).

В исследуемой группе ИГ2 до лечения МКОЗ достоверно повысилась до $0,72 \pm 0,02$, после лечения — до $0,87 \pm 0,02$ ($p < 0,05$); уменьшилась ЦТС, которая составила до лечения $290,2 \pm 2,1$, после лечения — $268,85 \pm 2,2$ мкм ($p < 0,05$); повысилась СМ, которая была до лечения $21,0 \pm 0,2$, после лечения — $25,1 \pm 0,2$ дБ ($p < 0,05$). Получены статистически значимые различия для всех показателей (МКОЗ, ЦТС, СМ) не только до и после лечения, но и по сравнению с предыдущими результатами исследования (1–12 месяцев). Результаты мониторинга офтальмологических показателей представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что в ИГ2 до лечения МКОЗ была невысокой и составляла $0,72 \pm 0,02$ (по сравнению с контролем достоверно ниже ($p < 0,05$)), что может свидетельствовать о значительной длительности сочетанной патологии (ДР и ВМД). Лечение положительно повлияло на все показатели: увеличилась МКОЗ, СМ, уменьшилась ЦТС, хотя в первые два месяца изменение было не достоверным ($p > 0,05$). Статистически значимый положительный результат получен через 3 месяца лечения и при дальнейшем ежемесячном наблюдении до 12 месяцев отмечалась положительная динамика ($p < 0,05$). Таким образом, при комбинированном лечении удалось предотвратить прогрессирование сочетанной патологии (табл. 1). На рис. 1 представлен клинический пример при наличии сочетанной патологии (ДР и ВМД) до лечения и на фоне комбинированного лечения в течение 12 месяцев.

Результаты мониторинга офтальмологических показателей ИГ3 представлены в таблице 1, из которой следует, что до лечения как МКОЗ, так и СМ, были достоверно ниже контрольных значений ($0,74 \pm 0,02$ и $21,3 \pm 0,2$ дБ, соответственно, $p < 0,05$); а ЦТС достоверно выше ($287,7 \pm 2,0$ мкм, $p < 0,05$). После лечения МКОЗ составила — $0,86 \pm 0,02$ ($p < 0,05$); ЦТС достоверно уменьшилась до $272,8 \pm 2,2$ мкм ($p < 0,05$); СМ повысилась до $24,5 \pm 0,2$ дБ ($p < 0,05$). Клинический пример пациента из этой группы представлен на рис. 2.

При наличии сочетанной патологии ДРО и ВМД «сухая» форма (AREDS I, II, III) выявлено, что проводимое лечение положительно повлияло на все офтальмологические показатели ($p < 0,05$). Таким образом, в ИГ3 при лечении комплексом с антиоксидантным действием (Ретинорм) в течение 12 месяцев удалось предотвратить прогрессирование сочетанной патологии.

После лечения в ИГ4 МКОЗ достоверно повысилась до $0,78 \pm 0,02$ ($p < 0,05$); ЦТС уменьшилась до $280,1 \pm 2,4$ мкм ($p < 0,05$); СМ повысилась до $23,2 \pm 0,2$ дБ ($p < 0,05$). Результаты лечения в течение 12 месяцев с ежемесячным контролем представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что в ИГ4 до лечения МКОЗ была достоверно ниже контрольной и составляла $0,74 \pm 0,02$

Таблица 1. Динамика показателей МКОЗ, ЦТС и СМ на фоне ангиопротекторной терапии (Докси-Хем®) и антиоксидантной терапии (Ретинорм), $M \pm m, p$ **Table 1.** Dynamics of BCVA, CTR and SM with therapy Doxey-Hem® and Retinorm, $M \pm m, p$

Исследуемые группы (ИГ2, -3, -4) до и после лечения		Группа Group	МКОЗ MCVA $M \pm m, p < 0,05$	ЦТС, мкм CTR, μm $M \pm m, p < 0,05$	СМ, дБ PR, db $M \pm m, p < 0,05$
№	Контроль Controle	Контр.	0,9 $\pm$ 0,02	255,6 $\pm$ 2,1	27,7 $\pm$ 0,2
0	До лечения Before treatment	ИГ2	0,72 $\pm$ 0,02	290,2 $\pm$ 2,1	21,0 $\pm$ 0,2
		ИГ3	0,74 $\pm$ 0,02	287,7 $\pm$ 2,0	21,3 $\pm$ 0,2
		ИГ4	0,7 $\pm$ 0,02	288,1 $\pm$ 4,4	21,2 $\pm$ 0,2
1	1 месяц после лечения 1 month after treatment	ИГ2	0,75 $\pm$ 0,02, $p > 0,05$	288,1 $\pm$ 2,3, $p > 0,05$	21,3 $\pm$ 0,2, $p > 0,05$
		ИГ3	0,78 $\pm$ 0,02, $p > 0,05$	284,1 $\pm$ 2,2, $p > 0,05$	21,6 $\pm$ 0,2, $p > 0,05$
		ИГ4	0,72 $\pm$ 0,02, $p > 0,05$	286,9 $\pm$ 2,0, $p > 0,05$	21,4 $\pm$ 0,2, $p > 0,05$
2	2 месяца после лечения 2 months after treatment	ИГ2	0,75 $\pm$ 0,02, $p > 0,05$	285,4 $\pm$ 2,2, $p > 0,05$	21,5 $\pm$ 0,2, $p > 0,05$
		ИГ3	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	282,3 $\pm$ 2,3, $p > 0,05$	21,6 $\pm$ 0,2, $p > 0,05$
		ИГ4	0,74 $\pm$ 0,02, $p > 0,05$	286,7 $\pm$ 2,7, $p > 0,05$	21,6 $\pm$ 0,2, $p > 0,05$
3	3 месяца после лечения 3 months after treatment	ИГ2	0,75 $\pm$ 0,02, $p > 0,05$	283,7 $\pm$ 2,4, $p < 0,05$	22,1 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,8 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	281,2 $\pm$ 2,3, $p < 0,05$	22,0 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,76 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	286,2 $\pm$ 2,1, $p < 0,05$	22,0 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
4	4 месяца после лечения 4 months after treatment	ИГ2	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	283,4 $\pm$ 2,2, $p < 0,05$	22,4 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,8 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	279,1 $\pm$ 2,6, $p < 0,05$	22,4 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,77 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	285,3 $\pm$ 2,4, $p < 0,05$	22,3 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
5	5 месяцев после лечения 5 months after treatment	ИГ2	0,79 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	282,1 $\pm$ 2,3, $p < 0,05$	22,8 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,81 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	276,1 $\pm$ 2,2, $p < 0,05$	22,7 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,77 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	284,7 $\pm$ 2,1, $p < 0,05$	22,5 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
6	6 месяцев после лечения 6 months after treatment	ИГ2	0,8 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	278,0 $\pm$ 2,3, $p < 0,05$	23,2 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,81 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	275,3 $\pm$ 2,1, $p < 0,05$	23,0 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	284,2 $\pm$ 2,4, $p < 0,05$	22,8 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
7	7 месяцев после лечения 7 months after treatment	ИГ2	0,82 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	277,2 $\pm$ 2,2, $p < 0,05$	23,6 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,83 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	274,7 $\pm$ 2,2, $p < 0,05$	23,0 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	283,6 $\pm$ 2,4, $p < 0,05$	22,8 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
8	8 месяцев после лечения 8 months after treatment	ИГ2	0,82 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	275,8 $\pm$ 2,1, $p < 0,05$	23,9 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,83 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	274,2 $\pm$ 2,0, $p < 0,05$	23,5 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	282,9 $\pm$ 2,6, $p < 0,05$	23,0 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
9	9 месяцев после лечения 9 months after treatment	ИГ2	0,83 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	274,4 $\pm$ 2,0, $p < 0,05$	24,4 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,84 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	273,9 $\pm$ 2,4, $p < 0,05$	23,9 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	282,7 $\pm$ 2,5, $p < 0,05$	23,0 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
10	10 месяцев после лечения 10 months after treatment	ИГ2	0,84 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	272,2 $\pm$ 2,0, $p < 0,05$	24,6 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,84 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	273,3 $\pm$ 2,3, $p < 0,05$	24,1 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	282,1 $\pm$ 2,4, $p < 0,05$	23,1 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
11	11 месяцев после лечения 11 months after treatment	ИГ2	0,86 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	270,4 $\pm$ 2,0, $p < 0,05$	24,8 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,85 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	272,9 $\pm$ 2,1, $p < 0,05$	24,3 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	280,1 $\pm$ 2,3, $p < 0,05$	23,1 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
12	12 месяцев после лечения 12 months after treatment	ИГ2	0,87 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	268,8 $\pm$ 2,2, $p < 0,05$	25,1 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ3	0,86 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	272,8 $\pm$ 2,2, $p < 0,05$	24,5 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$
		ИГ4	0,78 $\pm$ 0,02, $p < 0,05$	280,1 $\pm$ 2,4, $p < 0,05$	23,2 $\pm$ 0,2, $p < 0,05$

($p < 0,05$), что может свидетельствовать о длительно существовавшей непролиферативной диабетической ретинопатии ДРП (ДРП без ДМО): СМ также была достоверно ниже ($21,2 \pm 0,2$ дБ, $p < 0,05$); а ЦТС достоверно выше — $288,1 \pm 4,4$ мкм ($p < 0,05$). В этой группе проводимое лечение положительно повлияло на все офтальмологические показатели, хотя в первые 2 месяца показатели изменились недостоверно ($p > 0,05$). Статистически значимый положительный результат был получен через 3 месяца, и при дальнейшем ежемесячном наблюдении до 12 месяцев отмечалась положительная динамика ($p < 0,05$). Таким образом, в ИГ4 при лечении ангиопротектором кальция добезилат (Докси-Хем®) в течение 12 месяцев удалось предотвратить прогрессирование диабетической патологии.

Было проведено определение основного патогенетического маркера — фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A (пг/мл), в слезной жидкости до лечения и на фоне разных видов лечения во всех исследуемых группах (рис. 3).

Из рис. 3 следует, что уровень VEGF-A (пг/мл) в слезной жидкости до лечения и через 12 месяцев после разных видов лечения во всех трех группах не увеличился. В контроле уровень VEGF-A составил $214,5 \pm 13,3$ пг/мл, что достоверно ниже, чем при ДР и ВМД ($p < 0,05$); в ИГ2 — $415,8 \pm 2,9$, в ИГ3 — $416,8 \pm 4,1$, в ИГ4 — $414,4 \pm 4,1$ пг/мл, а после лечения — $415,4 \pm 4,6$, $416,6 \pm 5,0$, $415,9 \pm 3,8$ пг/мл, соответственно, ($p > 0,05$), что свидетельствовало о стабилизации процесса на фоне лечения.

Из рис. 4 следует, что наилучший результат относительно МКОЗ отмечен в ИГ2 на фоне комбинированной ангиопротекторной и антиоксидантной терапии (Докси-Хем® и Ретинорм).

На рис. 5 представлен показатель ЦТС во всех группах на фоне разных видов лечения.

Из рис. 5 следует, что наилучший достоверный морфологический результат, касающийся ЦТС, получен на фоне сочетанной ангиопротекторной (Докси-Хем®)

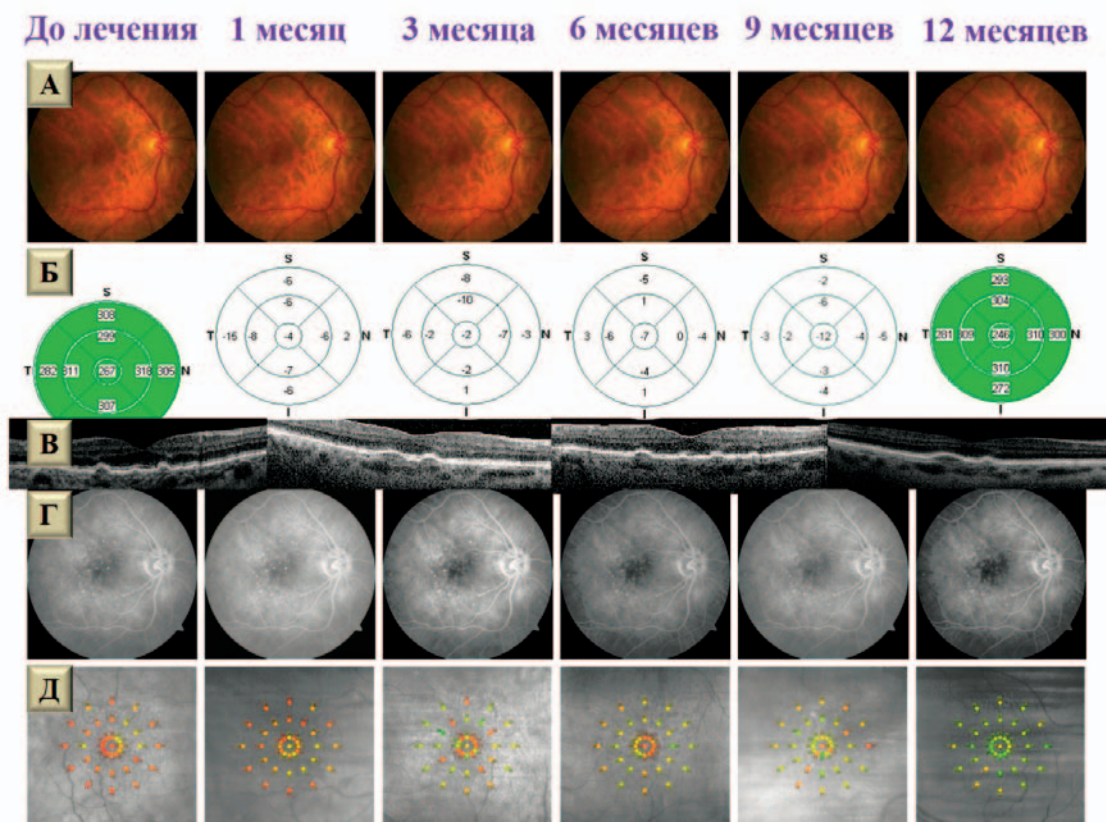


Рис. 1. Клинический пример. Пациентка П., 67 л. СД 2-го типа, ДРП без ДМО и ВМД (AREDS 3). HbA1c 7,3 %. На фоне лечения в течение года: А — фото глазного дна ОД в течение 12 месяцев лечения: в макуле множественные сухие друзы, мелкие геморрагии уменьшились; Б — ОКТ макулы: ОС цветовая карта с постепенным уменьшением толщины сетчатки в 9 зонах; В — ОКТ β-сканирование — неровный пигментный эпителий (друзы), состояние пигментного эпителия улучшается на фоне лечения; Г — флюоресцентная ангиография: МГ, МА в макулярной зоне, ФАГ-признаки сухих друз; Д — фундус-микропериметрия МАΙΑ ОС: представлена карта световой чувствительности макулы с улучшением через 12 месяцев после лечения

Fig. 1. Clinical example. Patient P., 67 years old. Diabetes type 2, DRI without DMO and AMD (AREDS 3). Background treatment during the year: А — fundus photos OD during 12 months. treatment: in the macula, many dry drusen, decreased small hemorrhages; Б — OCT macula: OS color map with a gradual decrease of thickness of the retina in 9 zones; В — OCT β-scanning — uneven pigment epithelium (drusen), the condition of the pigment epithelium improves during treatment; Г — fluorescein angiography: Microhemorrhages, Microaneurysms in the macular zone, FA-signs of dry drusen; Д — fundus microperimetry MAIA OS: presented map of the light sensitivity of the macula with improvement after 12 months

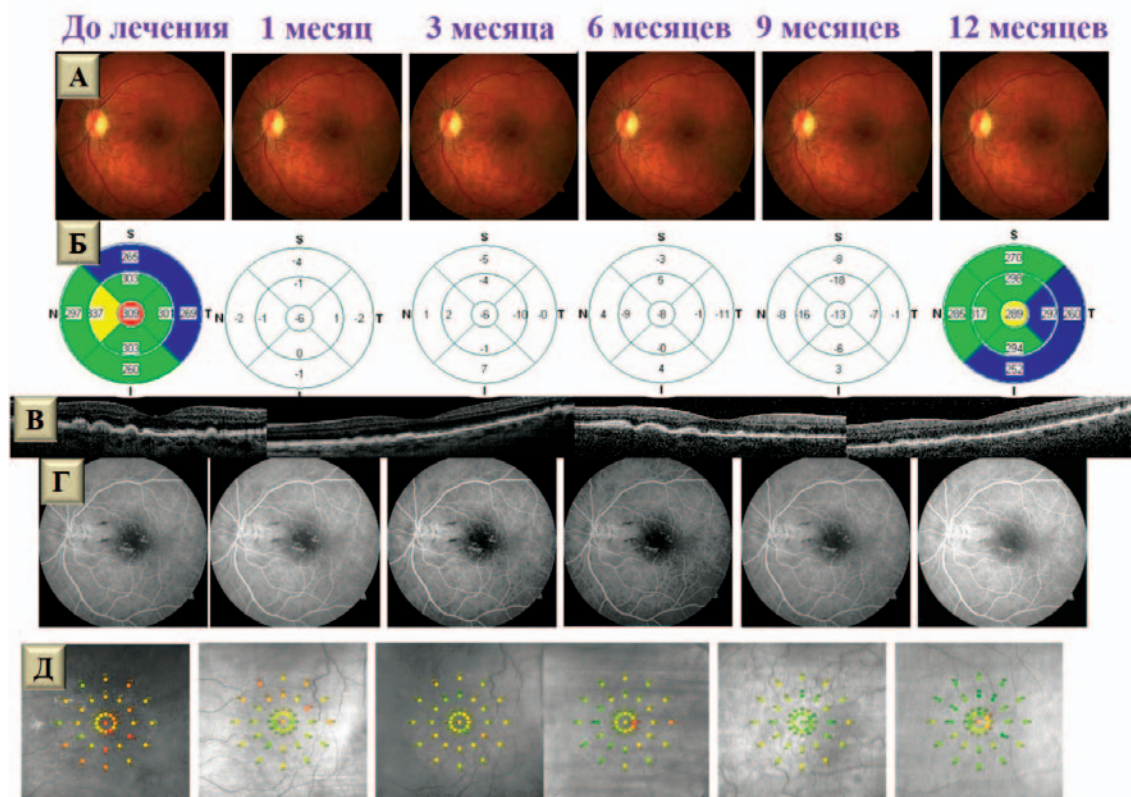


Рис. 2. Пациентка П., 61 год. СД 2-го типа, ДРО, ВМД AREDS 2. HbA1c 7,5 %. А — фото глазного дна ОС на фоне лечения в течение 12 месяцев: в макуле сухие друзы, мелкие геморрагии уменьшились у ДЗН; Б — ОКТ макулы: ОС цветовая карта с постепенным уменьшением толщины сетчатки в 9 зонах; В — ОКТ β -сканирование: друзы делают пигментный эпителий неровным, но к концу 12 мес. состояние пигментного эпителия улучшается; Г — флюоресцентная ангиография: у ДЗН геморрагии, в макулярной зоне ФАГ-признаки сухих друз; Д — фундусмикроскопия МАИА ОС: представлена карта световой чувствительности макулы

Fig. 2. Patient P., 61 year. Diabetes type 2, DRD, AMD AREDS 2. HbA1c 7.5 %. А — fundus photo OS during 12 months of treatment: in the macula dry drusen, small hemorrhages decreased at the Optic disc; Б — OCT macula: OS color map with a gradual decrease of thickness of the retina in 9 zones; В — OCT β -scanning: drusen make the pigment epithelium uneven, at the end of 12 months. The condition of the pigment epithelium is improved; Г — fluorescein angiography: hemorrhages at the Optic Disc, in the macular zone FA-signs of dry drusen; Д — fundus microperimetry MAIA OS: presented map of the light sensitivity of the macula

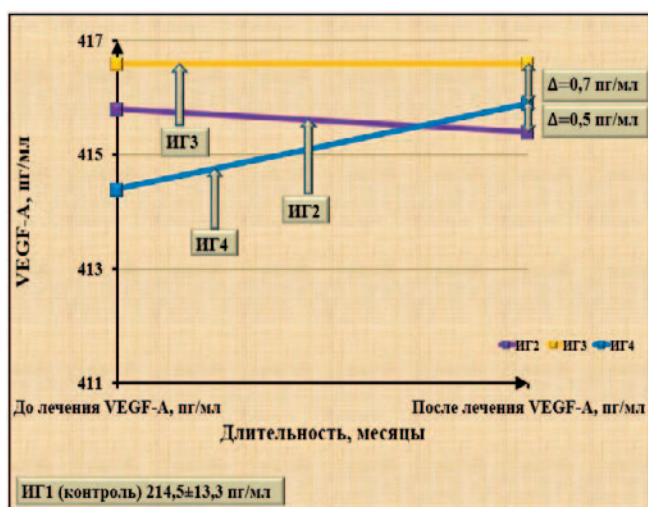


Рис. 3. Показатели фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A (пг/мл) на фоне разных видов лечения

Fig. 3. VEGF-A (pg/ml) at different types of treatment

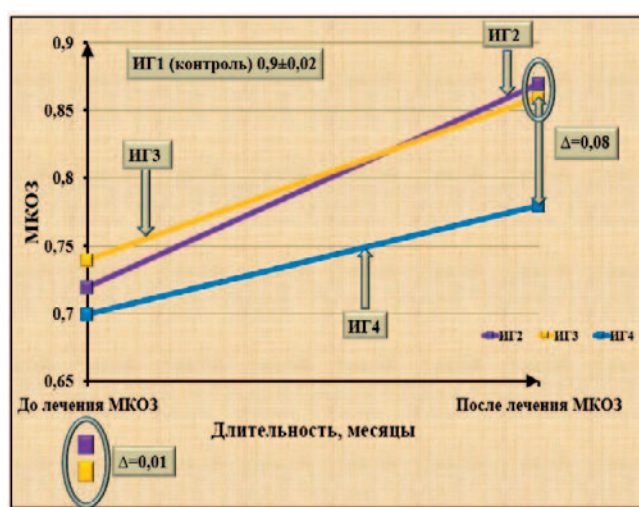


Рис. 4. МКОЗ во всех группах

Fig. 4. MCVA in all groups

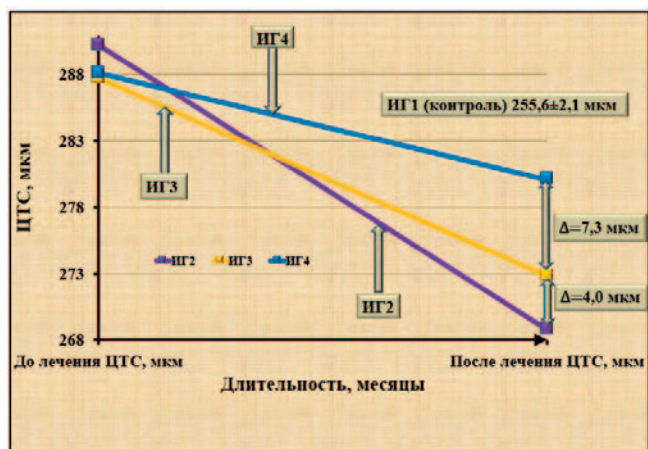


Рис. 5. ЦТС во всех группах на фоне разных видов лечения

Fig. 5. CTR at different types of treatment

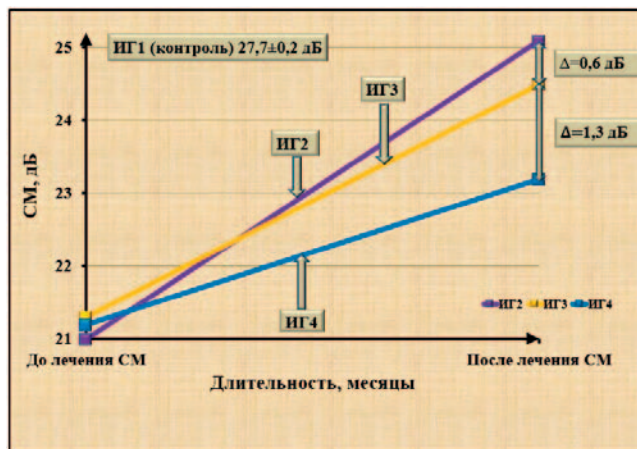


Рис. 6. Светочувствительность макулы на фоне разных видов лечения

Fig. 6. Photosensitivity of the macula at different types of treatment

и антиоксидантной (Ретинорм) терапии при ДРП без ДМО и ВМД «сухая» форма (AREDS I, II, III).

На рис. 6 представлены данные по светочувствительности макулы на фоне разных видов лечения.

Из рис. 6 следует, что наилучший достоверный функциональный результат по повышению светочувствительности макулы получен на фоне сочетанной ангиопротекторной (Докси-Хем®) и антиоксидантной (Ретинорм) терапии при ДРП без ДМО и «сухой» формы ВМД (AREDS I, II, III).

Учитывая, что пациенты всех трех групп имели СД 2-го типа, за степенью компенсации диабета при исследовании в течение года наблюдали совместно с эндокринологом. Выявлены корреляционные достоверные прямые и обратные связи между офтальмологическими показателями и уровнем HbA1c, %. Эти данные свидетельствуют о влиянии тяжелого общего заболевания

СД 2-го типа на светочувствительность макулы, толщину сетчатки в макулярной и парамаккулярной зонах, на ключевой патогенетический маркер двух заболеваний (ДРП и ВМД) — VEGF-A в слезной жидкости. Корреляционные взаимосвязи представлены на рис. 7.

Из рис. 7 следует, что в анализируемой ИГ2 между ЦТС и уровнем HbA1c до и после лечения существуют достоверные, прямые, сильные связи (соответственно: $r = 0,81, p < 0,05$; $r = 0,79, p < 0,05$) и значимое уменьшение ЦТС с $290,2 \pm 2,1$ до $268,8 \pm 2,2$ мкм ($p < 0,05$); прямые, сильные связи между уровнем VEGF-A в слезной жидкости и уровнем HbA1c ($r = 0,76, p < 0,05$; $r = 0,77, p < 0,05$), снижение уровня VEGF-A ($p > 0,05$). Между СМ и уровнем HbA1c до лечения имеется достоверная, обратная связь средней силы ($r = -0,67, p < 0,05$), после лечения — достоверная обратная слабая связь ($r = -0,64, p < 0,05$) и значимое увеличение СМ с $21,0 \pm 0,2$ до $25,1 \pm 0,2$ дБ

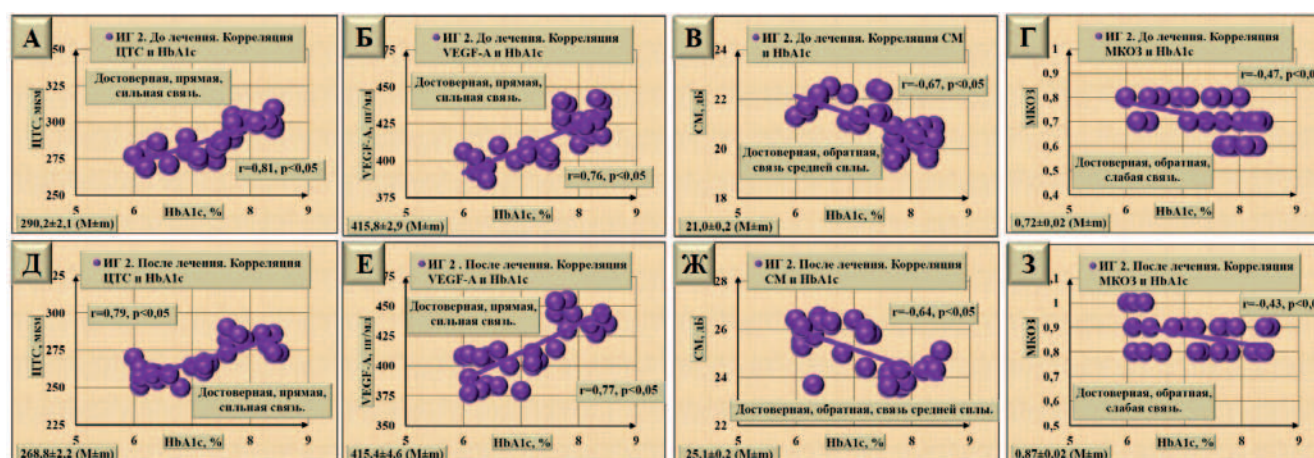


Рис. 7. Корреляционные связи между степенью тяжести СД 2-го типа (по уровню HbA1c) и офтальмологическими показателями (МКОЗ, ЦТС, СМ), VEGF-A в слезной жидкости на фоне консервативной ангиопротекторной и антиоксидантной терапии (Докси-Хем® и Ретинорм) в группе в ИГ2 при ДР I без ДМО и ВМД (AREDS I, II, III)

Fig. 7. Correlation between type 2 diabetes severity and the level of HbA1c (%), ophthalmic (MCVA, CTR, SM), VEGF-A indicators at therapy with angioprotective and antioxidant treatment (Doxie-Chem and Retinorm) in the group IG2 with DR I without DMO and AMD (AREDS I, II, III)

($p < 0,05$). Между МКОЗ и HbA1C определена достоверная обратная слабая связь до и после лечения ($r = -0,47$, $p < 0,05$, $r = -0,43$, $p < 0,05$).

Из рис. 8 следует, что в анализируемой ИГЗ между ЦТС и уровнем HbA1C, % выявлена достоверная, прямая, сильная связь до и после лечения (соответственно, $r = 0,75$, $p < 0,05$; $r = 0,7$, $p < 0,05$) и значимое уменьшение ЦТС с $287,7 \pm 2,0$ до $272,8 \pm 2,2$ мкм ($p < 0,05$); достоверная, прямая связь средней силы между уровнем VEGF-A и уровнем HbA1C до лечения и после лечения (соответственно, $r = 0,51$, $p < 0,05$ $r = 0,78$, $p < 0,05$); снижение уровня VEGF-A ($p > 0,05$). Между СМ и уровнем HbA1C определена достоверная, обратная связь средней силы до лечения ($r = -0,70$, $p < 0,05$), а после лечения — достоверная обратная сильная связь ($r = -0,77$, $p < 0,05$)

и значимое увеличение СМ с $21,3 \pm 0,2$ до $24,5 \pm 0,2$ дБ ($p < 0,05$). Между МКОЗ и HbA1C выявлена достоверная обратная связь средней силы до лечения ($r = -0,54$, $p < 0,05$) и достоверная обратная сильная связь после лечения ($r = -0,78$, $p < 0,05$).

Из рис. 9 следует, что в анализируемой ИГ4 между ЦТС и уровнем HbA1C выявлена достоверная, прямая, сильная связь до и после лечения (соответственно, $r = 0,76$, $p < 0,05$; $r = 0,88$, $p < 0,05$) и значимое уменьшение ЦТС с $288,1 \pm 4,4$ до $280,1 \pm 2,4$ мкм ($p < 0,05$); между уровнем VEGF-A в слезной жидкости и уровнем HbA1C — достоверная, прямая, сильная связь до лечения ($r = 0,76$, $p < 0,05$) и достоверная обратная связь средней силы ($r = 0,55$, $p < 0,05$) после лечения, снижение уровня VEGF-A ($p > 0,05$). Между СМ и уровнем HbA1C

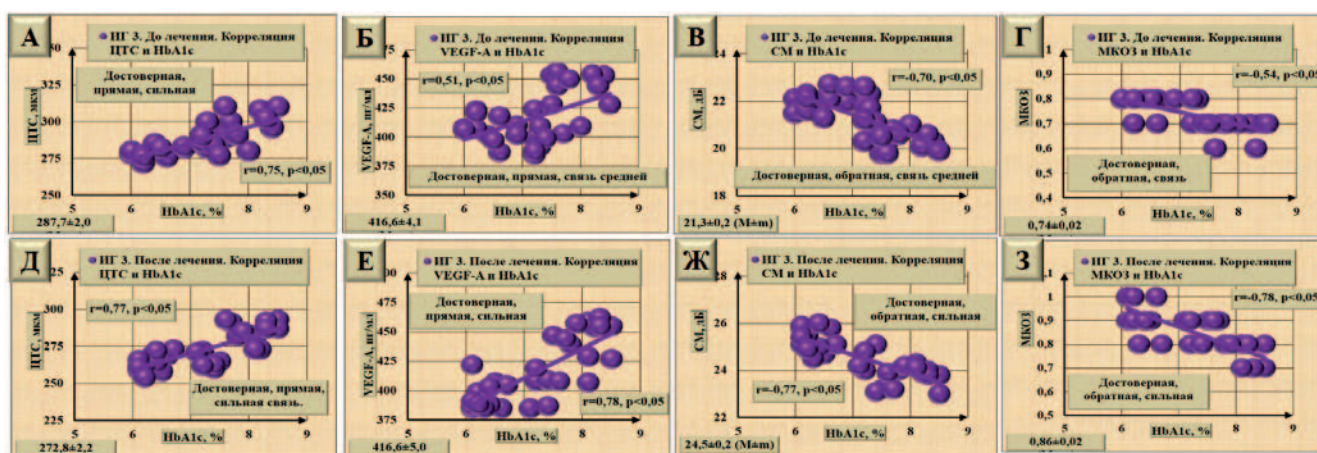


Рис. 8. Корреляционные связи между степенью тяжести СД 2-го типа (по уровню HbA1c) и офтальмологическими показателями (МКОЗ, ЦТС, СМ), уровнем VEGF-A в слезной жидкости на фоне консервативной антиоксидантной терапии (Ретинорм) в группе в ИГЗ при ДРО и ВМД (AREDS I, II, III)

Fig. 8. Correlation between type 2 diabetes severity (HbA1c) and ophthalmic (MCVA, CTR, SM), VEGF-A indicators at conservative antioxidant therapy (Retinorm) in IG3 at DRO and AMD (AREDS I, II, III)

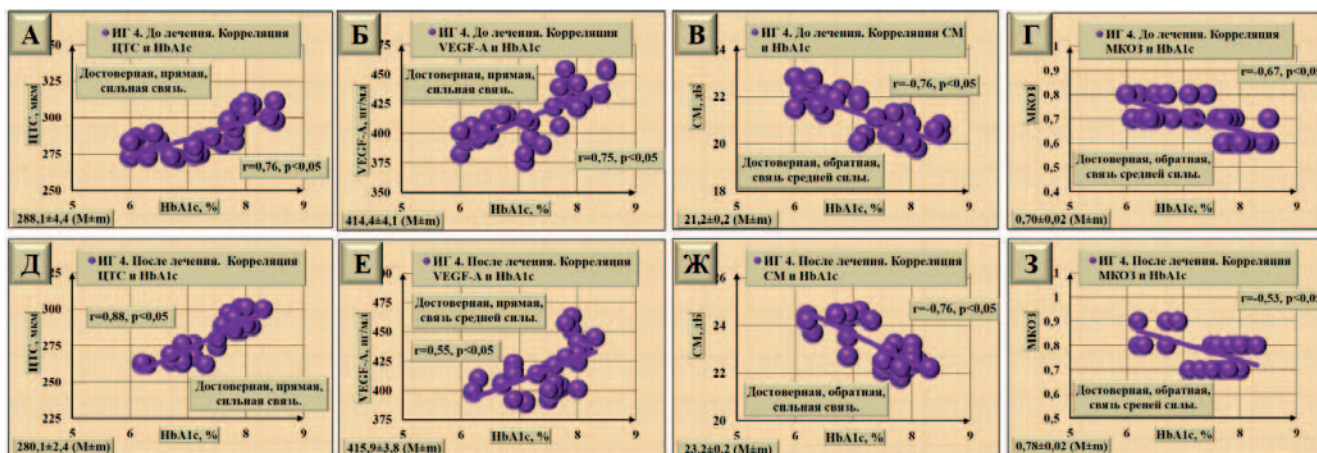


Рис. 9. Корреляционные связи между степенью тяжести СД 2-го типа (HbA1c) и офтальмологическими показателями (МКОЗ, ЦТС, СМ), уровнем VEGF-A в слезной жидкости на фоне консервативной ангиопротекторной терапии (Донси-Хем®) в группе в ИГ4 при ДР I без ДМО

Fig. 9. Correlation between type 2 diabetes severity (HbA1c) and ophthalmic (MCVA, CTR, SM), VEGF-A indicators at angioprotective therapy (Doxie-Hhem®) in IG4 with DR I without DMO

определена достоверная, обратная связь средней силы до и после лечения (соответственно, $r = -0,76$, $p < 0,05$, $r = -0,76$, $p < 0,05$) и значимое увеличение СМ с $21,2 \pm 0,2$ до $23,2 \pm 0,2$ дБ ($p < 0,05$); между МКОЗ и HbA1C — достоверная обратная связь средней силы до и после лечения (соответственно, $r = -0,67$, $p < 0,05$, $r = -0,53$, $p < 0,05$).

Важным условием профилактики сосудистых осложнений при сахарном диабете является компенсация уровня глюкозы крови. Однако даже при наличии нормального уровня гликированного гемоглобина необходимо использование поддерживающей терапии для предотвращения прогрессирования диабетической ретинопатии, дегенеративных изменений сетчатки. Полученные данные подтверждают эффективность проводимой ангиопротекторной (Докси-Хем®), антиоксидантной монотерапии (Ретинорм) и комбинированной терапии (Докси-Хем® и Ретинорм) при максимальной эффективности сочетания двух направлений воздействия: ангиопротекции и защиты от оксидативного стресса. Успешное лечение возможно у пациентов при компенсации основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что оптимизация подходов к лечению сочетанной патологии глазного дна при диабетической ретинопатии без диабетического макулярного отека (ДРП без ДМО) и возрастной макулярной дегенерации «сухая» форма (ВМД AREDS I, II, III) возможна при одновременном применении комбинированной антиоксидантной и ангиопротекторной терапии (Докси-Хем® и Ретинорм). Полученные результаты подтверждены достоверными объективными морфологическими исследованиями, функциональными, клиническими и данными патогенетического маркера в слезной жидкости — фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A. Длительный ежемесячный мониторинг в течение 12 месяцев у пациентов с СД 2-го типа и сочетанной патологией глазного дна

позволяет не только длительно стабилизировать, сохранять клинко-морфологическое состояние сетчатки, но и повысить светочувствительность макулы, улучшить функциональное и морфологическое состояние сетчатки. Отмечено, что стабилизация процесса возможна при достижении стабилизации гликированного гемоглобина (HbA1C), который находится в корреляционной взаимосвязи с МКОЗ, ЦТС, СМ, VEGF-A в слезной жидкости. Такая оптимизация подходов к лечению позволит не допустить развития более тяжелых стадий ДР.

ВЫВОДЫ

- Установлена выраженная эффективность комбинированной медикаментозной антиоксидантной и ангиопротекторной терапии (Докси-Хем® и Ретинорм) при сочетанной патологии глазного дна (ДРП без ДМО и ВМД «сухая» форма AREDS I, II, III) при СД 2-го типа.
- Эффективность комбинированной терапии при обязательном контроле степени тяжести СД-2 по целевому уровню гликированного гемоглобина крови подтверждена достоверной положительной динамикой в отношении зрительных функций — МКОЗ ($p < 0,05$), ЦТС ($p < 0,05$), увеличения СМ ($p < 0,05$), при отсутствии тенденции к росту уровня VEGF-A в слезной жидкости на фоне терапии.
- Предложена схема лечения ангиопротектором кальция добезилат (Докси-Хем®) в течение года: по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев, а затем по 1 капсуле 500 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев.
- Предложена схема лечения витаминно-минеральным комплексом с антиоксидантным действием (Ретинорм) в течение 12 месяцев: по 1 капсуле 500 мг 3 раза в день во время еды в течение месяца; перерыв на один месяц и вновь прием 1 капсуле 500 мг 3 раза в день во время еды в течение месяца; перерыв на один месяц и далее по этой схеме в течение года при ВМД «сухая» форма AREDS I, II, III.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Assel M.J., Li F., Wang Y., Allen A.S., Baggerly K.A., Vickers A.J. Genetic Polymorphisms of CFH and ARMS2 Do Not Predict Response to Antioxidants and Zinc in Patients with Age-Related Macular Degeneration Independent Statistical Evaluations of Data from the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2018;125(3):391–7. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.008
- Rinsky B., Hagbi-Levi S., Grunin M., Chowers I. Characterizing the effect of supplements on the phenotype of cultured macrophages from patients with age-related macular degeneration. *Molecular vision*. 2017;23:889–99.
- Mervat A. A., Eman M. A., Amal I. E. Effectiveness of selenium on acrylamide toxicity to retina. *Int. J. Ophthalmol.* 2014;7(4):614–620. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.04.05
- Eckhart C.D., Lockwood M.K., Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina. *Microvasc. Res.* 1993;45(1):74–82.
- Kim E.K., Kim H., Vijayakumar A., Kwon O., Chang N. Associations between fruit and vegetable, and antioxidant nutrient intake and age-related macular degeneration by smoking status in elderly Korean men. *Nutrition journal*. 2017;16(77):1–9. DOI: 10.1186/s12937-017-0301-2
- Kim E.K., Kim H., Kwon O., Chang N. Associations between fruits, vegetables, vitamin A, beta-carotene and flavonol dietary intake, and age-related macular degeneration in elderly women in Korea: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(1):161–7. DOI: 10.1038/ejcn.2017.152
- Gong X.M., Draper C.S., Allison G.S., Marisiddaiah R., Rubin L.P. Effects of the Macular Carotenoid Lutein in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Antioxidant*. 2017;6(4):100. DOI: 10.3390/antiox6040100
- Power R., Coen R.F., Beatty S., Mulcahy R., Moran R., Stack J., Howard A.N., Nolan J.M. Supplemental Retinal Carotenoids Enhance Memory in Healthy Individuals with Low Levels of Macular Pigment in A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of alzheimers disease*. 2018;61(3):947–61. DOI: 10.3233/JAD-170713
- Sarialtin S.Y., Coban T. An Overview on the Role of Macular Xanthophylls in Ocular Diseases. *Records of natural products*. 2018;12(2):107–20. DOI: 10.25135/rnp.14.17.04.067
- Zeimer M., Hense H. W., Heimes B. The macular pigment: short- and intermediate-term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co -antioxidants. The LUNA Study. *Ophthalmologie*. 2009;106:29–36. DOI: 10.1007/s00347-008-1773-4
- 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;119(10):1417–36.
- Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005–15.
- Tsang N.C.K., Penfold P.L., Snitch P.J., Billson F. Serum levels of antioxidants and age-related macular degeneration. *Documenta Ophthalmologica*. 1992;81(4):387–400.

14. Ribeiro M.L., Seres A.I., Carneiro A.M., Stur M., Zourani A., Caillon P., José G. Cunha-Vaz. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. Springer Science + Business Media. 2006;244(12):1591–600. DOI: 10.1007/s00417-006-0318-2
15. Demirtas S., Caliskan A., Guclu O., Yazici S., Karahan O., Yavuz C., Mavitas B. Can calcium dobesilate be used safely for peripheral microvasculopathies that require neoangiogenesis? *Medical Science Monitor Basic Research. International Scientific Literature*. 2013;19:253–7. DOI: 10.12659/MSMBR.889427
16. Vadlapatla R.K., Vadlapudi A.D., Mitra A.K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a potential target for intervention in ocular neovascular diseases. *Curr. Drug Targets*. 2013;14:919–35.
17. Wong E.N., Mackey D.A., Morgan W.H., Chen F.K. Inter-device comparison of retinal sensitivity measurements: the CenterVue MAIA and the Nidek MP-1. *Clinical & Experimental Ophthalmology* Wiley-Blackwell. 2016;44(1):15–23. DOI: 10.1111/ceo.12629
18. Midena E., Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2011;25(2):131–5. DOI: 10.1016/j.sjopt.2011.01.010
19. Raman R., Nittala M., Gella L., Pal S., Sharma T. Retinal sensitivity over hard exudates in diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 2015;10(2):160. DOI: 10.4103/2008-322x.163771
20. Wong E.N., Mackey D.A., Morgan W.H. et al. Inter-device comparison of retinal sensitivity measurements: the CenterVue MAIA and the Nidek MP-1. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016;44(1):15–23. DOI: 10.1111/ceo.12629
21. Cennamo G., Vecchio E.C., Finelli M., Velotti N., de Crecchio G. Evaluation of ischemic diabetic maculopathy with Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie Elsevier BV*. 2015 Feb;50(1):44–88. DOI: 10.1016/j.cjco.2014.08.005
22. Kim D.Y., Yang H.S., Kook Y.J., Lee J.Y. Association between Microperimetric Parameters and Optical Coherent Tomographic Findings in Various Macular Diseases. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(2):92. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.2.92
23. Takamura Y., Tomomatsu T., Matsumura T. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55(8):4741–6. DOI: 10.1167/iops.14-14682
24. Praidou A., Androudi S., Brazitikos P. Diabetic retinopathy treated with laser photocoagulation and the indirect effect on glycaemic control. *Retina*. 2015;35(2):280–7. DOI: 10.1155/2014/158251
25. Sin H.P., Liu D.T., Lam D.S. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(1):6–11. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02357.x
26. Safi S.Z., Qvist R., Kumar S., Batumalaie K., Ismail I.S. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *BioMed Res. Int*. 2014;2014:801269. DOI: 10.1155/2014/801269
27. Querques G., Rosenfeld P.J., Cavallero E. Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic. Res*. 2014;52(3):107–15.
28. Zeimer M., Hense H. W., Heimes B. The macular pigment: short— and intermediate — term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co — antioxidants. The LUNA Study. *Ophthalmology*. 2009;106:29–36. DOI: 10.1007/s00347-008-1773-4
29. Dawczynski J., Jentsch S., Schweitzer D., Hammer M., Lang G.E., Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(12):2711–23.
30. Воробьева И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):60–67. [Vorobyeva I.V. Modern approach to early diagnosis and pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmology*. 2016;132(5):60–67. (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma2016132560-67

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, филиал № 1
Воробьева Ирина Витальевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123242, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Russian Medical Academy of Postgraduate Education; City S.P. Botkin Clinical Hospital, Department of Health of Moscow, Branch No. 1
Vorobyeva Irina V.
MD, docent of the Department of Ophthalmology
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia

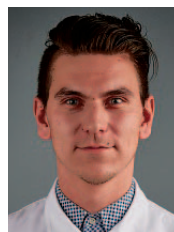
Бесконсервантная терапия в профилактике субэпителиальной фиброплазии после лазерной коррекции методом ЛАСЕК по поводу гиперметропии



С.А. Коротких



А.Е. Богачев



А.С. Шамкин

ФГБОУ ГО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):200–206

Проанализированы результаты наблюдения за пациентами, перенесшими эксимер-лазерную коррекцию зрения по методу ЛАСЕК при гиперметропии средней степени. **Цель:** изучить тяжесть синдрома «сухого глаза» и субэпителиальной фиброплазии у пациентов после лазерной коррекции гиперметропии методом ЛАСЕК, а также их профилактику путем уменьшения консервантной нагрузки на глаз. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 40 пациентов (76 глаз) в возрасте 21–46 лет ($32,98 \pm 1,79$), которые были прооперированы по методу ЛАСЕК при гиперметропии средней степени ($4,03 \pm 0,38$ дптр). Пациенты были разделены на две группы: контрольную группу (20 пациентов, 37 глаз) — послеоперационная терапия включала корнеопротектор «Стиллавит®» и препарат гиалуроновой кислоты «Оксиал®», содержащие консерванты; исследуемую группу (20 пациентов, 39 глаз) — послеоперационная терапия включала корнеопротектор «Хилозар-комод®» и препарат искусственной слезы «Хило-комод®», не содержащие консервантов. Офтальмологическое обследование включало, помимо стандартных методов диагностики, проведение пробы Норна, теста Ширмера, окрашивание глазной поверхности лиссаминовым зеленым. Дополнительно осуществляли анкетирование пациентов по модифицированному опроснику OSDI, из которого был удален раздел, характеризующий качество зрения (раздел В). **Результаты.** Анализ полученных данных показал, что в исследуемой группе имел место менее выраженный синдром «сухого глаза» на 3, 6, 12-й месяц после операции. Максимальная разница показателей синдрома «сухого глаза» между группами отмечена на 3-й и 6-й месяц послеоперационного периода. При оценке субэпителиальной фиброплазии максимальное внимание уделялось показателям частоты и интенсивности. Было показано наличие достоверной разницы, касающейся интенсивности хейза между исследуемой и контрольной группой на 26,1 % через 3 месяца, на 62,2 % — через 6 месяцев и на 65,3 % — через 12 месяцев после операции. **Заключение.** Бесконсервантная терапия с помощью гиалуроната натрия и дексапантенола в раннем послеоперационном периоде и монотерапия с использованием гиалуроната натрия в позднем послеоперационном периоде позволяет снизить выраженность синдрома «сухого глаза» после лазерной коррекции гиперметропии и, как следствие, снизить интенсивность развития хейза на 65,3 %, а его частоту — на 11,5 %.

Ключевые слова: лазерная коррекция зрения, ЛАСЕК, синдром «сухого глаза», хейз

Для цитирования: Коротких С.А., Богачев А.Е., Шамкин А.С. Бесконсервантная терапия в профилактике субэпителиальной фиброплазии после лазерной коррекции методом ЛАСЕК по поводу гиперметропии. *Офтальмология*. 2018;15(2):200–206. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-200-206>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Non-Conservative Therapy in the Prevention of Subepithelial Fibroplasia after LASEK Hypermetropia Correction

S.A. Korotkiy, A.E. Bogachev, A.S. Shamkin

Ural State Medical University
Repina str., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia



С.А. Коротких, А.Е. Богачев, А.С. Шамкин

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):200-206**

The results of observation of patients who underwent vision eximerlaser correction by the LASEK method regarding medium degree of hyperopia were analyzed. **Purpose:** to investigate the severity of the «dry eye» syndrome and corneal subepithelial fibroplasia in patients after laser correction of hyperopia by the LASEK method, and their prevention by reducing the preservative action on the eye surface. **Patients and methods.** The study included 40 patients (76 eyes), aged 21–46 years (32.98 ± 1.79) who underwent LASEK surgery for moderate hyperopia ($4.03 \pm 0.38 D$). Patients were divided into two groups: 1) control group (20 patients, 37 eyes) — postoperative therapy included the corneoprotector «Stilavit®» and the preparation of hyaluronic acid «Oksial®», containing preservatives; 2) the study group (20 patients, 39 eyes) — postoperative therapy included the corneoprotector «Hilozar-comod®» and the artificial tear preparation «Hilo-comod®», which did not contain preservatives. Ophthalmic examination included, in addition to standard diagnostic methods, the Norn test, the Schirmer test, the staining of the eye surface with lissamine green. In addition, a questionnaire was conducted on a modified OSDI questionnaire; there a section characterizing the quality of vision (section B) was removed. **Results.** The analysis of the obtained data showed that in the study group there was less pronounced «dry eye» syndrome at 3, 6, 12 months after the operation. The maximum difference in the indicators of the «dry eye» syndrome between the groups was at 3 and 6 months of the postoperative period. When evaluating corneal subepithelial fibroplasia, maximum attention was paid to the frequency and the intensity index. It was shown a significant difference in the intensity of the haze between the study group and the control group by 26.1 % at 3 months, by 62.2 % at 6 months and by 65.3 % 12 months after the operation. **Conclusion.** Non-conservative therapy with sodium hyaluronate and dexapanthenol in the early postoperative period and only sodium hydrolurate allows to reduce the severity of the dry eye syndrome after laser correction of hypermetropia and, as a result, to reduce the intensity of haze development by 65.3 %, and its frequency on 11,5 %.

Keywords: laser correction of vision, LASEK, «dry eye» syndrome, haze

For citation: Korotkikh S.A., Bogachev A.E., Shamkin A.S. Non-Conservative Therapy in the Prevention of Subepithelial Fibroplasia after LASEK Hypermetropia Correction. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):200-206. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-200-206>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Транзиторный синдром «сухого глаза» является частым последствием эксимер-лазерных вмешательств. Его развитие или утяжеление степени связано с несколькими причинами. Во-первых, при лазерной коррекции зрения происходит разрушение нервных волокон роговицы. В ответ на снижение чувствительности роговицы возникает рефлекторное снижение выработки водномуцинового слоя слезной пленки. Кроме того, происходит уменьшение частоты морганий, что приводит к повышенному испарению слезы и к гиперосмолярности слезной пленки, вторично повреждающей глазную поверхность [1].

Другой причиной, запускающей послеоперационный ССГ, является интраоперационное повреждение, способствующее синтезу провоспалительных цитокинов, которое влечет за собой вторичное изменение состава слезной пленки [2–4]. В отчете рабочей группы по ССГ «Dry Eye WorkShop» воспаление признано одним из основных патогенетических звеньев развития ССГ.

Кроме того, нарушение конгруэнтности поверхности роговицы и внутренней поверхности век при проведении операций по поводу высоких степеней аметропии, влияние консервантов, входящих в состав глазных капель, также способствует развитию послеоперационного ССГ.

Консерванты выполняют важную роль — они препятствуют инфицированию раствора в условиях часто вскрываемого флакона. Однако обратной стороной медали является неблагоприятное действие консервантов на глазную поверхность, которое осуществляется по единым механизмам. Консерванты обладают токсическим действием в отношении глазной поверхности и способствуют нарушению состава слезной пленки.

Наиболее изученным консервантом глазных капель является бензалкония хлорид (БАХ).

За счет своих детергентных свойств БАХ растворяет липидный слой слезной пленки, что, в свою очередь, приводит к повышенному испарению водного слоя и к гиперосмолярности слезы. Кроме того, он разрушает муциновый слой, что было наглядно продемонстрировано в работах Chung S.H. [5].

Разрушение слезной пленки приводит к запуску синтеза провоспалительных цитокинов и поддержанию, с одной стороны, хронического воспалительного процесса, а с другой развитию трофических нарушений.

Под действием БАХ гибнут чувствительные к токсическим воздействиям бокаловидные клетки конъюнктивы. В одном из исследований была показана достоверная разница в 3,5 раза, касающаяся количества жизнеспособных бокаловидных клеток конъюнктивы, между группой пациентов, закапывающих капли, содержащие БАХ, и группой пациентов, закапывающих капли без БАХ [6]. Кроме того, снижение количества жизнеспособных бокаловидных клеток ведет к вторичному уменьшению продуцируемого ими муцина и потенцированию ССГ.

Больше всего работ посвящено воздействию БАХ на роговичный эпителий. В одной из таких работ доктора Pauly A. были наглядно показаны изменения в культуре клеток роговичного эпителия человека при воздействии разных концентраций БАХ [7]. После применения БАХ имело место уменьшение толщины эпителиального пласта, уплотнение ядер клеток, появление вакуолей. Степень поражения клеток увеличивалась прямо пропорционально концентрации БАХ. Обращает на себя внимание отсутствие восстановления клеток через 24 часа [7].

Одним из существенных осложнений методов поверхностной абляции является субэпителиальная фиброплазия роговицы (СЭФ, или хейз). Существуют исследования, показывающие взаимосвязь между тяжестью послеоперационного синдрома «сухого глаза», концентрацией в слезной жидкости провоспалительных цитокинов и развитием СЭФ [8]. Важным компонентом нормальной регенерации эпителия и профилактики СЭФ является наличие полноценной слезной пленки [8, 9]. Все эти данные подтверждают важность медикаментозной поддержки и динамического наблюдения за пациентами, прооперированными с помощью техники поверхностной абляции.

Цель: изучение тяжести синдрома «сухого глаза» и субэпителиальной фиброплазии у пациентов после лазерной коррекции гиперметропии методом ЛАСЕК, а также их профилактики путем уменьшения консервантной нагрузки на глаз.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе офтальмологической клиники Уральского государственного медицинского университета. В исследование было включено 40 пациентов (76 глаз), которые были разделены на две группы.

В контрольную группу пациентов, прооперированных по поводу гиперметропии средней степени, вошли 20 пациентов (37 глаз). Средний возраст пациентов контрольной группы составил $32,76 \pm 1,69$ (23–46 лет), средняя степень устранимой гиперметропии — $+3,94 \pm 0,23 D$ (по сферозэквиваленту). Послеоперационная терапия у пациентов данной группы включала корнепротектор «Стиллавит®» (первые 3 месяца) и препарат гиалуроновой кислоты «Оксиал®» (3–12 месяцев), содержащие консерванты. В оба препарата в качестве консерванта входит борная кислота. В Оксиал® дополнительно включен запатентованный фирмой Bausch and Lomb® консервант Оксид®, который разлагается в воздушной среде на воду и углекислый газ.

В исследуемую группу вошли 20 пациентов (39 глаз), прооперированные по поводу гиперметропии 2-й степени. Критерии включения в группу были идентичными контрольной группе. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил $33,52 \pm 1,43$ (21–44 года), средняя степень устранимой гиперметропии — $+4,07 \pm 0,19 D$ (по сферозэквиваленту). Контрольная и исследуемая группы были сопоставимы по полу и возрасту. Отличием от контрольной группы стала схема послеоперационного лечения, при которой в качестве кератопротекторных и препаратов «искусственной слезы» использовали следующие препараты, не содержащие консервантов:

- кератопротектор: Хилозар-комод. В 1 мл содержит 20 мг декспантенола и 1 мг гиалуроната натрия в бесконсервантной системе «КОМОД»;

- препарат «искусственной слезы»: Хиломакс-комод — в 1 мл содержится 2 мг натрия гиалуроната в бесконсервантной системе «КОМОД».

Система КОМОД® — инновационная разработка компании «Урсафарм» — мультидозовый флакон-капельница. КОМОД® (COMOD® — COntinuis Mono Dose) представляет собой комплексную воздухопроницаемую систему для закапывания, позволяющую многократно дозировать стерильные медицинские растворы, не подвергая содержимое контаминации извне. Основными элементами этой системы являются насос и флакон, в котором находится контейнер с раствором. Контейнер имеет подвижные стенки и может менять свою форму. В отличие от большинства бесконсервантных систем, которые фильтруют воздух, поступающий внутрь флакона, система КОМОД® не дает воздуху попасть в контейнер с раствором и обеспечивает извлечение одинаковых по размеру капель вне зависимости от приложенного усилия. После выделения капли раствора давление воздуха выравнивается за счет его попадания в пространство между твердой наружной стенкой флакона и находящимся в нем мягким контейнером с раствором. Металлические части и клапаны контейнера, контактирующие с раствором, частично покрыты тонким слоем серебра, что вместе с абсолютной герметичностью системы обеспечивает стерильность раствора и позволяет отказаться от добавления консервантов.

Офтальмологическое обследование включало выполнение визометрии, авторефрактометрии, кератометрии, периметрии, тонометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, пробы Норна, теста Ширмера, окрашивания глазной поверхности лиссаминовым зеленым (оценку проводили по оксфордской шкале [10]). Дополнительно осуществляли анкетирование пациентов по модифицированному опроснику OSDI, из которого был удален раздел, характеризующий качество зрения (раздел В).

Всем пациентам проводили клинко-функциональное исследование относительно выраженности послеоперационного ССГ, оценки интенсивности хейза, а также анкетирование через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции.

Операцию выполняли с использованием современного эксимерного лазера MEL80 последней модификации фирмы Zeiss-Meditec по методике ЛАСЕК, включающей аппликационную анестезию по оригинальной методике, удаление поверхностного эпителия на ножке в зоне предстоящей манипуляции специальным скарификатором, индивидуальную фотоабляцию, которая позволяет создать более точный профиль роговицы. Персонализацию процедур проводили на основе анализа топографии роговицы и учета всех индивидуальных параметров пациента. Далее выполняли репозицию лоскута поверхностного эпителия, его расправление во всех меридианах и фиксацию. Для сохранения эпителиального лоскута роговицы в качестве банджа была использована силикон-гидрогелевая контактная линза с наименее адгезивной роговичной поверхностью. Такая линза обладает низкой способностью к дегидратации, что обеспечивает поддержание влажности регенерирующей поверхности, и высокой кислородопроницаемостью.

Оценку субэпителиальной фиброплазии у пациентов проводили с помощью классификации, предложенной Seiler T. и Pallikaris I. [11, 12]. Во всех случаях субэпителиальная фиброплазия находилась в параоптической зоне роговицы в виде кольца или полукольца разной интенсивности в 3–4 мм от центра. Мы оценивали интенсивность помутнений, а также их протяженность по длине и ширине по следующей предлагаемой методике. Протяженность по длине оценивали по квадрантам: 1 квадрант и менее — 1 балл, 2 квадранта и менее (но более 1) — 2 балла, 3 квадранта и менее (но более 2) — 3 балла, 4 квадранта и менее (но более 3) — 4 балла, полное замкнутое кольцо — 5 баллов. Ширину кольца (полукольца или дуги) оценивали субъективно с применением ширины осветителя в 1 мм: в пределах 1 мм (обычная ширина) — 1 балл, более 1 мм — 2 балла. В случаях, когда были прооперированы оба глаза, правый и левый глаз оценивали отдельно. В тех случаях, когда проявления хейза имели разный характер на одном глазу, интенсивность и ширину оценивали по наиболее значимым изменениям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контрольная группа

В первый месяц после операции за счет роговичного синдрома идет усиление продукции водного компонента слезы и уменьшение времени разрыва слезной пленки. Прокрашивание роговицы лиссаминовым зеленым к окончанию первого месяца было максимальным. Как

правило, диффузно окрашивается параоптическая зона роговицы, соответствующая максимальной глубине абляции. Данный факт свидетельствует о нарушении нормального метаболизма эпителия в месте максимального УФ ожога стромы роговицы. Все три объективных теста диагностики ССГ достигают значений, близким к нормальным, к 6–12-му месяцу после операции. Первые 6 месяцев пациенты капали увлажняющие капли на постоянной основе 2–4 раза в день. С 6-го месяца мы рекомендуем пользоваться увлажняющими каплями только по необходимости. Интересно, что к 12-му месяцу препаратами искусственной слезы регулярно пользовались только 6 пациентов из 20. Согласно модифицированному опроснику OSDI максимальное проявление симптомов было отмечено пациентами в первый месяц после операции, с дальнейшей постепенной нормализацией к 12-му месяцу. Исходя из вышеизложенных данных исследования, стоит заключить, что синдром «сухого глаза» был свойствен всем пациентам, перенесшим лазерную коррекцию гиперметропии. Наибольшее проявление симптомов синдрома «сухого глаза» имело место первые 6 месяцев после операции.

Результаты выраженности субэпителиальной фиброплазии после лазерной коррекции гиперметропии у пациентов контрольной группы представлены в табл. 1.

Результаты выраженности субэпителиальной фиброплазии после лазерной коррекции гиперметропии у пациентов контрольной группы представлены в табл. 2.

Таблица 1. Результаты исследования тяжести ССГ после лазерной коррекции гиперметропии в контрольной группе ($M \pm m$)

Table 1. The results of the dry eye syndrome severity after laser correction of hyperopia in the control group ($M \pm m$)

	Проба Ширмера (мм) Shirmer test (mm)	Проба Норна (с) TBUT (s)	Окрашивание лиссаминовым зеленым (баллов) Lissamine green (Oxford scale)	OSDI (0–100)
До операции Before operation	17.43 ± 0.47	19.30 ± 0.81	0.63 ± 0.13	8.25 ± 0.46
1 месяц/month	20.62 ± 0.79	8.57 ± 0.46	9.20 ± 0.54	71.24 ± 2.93
3 месяца/months	8.90 ± 0.41	9.75 ± 0.58	5.45 ± 0.62	38.86 ± 1.98
6 месяцев/months	11.65 ± 0.54	15.72 ± 0.40	2.10 ± 0.22	26.45 ± 2.72
12 месяцев/months	13.68 ± 0.63	14.72 ± 0.84	1.58 ± 0.18	15.24 ± 0.85

Таблица 2. Оценка субэпителиальной фиброплазии у пациентов контрольной группы ($M \pm m$)

Table 2. Evaluation of haze in patients of the control group ($M \pm m$)

	Интенсивность (плотность) (баллов) Intensity (score)	Протяженность дуги хейза (баллов) Duration (score)	Ширина дуги хейза (баллов) Width (score)	Сумма средних значений Total
1 месяц/month	0,64 ± 0,11 (от 0 до 2)	3,25 ± 0,18 (от 2 до 5)	1 ± 0,00 (от 1 до 2)	4,89
3 месяца/months	1,06 ± 0,17 (от 0 до 2)	3,97 ± 0,14 (от 3 до 5)	1,28 ± 0,09 (от 1 до 2)	6,31
6 месяцев/months	1,59 ± 0,12 (от 0 до 3)	4,25 ± 0,13 (от 3 до 5)	1,34 ± 0,08 (от 1 до 2)	7,18
12 месяцев/months	1,36 ± 0,09 (от 0 до 3)	4,14 ± 0,14 (от 3 до 5)	1,25 ± 0,10 (от 1 до 2)	6,75

Количество глаз без хейза через 12 месяцев после операции (0 по классификации T. Seiler (1991) и I. Pallikaris) — 28 глаз (75,6 %)
Amount of eyes without haze 12 months after surgery (0 according to T. Seiler (1991) and I. Pallikaris classification) — 28 eyes (75,6 %)

Исследуемая группа

Таблица 3. Результаты исследования тяжести синдрома «сухого глаза» и интенсивности субэпителиальной фиброплазии в исследуемой группе

Table 3. The results of the dry eye syndrome severity and the intensity of subepithelial fibroplasias in the study group

	Проба Ширмера (мм) Shirmer test (mm)	Проба Норна (с) TBUT (s)	Окрашивание лиссаминовым зеленым (баллов) Lissamine green (Oxford scale)	OSDI (0–100)
До операции Before operation	16.25 ± 0.27	22.46 ± 1.24	-	7.24 ± 0.38
1 месяц/month	21.78 ± 0.69	7.89 ± 0.59	6.36 ± 0.82*	54.32 ± 3.65*
3 месяца/months	9.76 ± 0.84*	10.69 ± 0.68*	4.42 ± 0.73*	26.48 ± 2.24*
6 месяцев/months	13.25 ± 0.78*	19.27 ± 0.54*	1.94 ± 0.28	14.62 ± 1.98*
12 месяцев/months	13.86 ± 0.24	20.80 ± 0.92*	1.6 ± 0.14	12.36 ± 1.49*

Примечание: серым со звездочкой отмечены достоверные отличия с контрольной группой ($M \pm m$).

Note: gray with an asterisk marked reliable differences with the control group ($M \pm m$).

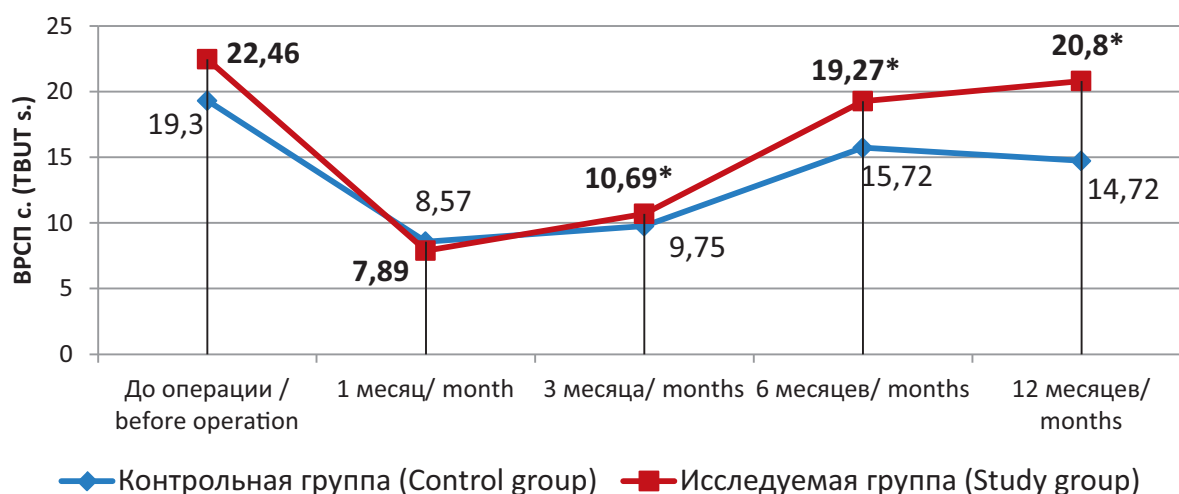


Рис. 1. Результат ВРСП в исследуемой и контрольной группе (с). Звездочкой отмечены достоверные отличия

Fig. 1. The result of TBUT in the studied and control groups (s). The asterisk indicates reliable differences

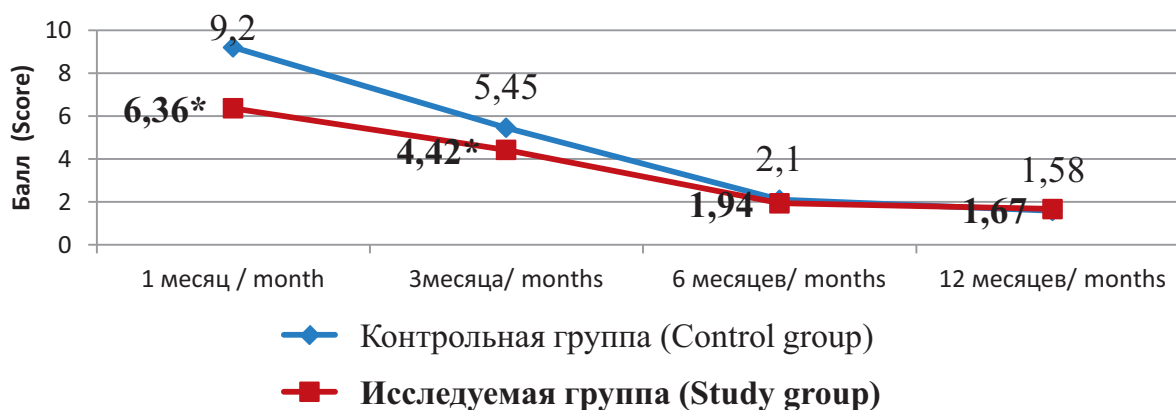


Рис. 2. Результат прокрашивания поверхности лиссаминовым зеленым в исследуемой и контрольной группе (оксфордская шкала). Звездочкой отмечены достоверные отличия

Fig. 2. The result of the surface staining with lissamine green in the studied and control groups (Oxford scale). The asterisk indicates reliable differences

Таблица 4. Оценка субэпителиальной фиброплазии у пациентов исследуемой группы ($M \pm m$)**Table 4.** Evaluation of haze in patients of the study group ($M \pm m$)

	Интенсивность (плотность) (баллов) Intensity (score)	Протяженность дуги хейза (баллов) Duration (score)	Ширина дуги хейза (баллов) Width (score)	Сумма средних значений Total
1 месяц/month	0,58 ± 0,14 (от 0 до 2)	3,49 ± 0,27 (от 2 до 5)	1 ± 0,00 (от 1 до 2)	5,07
3 месяца/months	0,84 ± 0,13* (от 0 до 2)	4,02 ± 0,16 (от 3 до 5)	1,18 ± 0,09 (от 1 до 2)	6,02
6 месяцев/months	0,98 ± 0,18* (от 0 до 2)	4,36 ± 0,12 (от 3 до 5)	1,12 ± 0,06* (от 1 до 2)	6,46
12 месяцев/months	0,82 ± 0,15* (от 0 до 2)	4,04 ± 0,18 (от 3 до 5)	1,08 ± 0,08* (от 1 до 2)	5,94
Количество глаз без хейза через 12 месяцев после операции (0 по классификации T. Seiler (1991) и I. Pallikaris) — 34 глаза (87,1 %) Amount of eyes without haze 12 months after surgery (0 according to T. Seiler (1991) and I. Pallikaris classification) — 34 eyes (87.1 %)				

Примечание: серым со звездочкой отмечены достоверные отличия с контрольной группой ($M \pm m$).

Note: gray with an asterisk marked reliable differences with the control group ($M \pm m$).

У пациентов исследуемой группы в первый месяц после операции имелись достоверные отличия в положительную сторону по сравнению с контрольной группой относительно окрашивания глазной поверхности лиссаминовым зеленым (на 44,6 %) и результатов модифицированного опросника OSDI (на 31,1 %). Проба Ширмера и проба Норна в этот срок достоверных отличий между группами не показали.

Через 3 месяца после операции достоверные отличия имели место по всем показателям. Проба Ширмера и проба Норна отражали достоверно лучшие результаты у пациентов исследуемой группы на 9,66 и 9,64 %, соответственно. Показатель окрашивания поверхности лиссаминовым зеленым был лучше в исследуемой группе на 23,3 %. А результат данных опросника OSDI показал меньшее количество баллов на 31,8 %.

Через 6 месяцев после операции достоверной разницы относительно прокрашивания глазной поверхности между группами не отмечалось. По остальным показателям имелись достоверные отличия в пользу исследуемой группы: по пробе Ширмера — на 13,7 %, по пробе Норна — на 22,5 %, по результату опросника OSDI — на 80,9 % (почти в два раза).

Через 12 месяцев по показателю теста Ширмера и окрашиванию глазной поверхности лиссаминовым зеленым достоверной разницы между группами установлено не было. Проба Норна достоверно отличалась в исследуемой группе на 41,3 %, результат модифицированного опросника OSDI улучшился на 18,9 %. Через 12 месяцев увлажняющими каплями на постоянной основе пользовались только 2 пациента (в группе контроля — 6).

Таким образом, в исследуемой группе имелся менее выраженный синдром «сухого глаза» на 3, 6, 12-й месяц после операции. Максимальная разница показателей характерных для синдрома «сухого глаза» имела место на 3-й и 6-й месяц послеоперационного периода. Известно, что именно этот срок имеет максимальное значение относительно формировании субэпителиальной фиброплазии после лазерной коррекции зрения [4].

Таким образом, была показана достоверная разница в интенсивности хейза между исследуемой и контрольной группой на 26,1 % через 3 месяца, на 62,2 % через 6 месяцев и на 65,3 % через 12 месяцев после операции. Количество глаз без хейза через 12 месяцев после лазерной коррекции гиперметропии составило 75,6 % в контрольной группе и 87,1 % — в исследуемой.

Бесконсервантная терапия с использованием гиалуроната натрия и дексапантенола в раннем послеоперационном периоде и монотерапия с помощью гиалуроната натрия в позднем периоде позволяет снизить выраженность синдрома «сухого глаза» и, как результат, частоты хейза на 11,5 % или уменьшить его интенсивность на 65,3 %, ширину парацентральной дуги — на 13,6 % через 12 месяцев после операции. Уменьшение риска развития хейза реализуется через нормализацию слезной пленки и снижение интенсивности субклинического воспалительного процесса в роговице, который, как известно, является одним из звеньев патогенеза ССГ. Таким образом, выбор в пользу бесконсервантной терапии, особенно в отношении препаратов длительного применения, способствует уменьшению интенсивности ССГ, при этом улучшается прекорнеальная слезная пленка, нивелируется субклинический воспалительный процесс. Эти процессы обеспечивают профилактику развития хейза. Локализация хейза в параоптической зоне роговицы (в 3–4 мм от центра) не влияет на МКОЗ, но способствует регрессу операционного эффекта. Таким образом, адекватная терапия ССГ является важным фактором сохранения прозрачности роговицы и полученной рефракции цели в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

Уменьшение консервантной нагрузки на глаз путем использования бесконсервантных препаратов после лазерной коррекции гиперметропии способствует уменьшению выраженности послеоперационного синдрома «сухого глаза». Показана меньшая выраженность синдрома «сухого глаза» на 3, 6, 12-й месяц после операции. Максимальная разница показателей, характерных для

синдрома «сухого глаза», по объективным и субъективным тестам имела место на 3-й и 6-й месяц послеоперационного периода.

Послеоперационный синдром «сухого глаза» способствует развитию хейза. Снижение тяжести ССГ путем применения бесконсервантных препаратов после лазерной коррекции гиперметропии способствует умень-

шению частоты развития хейза в исследуемой группе на 11,5 %, а его интенсивности — на 65,3 %.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Коротких С.А. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных;
Богачев А.Е. — проведение операций, дооперационного и послеоперационного исследований, статистическая обработка, написание материала;
Шамкин А.С. — проведение операций, дооперационного и послеоперационного исследований, оформлений иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baudouin C., Messmer E.M., Aragona P., Geerling G., Akova Y.A., Benítez-del-Castillo J., Boboridis K.G., Merayo-Llones J., Rolando M., Labetoulle M. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *The British Journal of Ophthalmology*. 2016;100:300–6. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307415
- Albietz J.M., Lenton L.M., McLennan S.G. Effect of laser in situ keratomileusis for hyperopia on tear film and ocular surface. *Journal of Refractive Surgery*. 2002;18:113–23.
- Toda I., Asano-Kato N., Komai-Hori Y., Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;132:1–7.
- Turu L., Alexandrescu C., Stana D., Tudorescu R. Dry eye disease after LASIK. *Journal of Medicine and Life*. 2012;22:82–4.
- Chung S.H., Lee S.K., Cristol S.M., Lee E.S., Lee D.W., Seo K.Y., Kim E.K. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Molecular vision*. 2006;12:415–21.
- Kahook M.Y., Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Advances in therapy*. 2008;25:743–751. DOI: 10.1007/s12325-008-0078-y
- Pauly A., Meloni M., Brignole-Baudouin F., Warnet J.M., Baudouin C. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(4):1644–52. DOI: 10.1167/iovs.08-2992
- Егоров В.В., Дутчин И.В., Посвалюк В.Д., Смолякова Г.П., Сорокин Е.Л. Роль и значение провоспалительных иммуноцитокінов в патогенезе субэпителиального флора роговицы при хирургической коррекции близорукости методом ФРК. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004:140–143. [Egorov V.V., Dutchin I.V., Posvalyuk V.D., Smolyakova G.P., Sorokin E.L. The role and importance of proinflammatory immunocytokines in the pathogenesis of sub-epithelial corneal haze in the surgical correction of myopia by the PRK method. *New technologies of eye microsurgery*. Annals of Orenburg State University=Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2004:140–143. (In Russ.)]
- Егоров В.В., Дутчин И.В., Смолякова Г.П., Сорокин Е.Л. Клинико-патогенетическая эффективность иммуномодуляции у пациентов с риском регенераторных нарушений после коррекции миопии методами ФРК и ЛАСИК. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2007;3:18–24. [Egorov V.V., Dutchin I.V., Smolyakova G.P., Sorokin E.L. Clinico-pathogenetic efficacy of immunomodulation in patients with a risk of regeneration disorders after correction of myopia by the methods of PRK and LASIK. *Refractive surgery and ophthalmology in Russia=Refraktsionnaya hirurgiya i ophthalmologiya*. 2007;3:18–24. (In Russ.)]
- Bron A.J., Evans E.V., Smith J.A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other eye dry tests. *Cornea*. 2003;2(7): 640–9.
- Seiler T., Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy (PRK) with the excimer laser. One -year follow-up. *Ophthalmology*. 1991;98:1156–63.
- Pallikaris I.G., Kalyvianaki M.I., Katsanevaki V.J., Ginis H.S. Epi-LASIK: preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2005;31:879–85.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ГО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Коротких Сергей Александрович
доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, главный офтальмолог Уральского федерального округа
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

ФГБОУ ГО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Богачев Александр Евгеньевич
ассистент кафедры офтальмологии, хирург медицинской клиники «Профессорская плюс»
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

ФГБОУ ГО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шамкин Алексей Сергеевич
ассистент кафедры офтальмологии, хирург медицинской клиники «Профессорская плюс»
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ural State Medical University
Korotkikh Sergey A.
MD, professor, head of the department of ophthalmology, chief ophthalmologist of the Ural federal district
Repina str., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

Ural State Medical University
Bogachev Alexander E.
assistant of the ophthalmology department, excimer laser surgeon of the medical clinic "Professorskaya plus"
Repina str., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

Ural State Medical University
Shamkin Aleksey S.
assistant of the department of ophthalmology, excimer laser surgeon of the medical clinic "Professorskaya plus"
Repina str., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и макулы по данным ОКТ-ангиографии



Н.И. Курышева



Д.Д. Аржуханов



А.М. Тхамадоква

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):207–213

Актуальность. Способность антиглаукомных препаратов улучшать глазную гемоперфузию относится к важным аспектам их действия. Тафлупрост — первый аналог простагландинов (АП), не содержащий консервантов. Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его фиксированной комбинации (ФК) тафлупрост/тимолол была продемонстрирована в ходе рандомизированных многоцентровых исследований. Однако в литературе отсутствуют данные о том, каким образом тафлупрост и его ФК влияют на перипапиллярный и макулярный кровоток. **Цель.** Проанализировать влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию в ДЗН, перипапиллярной сетчатке и макуле. **Пациенты и методы.** ОКТ-А была выполнена в динамике с интервалом в неделю у 36 больных (36 глаз) с впервые выявленной начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), из них в 12 случаях для лечения использовали тафлупрост, в 12 — его фиксированную комбинацию (тафлупрост/тимолол), 12 пациентов (12 глаз) составили контрольную группу (не использовались препараты). Методом сравнения парных повторных наблюдений путем анализа медианы приростов оценивали изменение ВГД, среднего перфузионного давления (ПД) глаза и показателей плотности сосудистого русла (vessel density, VD) внутри диска зрительного нерва (inside disc), а также в перипапиллярной сетчатке и макуле. **Результаты.** При использовании тафлупроста отмечено снижение ВГД на 19,4 % и увеличение ПД на 8,7 % по сравнению с исходными показателями. При лечении фиксированной комбинацией тафлупрост/тимолол эти цифры составили 43 и 30,1 %, соответственно. Показатели ОКТ-А достоверно не менялись, за исключением VD inside Disc: при применении тафлупроста медиана прироста составила $-2,28$ ($p = 0,02$), ФК тафлупрост/тимолол — $-1,82$ ($p = 0,03$). Эти изменения наблюдались у 11 больных из 12 в каждой группе при применении тафлупроста или ФК тафлупрост/тимолол. У пациентов, не получавших лечения, все показатели остались без изменения. **Заключение.** Результаты данного исследования показали наличие снижения плотности микроциркуляторного русла в ДЗН у больных начальной глаукомой на фоне закапывания тафлупроста и тафлупрост/тимолола, что можно объяснить восстановлением ауторегуляции глазного кровотока в условиях выраженного гипотензивного эффекта препаратов.

Ключевые слова: ОКТ-ангиография, первичная открытоугольная глаукома, глазной кровоток, тафлупрост, тафлупрост/тимолол

Для цитирования: Курышева Н.И., Аржуханов Д.Д., Тхамадоква А.М. Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и макулы по данным ОКТ-ангиографии. *Офтальмология.* 2018;15(2):207–213. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-207-213>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Effect of Tafluprost and Tafluprost/Timolol on the Optic Nerve Head, Peripapillary and Macular Microcirculation According to OCT-Angiography

N.I. Kuryшева, D.D. Arzhukhanov, A.M. Tkhamadokova

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):207–213

Relevance. The ability of antiglaucoma drugs to improve ocular hemoperfusion is an important aspect of their action. Tafluprost is the first prostaglandin analogue (PA) containing no preservatives. The efficacy and safety of tafluprost, as well as tafluprost/timolol fixed combination (FC), was demonstrated in randomized multicenter trials. However, there is no literature on the effect of tafluprost and its FC on peripapillary and macular blood flow. **Purpose.** to assess the effect of tafluprost and tafluprost/timolol on the microcirculation in the optic nerve head, peripapillary area and macula in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) according to OCT angiography (OCT-A). **Patients and methods.** OCT-A was performed in dynamics with an interval of a week in 36 patients (36 eyes) with a newly diagnosed initial stage of POAG, 12 received tafluprost, 12 — tafluprost/timolol FCs, 12 eyes represented control group (no drugs were prescribed). The change in IOP, mean perfusion pressure (PP) of the eye, and vessel density (VD) inside the optic nerve head (ONH) (inside disc), as well as in the peripapillary retina and macula were evaluated by comparing paired repeated observations using the median growth analysis. **Results.** In the tafluprost group there was a decrease in IOP by 19.4 % and an increase in PP by 8.7 % from the reference level. In the tafluprost/timolol group, these figures were 43 % and 30.1 %, respectively. OCT-A values did not change reliably, except for VD inside Disc: in the tafluprost group, the median growth was -2.28 ($p = 0.02$), for the tafluprost/timolol group — -1.82 ($p = 0.03$). These changes were obtained in 11 patients of 12 in each group under treatment. In patients who did not receive treatment, all indicators remained unchanged. **Conclusions.** The results of this study showed a decrease in the density of the microcirculatory bed in the ONH in patients with initial glaucoma against the background of the tafluprost and tafluprost/timolol treatment, which can be explained by the restoration of autoregulation of the ocular blood flow in conditions of pronounced hypotensive drugs effect.

Keywords: OCT-angiography, primary open-angle glaucoma, ocular blood flow, tafluprost, tafluprost/timolol

For citation: Kuryшева N.I., Arzhukhanov D.D., Tkhamadokova A.M. Effect of Tafluprost and Tafluprost/Timolol on the Optic Nerve Head, Peripapillary and Macular Microcirculation According to OCT-Angiography. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):207–213. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-207-213>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Тафлупрост — первый аналог простагландинов (АП), не содержащий консервантов. Являясь фторированным АП F2α, или эфиром тафлупростовой кислоты, препарат обладает выраженными свойствами селективного агониста FR-рецепторов человека, превосходящими таковые у других АП, в частности у латанопроста [1]. Фиксированная комбинация (ФК) тафлупроста с тимололом — тафлупрост/тимолол — содержит 15 мг/мл тафлупроста и 5 мг/мл тимолола малеата [2]. Следует отметить, что это одна из первых ФК АП с тимололом, не содержащая консервантов [2]. Перспективность применения фиксированных комбинаций АП с тимололом с целью более выраженного снижения ВГД неоднократно обсуждалась в литературе [3].

Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его ФК была продемонстрирована в ходе рандомизированных многоцентровых исследований [4–9]. В ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что тафлупрост способствует улучшению гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва [10–16]. Роль сосудистых нарушений в патогенезе глаукомы неоднократно обсуждалась в литературе [17, 18]. Есть основания полагать, что циркуляторные параметры могут

играть роль в ранней диагностике глаукомы [19, 20] и служить предикторами ее прогрессирования [21].

Новый метод исследования микрососудистого русла глаза — оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) — позволяет получать информацию о микроциркуляторном русле сетчатки и ДЗН без применения контрастных веществ [22]. Наши недавние исследования показали, что метод может оказаться полезным в ранней диагностике глаукомы и ее мониторинге [23, 24]. Однако как именно изменяются показатели ОКТ-А под влиянием того или иного гипотензивного препарата, не известно.

Цель: проанализировать влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на перипапиллярный и макулярный кровоток по данным ОКТ-ангиографии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 36 больных (36 глазах) с впервые выявленной начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), из них в 12 случаях был использован для лечения тафлупрост, в 12 — его фиксированная комбинация (тафлупрост/тимолол), 12 пациентов (12 глаз) составили группу сравнения (препараты не применяли).

Н.И. Кuryшева, Д.Д. Аржуханов, А.М. Тхамадоква

Контактная информация: Кuryшева Наталия Ивановна e-natalia@list.ru

Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию диска зрительного нерва...

Глаукому диагностировали на основании характерных изменений ДЗН, выявляемых при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций нервного ободка, глаукомная ЭДЗН, перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН). Диагноз глаукомы по данным офтальмоскопии был подтвержден двумя независимыми глаукоматологами. Результаты стандартной автоматизированной периметрии, выполненной с помощью периметра Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), показали наличие дефектов в виде аркуатных скотом, назальной ступеньки и темпорального клина. Периметрический индекс находился за пределами $-1,5$ MD).

В качестве критериев включения в группы исследования учитывали наличие эметропической рефракции и открытого УПК, что подтверждалось результатами оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (Visante OCT, Zeiss), при этом допустимым считали наличие угла передней камеры не менее 30° . В группы были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах.

Критериями исключения из исследования явились: системное применение пациентами бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также наличие у больных сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, острых нарушений кровообращения в анамнезе и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов.

Офтальмологическое обследование включало: визометрию, тонометрию с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc., Depew, NY), биомикроскопию, гониоскопию, измерение УПК (Visante OCT), пахиметрию (SP-100, Tomey, GmbH), САП (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), оптическую когерентную томографию (OKT RTVue-100, Optovue, Inc., Fremont, CA) в области макулы и ДЗН. Оценивали толщину СНВС по секторам, а также измеряли толщину КГКС (GCC) и его характеристики (GLV, FLV).

Исследовали плотность микроциркуляторного русла (Vessel Density, VD — относительная площадь, занимаемая сосудами в исследуемой зоне, в % по отношению к площади этой зоны) методом спектральной оптической когерентной томографии (SD-OCT) с помощью прибора RtVue xR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA) с функцией AngioVue ОКТ ангиографии, использующей алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography — SSADA).

В макулярной области в зоне 6×6 мм VD измеряли в фовеальной и парафовеальной области, а также определяли усредненное по фовеа и парафовеа значение — Whole Image Vessel Density Retina (wiVD macula scan). Были изучены два сосудистых плексуса: поверхностный

(Superficial), расположенный в слое с верхней границей — на уровне 3 мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и нижней — на уровне 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя (ВПС), а также глубокий (Deep), локализованный в слое сетчатки на глубине от 15 до 70 мкм ниже ВПС.

VD оценивали также в области ДЗН (Inside Disc) и перипапиллярно, отступив 750 мкм от края ДЗН в слое толщиной 100 мкм от ВПМ по секторам. Измерялся суммарный показатель Whole En Face Image (wiVD Disc scan), включающий в себя VD в ДЗН и перипапиллярной области, как описано нами ранее [24].

Были определены также параметры комплекса ганглиозных клеток (GCC), в том числе объем фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь, а также толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), как описано нами ранее [21].

Глазное перфузионное давление (ПД) рассчитывали по формуле

$$\text{Среднее ПД} = (2/3 \text{ диаст. АД} + 1/3 \text{ систол. АД}) \times 2/3 - \text{ВГД}.$$

Дизайн исследования

Исследование было одобрено Комитетом по этике (Institutional Review Board) в учреждении Федерального медико-биологического агентства России и проводилось в соответствии с положениями Хельсинкского соглашения.

Всем пациентам проводили полный комплекс офтальмологических обследований, а также измерение АД, предшествующее ОКТ-ангиографии. Далее пациентам назначали тафлупрост или его ФК по 1 капле на ночь ежедневно. Повторное обследование выполняли в то же время спустя неделю тем же специалистом.

Статистическая обработка данных

В работе использованы методы анализа для сравнения парных повторных наблюдений по малой статистической выборке. Типичная величина различия оценивалась с помощью выборочной медианы приростов. Под приростом понимали различие между значением сравнимого признака на момент последнего обследования пациента и его начальным значением. При слишком большом или слишком малом количестве положительных приростов делали вывод о наличии систематического изменения показателя [25]. Применялся точный односторонний критерий знаков. Показатели со значением $p\text{-value} < 0,05$ считались изменившимися статистически значимо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, которым было проведено лечение с помощью тафлупроста или его ФК, не предъявляли жалоб на непереносимость препаратов ни в одном случае.

В обеих группах пациентов с глаукомой, получавших лечение, было зарегистрировано достоверное по сравнению с исходным снижение офтальмотонуса: на 19,4% — при лечении с помощью тафлупроста и на 43% — ФК тафлупрост/тимолол, что сопровождалось повышением роговичного гистерезиса (табл. 2). Глазное перфузион-

ное давление повысилось на 8,7 и 30,1 % на фоне применения тафлупроста и ФК тафлупрост/тимолол, соответственно. У пациентов, не получавших лечения, ВГД и перфузионное давление глаза не менялось.

При оценке параметров ОКТ-А перипапиллярной области и макулы не было выявлено их достоверного изменения, в то время как показатели плотности микро-

циркуляторного русла ДЗН (Inside Disc) были достоверно снижены в обеих группах больных, применявших тафлупрост или его ФК тафлупрост/тимолол. У пациентов, не получавших лечения, все показатели ОКТ-А остались без изменения (табл. 3). Изменения имели место у 11 больных из 12 в каждой группе пациентов, применявших тафлупрост или его ФК тафлупрост/тимолол.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Patient's characteristics

Показатели Parameters	Группа тафлупрост tafluprost Group	Группа тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group	Группа без лечения Untreated group
Возраст, лет Age, years	64,7 (7,2)	60,5 (7,6)	62,6 (5,7)
Систолическое АД, мм рт. ст. BP systolic, mm Hg	125,0 (5,0)	126,7 (5,4)	129,2 (12,6)
Диастолическое АД, мм рт. ст. BP diastolic, mm Hg	80,0 (3,2)	81,8 (4,1)	83,15 (8,2)
ВГД, мм рт. ст. IOPcc, mm Hg	20,8 (3,7)	23,7 (5,1)	19,8 (5,3)
Перфузионное давление, мм рт. ст. MOPP, mm Hg	42,5 (4,5)	41,0 (6,8)	45,2 (5,6)
ССТ, мкм Corneal thickness, μ m	535 (12,1)	538,5 (21,2)	541,1 (23,3)
ПЗО, мм Axial length, mm	23,5 (1,2)	23,2 (2,3)	24,0 (1,9)
Visual field MD, dB	-1,23 (0,94)	-1,91 (0,45)	-1,13 (0,2)
Visual field PSD, dB	1,48 (0,29)	2,12 (1,82)	2,73 (1,59)
Avg. RNFL, μ m	92,9 (8,1)	93,5 (9,3)	94,3 (15,3)
Avg. GCC, μ m	86,3 (6,1)	87,2 (9,4)	89,5 (10,3)
FLV, %	1,91 (1,25)	2,13 (1,05)	2,45 (1,68)
GLV, %	4,61 (1,23)	5,33 (2,13)	4,91 (2,04)

Примечание/Note: MD — среднее отклонение / mean deviation; PSD — паттерн стандартное отклонение / pattern standard deviation; Avg. RNFL — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки / average retinal nerve fiber layer; Avg. GCC — средняя толщина слоя ганглиозных клеток / average ganglion cells complex; FLV — объем фокальных потерь GCC / focal loss volume; GLV — объем глобальных потерь GCC / global loss volume.

Таблица 2. Значения офтальмотонуса, корнеального гистерезиса и перфузионного давления в трех группах исследования и их изменения на фоне лечения с помощью тафлупроста и тафлупрост/тимолола

Table 2. Values of intraocular pressure, corneal hysteresis and perfusion pressure in three groups of patients and their change in the setting of tafluprost and tafluprost/timolol

Параметры Parameter	Тафлупрост Tafluprost group				Тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group				Без лечения Untreated group			
	до Baseline	после At the end	медианы приростов Incremental median	p^*	до Baseline	после At the end	медианы приростов Incremental media	p^{**}	до Baseline	после At the end	медианы приростов Incremental media	p^{***}
ВГД, мм рт. ст. IOPcc, mm Hg	20,8 (3,7)	16,8 (3,2)	-4,4	0,002	23,7 (5,1)	13,2 (3,9)	-8,6	0,016	19,8 (5,3)	20,1 (3,4)	0,9	0,86
Гистерезис, мм рт. ст. Hysteresis, mm Hg	9,3 (2,6)	11,2 (2,8)	1,9	0,035	9,3 (3,0)	10,6 (3,2)	1,55	0,016	9,1 (2,0)	9,0 (1,0)	0,3	0,53
Перфузионное давление, мм рт. ст. MOP, mm Hg	42,5 (4,5)	46,2 (5,2)	3,7	0,001	41,0 (6,8)	52,1 (4,5)	9,9	0,000	45,2 (5,6)	44,1 (3,8)	0,28	0,67

Примечание: медиана приростов означает изменение показателя на фоне лечения тафлупростом или его ФК. p^* — достоверность медианы прироста на фоне тафлупроста; p^{**} — на фоне тафлупрост/тимолол; p^{***} — группа сравнения (без лечения).

Note: an incremental median means the change of the value in the setting of treatment with tafluprost or tafluprost/timolol. p^* — reliability of the incremental median with tafluprost; p^{**} — with tafluprost/timolol FC; p^{***} — in the control group (without treatment).

Таблица 3. Показатели ОКТ-А в трех группах исследования и их изменение на фоне тафлупроста и тафлупрост/тимолола**Table 3.** OCT-A values in three groups of patients and their change in the background of tafuprost and tafuprost / timolol

Параметры ОКТ-A Parameter OKT-A	Тафлупрост Tafuprost			Тафлупрост/тимолол Tafuprost/timolol			Без лечения No treatment		
Disc scan									
		Медиана приростов Incremental median	p-value*		Медиана приростов Incremental median	p-value*		Медиана приростов Incremental median	p-value*
wiVD Disc (disc scan)	46,6 (8,6)	−1,55	0.254	48,8 (8,3)	−0,16	0,5	49,3 (8,2)	−0,44	0,344
Inside Disc VD	25,1 (9,3)	−2,58	0.020	37,2 (14,3)	−1,82	0,033	41,1 (14,4)	−1,145	0,656
Average peripapillary VD	55,3 (10,5)	1,25	0.746	56,4 (7,6)	−0,52	0,227	55,5 (9,9)	0,89	0,891
Nasal VD	54,2 (10,6)	0,5	0.746	54,9 (7,2)	−0,73	0,5	51,9 (8,7)	−0,25	0,656
Inferonasal VD	56,9 (11,4)	−0,56	0.500	59,5 (7,4)	3,05	0,773	56,7 (11,1)	0,2	0,656
Inferotemporal VD	56,0 (13,0)	1,71	0.746	58,5 (9,8)	−2,64	0,227	61,6 (10,9)	2,385	0,891
Superotemporal VD	58,2 (9,1)	−1,35	0.500	61,8 (5,7)	0,49	0,773	60,9 (10,5)	1,545	0,891
Superonasal VD	50,6 (12,1)	3,35	0.090	50,1 (10,0)	−1,47	0,227	49,9 (9,0)	−2,525	0,344
Temporal VD	56,1 (14,2)	−0,07	0.500	56,6 (11,4)	−1,26	0,227	56,1 (13,6)	3,495	0,891
Macula scan									
wiVD Macula Superficial	43,3 (8,3)	−2,53	0.254	46,2 (5,2)	3,42	0,773	47,0 (5,6)	−2,38	0,227
Foveal VD superficial	29,6 (6,6)	−0,5	0.500	30,6 (3,7)	0,79	0,227	34,6 (6,6)	−2,42	0,500
Parafoveal VD superficial	49,6 (6,8)	−2,95	0.500	49,7 (5,0)	2,33	0,773	50,3 (5,9)	−0,47	0,500
Temporal	48,9 (7,5)	−3,6	0.254	49,7 (5,5)	0,52	0,773	51,3 (6,3)	3,77	0,938
Superior	49,4 (5,3)	−1,52	0.254	49,2 (5,2)	−1,17	0.500	49,8 (7,1)	−2,21	0,500
Nasal	48,1 (8,8)	−1,25	0.500	49,4 (7,0)	1,83	0,773	50,9 (6,5)	−2,16	0,500
Inferior	50,0 (7,0)	−0,77	0.500	50,5 (3,9)	3,95	0,773	49,2 (5,4)	−3,53	0,500
wiVD Macula Deep	47,1 (10,8)	−1,11	0.254	54,7 (7,3)	5,58	0,773	54,1 (7,5)	−4,35	0,500
Foveal VD Deep	31,0 (10,0)	2,47	0.746	32,3 (6,4)	1,63	0,773	32,8 (6,3)	2,32	0,063
Parafoveal VD Deep	55,0 (9,8)	0,18	0.746	58,8 (7,5)	−0,31	0.500	57,8 (6,2)	−1,27	0,227
Temporal VD	53,2 (12,6)	−5,91	0.500	57,5 (7,0)	−1,13	0.500	56,4 (7,2)	−2,37	0,500
Superior VD	56,5 (10,0)	−2,41	0.500	58,4 (8,7)	−6,9	0.500	57,2 (8,2)	−1,88	0,227
Nasal VD	53,8 (11,1)	0,47	0.746	58,1 (9,4)	0,85	0,773	58,7 (5,6)	−0,35	0,500
Inferior VD	56,5 (7,5)	−1,64	0.500	61,3 (6,1)	2,48	0,773	59,0 (6,2)	−2,16	0,227

Примечание: медиана приростов означает изменение показателя на фоне лечения тафлупростом или его ФК. p^* — достоверность медианы прироста на тафлупросте; p^{**} — тафлупрост/тимололе; p^{***} — в группу сравнения (без лечения).

Note: an incremental median means the change of the value in the setting of treatment with tafuprost or tafuprost/timolol. p^* — reliability of the incremental median with tafuprost; p^{**} — with tafuprost/timolol FC; p^{***} — in the control group (without treatment).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что закапывание тафлупроста и его фиксированной комбинации в течение недели не влияло на плотность сосудистой сети перипапиллярной сетчатки и внутренних слоев макулы. При этом плотность микроциркуляторного русла самого ДЗН (inside Disc) снижалась как на фоне лечения тафлупростом, так и его ФК. Эти наблюдения оказались, на первый взгляд, неожиданными и противоречащими данным литературы. Действительно, многие авторы отмечали как в экспериментах на животных [10–12, 14, 15, 17], так и в клинике, что тафлупрост повышает ретинальный кровоток, причем в большей степени, чем другие АП.

По данным Akaishi T. [15], кровоток в ДЗН у кроликов возрастал на 11,9 % через 28 дней на фоне применения тафлупроста, в то время как на фоне латанопроста — на 7,2 % и травопроста — на 6,7 %. Dong Y. [10] выявил способность тафлупроста вызывать зависимое от концентрации препарата расширение спазмированных (в ответ на введение эндотелина-1) изолированных цилиарных артериол кроликов, причем действие тафлупроста было более продолжительным, чем у других АП.

Усиление кровотока в ДЗН в ответ на тафлупрост было показано Mayama C. в эксперименте на обезьянах [14]. Позже эти данные подтвердились уже в клинических исследованиях Tsuda S. [13]. Авторы предположили, что тафлупрост усиливает микроциркуляцию зритель-

ного нерва путем прямой релаксации сосудов микроциркуляторного русла и/или путем улучшения ретробульбарного кровотока.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что данный релаксирующий эффект тафлупроста связан с его способностью блокировать спазмирующее действие эндотелина-1 [15].

В некоторых клинических исследованиях проводили сравнение действия тафлупроста и других гипотензивных препаратов, в частности дорзоламида/тимолола. По данным Seo D., тафлупрост значительно улучшает глазное пульсационное давление, чем дорзоламид/тимолол у больных нормотензивной глаукомой, из этого авторы заключили, что именно тафлупрост является препаратом выбора для лечения данной формы глаукомы [16]. В экспериментах на кошках Kurashima H. и соавт. показали положительный эффект тафлупроста в отношении кровотока в глазной артерии путем снижения RI [12].

В нашем предыдущем исследовании мы обнаружили некоторые закономерности, характерные для результатов ОКТ-А при начальной глаукоме [25]. Так, была выявлена обратная корреляционная связь между скоростью кровотока в глазной артерии и плотностью капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении макулы, а также между скоростью кровотока во время диастолы в задних коротких цилиарных артериях и плотностью капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке. Иными словами, чем больше крови поступает к сетчатке и ДЗН, тем ниже показатели ОКТ-А. Выявленные особенности мы объяснили сохранением ауторегуляции ретинального кровотока в начальную стадию заболевания. Это подтверждалось также тем фактом, что в норме, когда ауторегуляция глазного кровотока *a priori* существует, прослеживается обратная связь между глазным перфузионным давлением и плотностью сосудистой сети в фовеа-парафовеа. В продвинутые стадии глаукомы подобные корреляции не выявлялись. Высказанное выше предположение подтверждается данными литературы о снижении показателей ОКТ-А сетчатки в условиях гипероксии [27]. Авторы также объяснили данный факт существованием ауторегуляции ретинального кровотока. Указанный феномен заключается в том, что повышенный приток крови по ретробульбарным сосудам, например в ответ на снижение внутриглазного давления или повышение артериального давления, сопровождается спазмом мелких артериол и капилляров, что, в свою очередь, препятствует возможности их визуализации методом ОКТ-ангиографии. Исходя из данных наблюдений, мы полагаем, что выраженное снижение ВГД на фоне тафлупроста и его ФК приводит к тому же феномену, что сопровождается существенным повышением перфузионного давления, особенно на фоне лечения тафлупростом/тимололом (было отмечено повышение перфузионного давления на одну треть по сравнению с исходным). Снижение показателей ОКТ-А на фоне ле-

чения данными препаратами не указывает на ухудшение трофики ДЗН. Скорее всего, это лишь эффект сохраненной в начальную стадию глаукомы ауторегуляции глазного кровотока. Для проверки указанного предположения необходимо большее количество наблюдений за пациентами с разными стадиями ПОУГ.

Как объяснить, что достоверное снижение параметра ОКТ-А происходило только в ДЗН, но не в перипапиллярной сетчатке или макуле?

Ответ на этот вопрос пока трудно дать. Возможно, это связано с большей лабильностью тканей ДЗН (в частности, решетчатой мембраны склеры) в ответ на изменение ВГД, по сравнению с тканями перипапиллярной зоны и макулы. Наши данные совпадают с таковыми в литературе. Так, согласно результатам ОКТ-А, полученным Rao, плотность сосудистой сети зависит от ВГД, но только в ДЗН. Автор высказал предположение, что параметры ОКТ-А в макуле и перипапиллярной сетчатке являются ВГД-независимыми [28].

Подобно другим АП, снижение ВГД на фоне тафлупроста начинается через 2–3 часа после закапывания, достигая пика через 8–12 часов [30]. Тимолол начинает снижать ВГД уже через 20 минут после инстилляции, достигая максимума действия через 2 часа. Таким образом, исследование параметров ВГД и ОКТ-А спустя неделю после начала лечения соответствует максимально возможному действию изучаемых препаратов.

Гипотензивная эффективность новой ФК была продемонстрирована в двух проспективных рандомизированных шестимесячных исследованиях [7, 8] и подчеркнута в обзоре Ноу S.M. [9]. Она колеблется от 27 до 35 % в зависимости от исходного показателя ВГД. В целом авторы предполагают, что эта эффективность сопоставима с таковой у других ФК АП с тимололом. Примечательно, что в нашем исследовании мы не отметили ни одного случая местной гиперемии, в то же время, по данным других авторов, она составляет 6,4–8 % [2]. Мы объясняем это тем, что наше исследование, выполненное на небольшом количестве пациентов, ограничивалось одной неделей, в то время как максимальное количество случаев местной гиперемии зарегистрировано авторами на 2-й неделе после начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показали снижение плотности микроциркуляторного русла ДЗН у больных начальной глаукомой на фоне закапывания тафлупроста и тафлупрост/тимолола, что можно объяснить восстановлением ауторегуляции глазного кровотока в условиях выраженного гипотензивного эффекта препаратов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курышева Н.И. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста;
Аржуханов Д.Д. — сбор материала, статистическая обработка данных;
Тхамадокова А.М. — сбор материала, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A., Kageyama M., Matsugi T., Matsumura Y., Gabelt B.T., Kaufman P.L., Hara H. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, a san ocular hypotensive drug. *Exp. Eye Res.* 2004;4(4):767–76. DOI: 10.1016/j.exer.2003.12.007
2. Konstas A., Holló G. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2016;Jun;17(9):1271–83. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182983
3. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22:5–18. DOI: 10.5301/ejo.5000009
4. Traverso C.E., Ropo A., Papadia M., Uusitalo H. A Phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of tafluprost compared with latanoprost. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010;26(1):97–104. DOI: 10.1089/jop.2009.0066
5. Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked Phase III study. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(1):12–19. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x
6. Hommer A., Mohammed R.O., Burchert M., Kimmich F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(8):1905–13. DOI: 10.1185/03007995.2010.492030
7. Pfeiffer N., Traverso C.E., Lorenz K., Saarela V., Liinamaa J., Uusitalo H., Astakhov Y., Boiko E., Ropo A. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther.* 2014;31:1228–46. DOI: 10.1007/s12325-014-0163-3
8. Holló G., Hommer A., Antón López A., Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30:468–75. DOI: 10.1089/jop.2013.0229
9. Hoy S.M. Tafluprost/Timolol: a review in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs.* 2015;75:1807–13. DOI: 10.1007/s40265-015-0476-9
10. Dong Y., Watabe H., Su G., Ishikawa H., Sato N., Yoshitomi T. Relaxing effect and mechanism of tafluprost on isolated rabbit ciliary arteries. *Exp. Eye Res.* 2008;87(3):251–6. DOI: 10.1016/j.exer.2008.06.005
11. Izumi N., Nagaoka T., Sato E., Mori F., Takahashi A., Sogawa K., Yoshida A. Short-term effects of topical tafluprost on retinal blood flow in cats. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:521–6. DOI: 10.1089/jop.2007.0065
12. Kurashima H., Watabe H., Sato N., Abe S., Ishida N., Yoshitomi T. Effects of prostaglandin F(2a) analogues on endothelin-1-induced impairment of rabbit ocular blood flow: comparison among tafluprost, travoprost, and latanoprost. *Exp Eye Res.* 2010;91:853–9. DOI: 10.1016/j.exer.2010.09.004
13. Tsuda S., Yokoyama Y., Chiba N., Aizawa N., Shiga Y., Yasuda M., Yokokura S., Otomo T., Fuse N., Nakazawa T. Effect of topical tafluprost on optic nerve head blood flow in patients with myopic disc type. *J Glaucoma.* 2013 Jun-Jul;22(5):398–403. DOI: 10.1097/IJG.
14. Mayama C., Ishii K., Saeki T., Ota T., Tomidokoro A., Araie M. Effects of topical phenylephrine and tafluprost on optic nerve head circulation in monkeys with unilateral experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4117–24. DOI: 10.1167/iovs.10-5218 13a
15. Akaishi T., Kurashima H., Odani-Kaeabata N., Ishida N., Nakamura M. Effects of repeated administration of tafluprost, latanoprost, and travoprost on optic nerve blood flow in conscious normal rabbits. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010;26(2):181–86. DOI: 10.1089/jop.2009.0100
16. Seo D., Ha S. Comparison of Ocular Pulse Amplitude Lowering Effects of Preservative-Free Tafluprost and Preservative-Free Dorzolamide-Timolol Fixed Combination Eyedrops. *BioMed Research International.* 2015 (2015). DOI: 10.1155/2015/435874
17. Giannico A., Lima L., Shaw J., Heloisa H., Russ A., Froes T., Montiani-Ferreira F. Effects of prostaglandin analogs on blood flow velocity and resistance in the ophthalmic artery of rabbits. *Ophthalmol.* 2016;79:1. São Paulo Jan./Feb. DOI: 10.5935/0004-2749.20160010
18. Flammer J., Orgul S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 1998;17(2):267–89. DOI: 10.1016/s1350-9462(97)00006-2
19. Tobe L.A., Harris A., Hussain R.M. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *The British journal of ophthalmology.* 2015;99:609–12. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305780
20. Mokbel T.H., Ghanem A.A. Diagnostic value of color Doppler imaging and pattern visual evoked potential in primary open-angle glaucoma. *Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2011;2:127. DOI: 10.4172/2155-9570.1000127
21. Kuryshva N., Parshunina O., Shatalova E., Kiseleva T.N., Lagutin M.B., Fomin A. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Current Eye Research.* 2016;24:1–7. DOI: 10.1080/02713683.2016.1184281
22. Martinez A., Sanchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2005;83:716–22. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x
23. Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J., Tan O., Lombardi L., Baumann B., Lu C.D., Choi W.Jh., Fujimoto J.G., and Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Optics Exp.* 2012;3:3127–37. DOI: 10.1364/boe.3.003127
24. Kuryshva N.I. Macula in Glaucoma: Vascularity Evaluated by OCT Angiography. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2016;7(5):651–62. DOI: 10.17140/oj-2-107
25. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Likhvantseva V.G., Fomin A.V., and Lagutin M.B. OCT Angiography and Color Doppler Imaging in Glaucoma Diagnostics. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2017;9(5):527–36 DOI: 10.17116/oftal-201713329-37
26. Лагутин М.Б. Наглядная математическая статистика. Москва: Бином, 2013. 472 p. [Lagutin M.B. Visual mathematical statistics Moscow: Binom, 2013. 472 p. (In Russ.)]
27. Pechauer A.D.; Jia Y., Liu L., Gao S.S., Jiang Ch., Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of Peripapillary Retinal Blood Flow Response to Hyperoxia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* May 2015;(56):3287–91. DOI:10.1167/iovs.15-16655
28. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N., Reddy H.B., Riyazuddin M., Dasari S., Palakurthy M., Puttaiah N.K., Rao D.A., Webers C.A. Regional Comparisons of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:75–83. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.08.030 PMID: 27590118
29. Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:1510–5. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026
30. Hollo G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J Glaucoma.* 2017;26:e7–e10. DOI: 10.1097/jig.0000000000000527

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА
 Курышева Наталия Ивановна
 доктор медицинских наук, профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела
 ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА
 Аржуханов Дмитрий Данильевич
 ординатор кафедры офтальмологии
 ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА
 Тхаммадокова Анжелика Мухамедовна
 ординатор кафедры офтальмологии
 ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
 Kuryshva Natalia I.
 MD, professor, head of consultative and diagnostic department
 Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
 Arzhukhanov Dmitry D.
 resident of the department of ophthalmology
 Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
 Tkhamadokova Anzhelina M.
 resident of the department of ophthalmology
 Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

Анализ эффективности совместного применения противовоспалительных препаратов различных групп для лечения и профилактики кистозного макулярного отека у пациентов после фактоэмульсификации

Ю.И. Пирогов^{1,2}А.Ю. Бовыкина³

¹ Филиал «Медицинский центр» АО «Адмиралтейские верфи»
ул. Садовая, 126, Санкт-Петербург, 190121, Российская Федерация

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

³ Клиника ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):214–218

Цель исследования: оценить эффективность применения 0,09%-го раствора бромфенака и 0,1%-го раствора триамцинолона в профилактике и лечении кистозного макулярного отека (КМО) у пациентов после фактоэмульсификации. **Пациенты и методы.** В исследование включено 914 больных (1147 глаз), которым была проведена фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы. Операции осуществлялись одним хирургом через темпоральный роговичный разрез шириной 2,2–2,7 мм. В ходе операции интраокулярно применяли буферный раствор BSS и вискоэластик DisCoVisc. В зависимости от схем послеоперационного лечения больные были рандомизированы на две группы, сходные по полу, возрасту и сопутствующей соматической патологии. В каждой из групп пациенты с диагностированным после фактоэмульсификации кистозным макулярным отеком были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей инволюционной патологии сетчатки. Больным 1-й группы послеоперационное лечение проводили с помощью глазных капель 0,5%-го раствора левофлоксацина и 0,1%-го раствора дексаметазона (557 глаз). Во 2-й группе (590 глаз) эту схему инстилляций дополняли закапыванием в оперированный глаз 0,09%-го раствора бромфенака. **Результаты.** Эффективность применения бромфенака оценивали по количеству случаев послеоперационного кистозного макулярного отека в сравниваемых группах. У больных 1-й группы осложнения возникали в 3,1 % случаев. У больных 2-й группы количество осложнений снизилось с 3,1 до 1,5 %. Достоверное снижение числа случаев КМО отмечено в подгруппе пациентов без сопутствующей инволюционной патологии сетчатки. Комбинация стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении КМО способствует более быстрому регрессу макулярного отека у всех пациентов, вне зависимости от наличия инволюционной патологии макулы. Положительный эффект периокулярных инъекций триамцинолона на фоне лечения противовоспалительными глазными каплями был отмечен в 8 из 9 случаев уже через месяц после первой инъекции.

Ключевые слова: катаракта, фактоэмульсификация, воспаление, синдром Ирвина — Гасса, кистозный макулярный отек, лечение, дексаметазон, бромфенак

Для цитирования: Пирогов Ю.И., Бовыкина А.Ю. Анализ эффективности совместного применения противовоспалительных препаратов различных групп для лечения и профилактики кистозного макулярного отека у пациентов после фактоэмульсификации. *Офтальмология*. 2018;15(2):214–218. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-214-218>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



The Effectiveness Analysis of Joint Use of Different Groups Anti-Inflammatory Drugs Treatment and Prevention of Cystoid Macular Edema in Patients after Phacoemulsification

Yu.I. Pirogov^{1,2}, A.Yu. Bovykina³

¹ Branch Medical Center JSC "Admiralty Shipyards"
Sadovaya str., 126, Saint Petersburg, 194008, Russia

² Saint Petersburg State University
Universitetskaya Emb., 7/9, Saint Petersburg, 199034, Russia

³ Clinic of Healthcare of the Russian Federation
Litovskaya str., 2, Saint Petersburg, 194100, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):214–218

Purpose: to analyze the results of the joint eye drops application of 0.09 % solution of bromfenac and 0.1 % solution of dexamethasone and subtenons triamcinolone injection for treatment and prevention of cystoid macular edema (CME) in patients after phacoemulsification.

Patients and methods: The study included 914 patients (1147 eyes) which held phacoemulsification with IOL implantation. Depending on the postoperative treatment patients randomized into two groups. Patients of the first group received instillation of eye drops of antibiotics-fluoroquinolones and 0.1 % dexamethasone. Patients of the second group were prescribed instillation of eye drops of 0.09 % solution of bromfenac in addition to the treatment. In each group the patients diagnosed CME after phacoemulsification were divided into subgroups depending on the presence or absence of concomitant involution of retinal pathology. In cases of diagnosis of macular edema after phacoemulsification (2nd group of patients) periocular triamcinolone injections were made. **Results.** The efficacy of bromfenac was estimated by the number of cases of postoperative CME in the compared groups. In patients of the first group, complications occurred in 3.1 % of cases. In patients of the second group the number of complications was significantly lower (1.5 %), including a significant reduction in the incidence of CME observed in patients without concomitant of macular pathology (AMD and epiretinal fibrosis). A combination of steroid and NSAID in the treatment of CME provides the regression of macular edema in all patients, regardless of the presence of involution macular pathology. The positive effect of periocular triamcinolone injections in the treatment of anti-inflammatory eye drops was noted in 8 of 9 cases a month after the first injection.

Keywords: cataract, phacoemulsification, inflammation, Irvine-Gass syndrome, cystoid macular edema, treatment дексаметазон, бромфенак

For citation: Pirogov Yu.I., Bovykina A.Yu. The Effectiveness Analysis of Joint Use of Different Groups Anti-Inflammatory Drugs Treatment and Prevention of Cystoid Macular Edema in Patients after Phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):214–218. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-214-218>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Синдром Ирвина — Гасса — кистозный макулярный отек (КМО), возникающий после операции по поводу катаракты, представляет собой неспецифическую реакцию глаза на вмешательство [1]. Частота возникновения синдрома Ирвина — Гасса, по данным разных авторов, составляет от 2 до 14 % [2, 3]. В патогенезе синдрома значительную роль занимает увеальная воспалительная реакция после операции. Развитию КМО также способствуют состояние организма (системные воспалительные заболевания), прием некоторых медикаментов (аналоги простагландинов, никотиновая кислота, адреналин), вид вмешательства (способ экстракции катаракты и фиксации ИОЛ), хирургические осложнения (травма радужки, выпадение и ущемление в ране стекловидного тела, попадание в стекловидную камеру глаза хрусталика и его фрагментов) [4, 5]. Немаловажное значение в развитии КМО имеет и состояние глаза, предшествующее хирургическому вмешательству. Развитие этого послеоперационного осложнения у больных с анамнезом, отягощенным диабетической патологией глазного дна, окклюзией вен сетчатки, хроническими увеитами

различной этиологии, хориоретинопатией Birdshot, пигментным ретинитом, возрастной макулярной дистрофией, вполне объяснимо. Возникновение КМО после фактоэмульсификации в значительной степени может быть обусловлено инволюционной патологией макулы (эпиретинальный фиброз, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией) [6]. По данным последних исследований, инволюционная патология макулы, в частности эпиретинальный фиброз и возрастная макулярная дистрофия, рассматривается как прямой фактор риска развития КМО после фактоэмульсификации [7]. В связи с этим у пациентов с высокой вероятностью такого осложнения ведется поиск схем фармакопрофилактики, направленной как на предотвращение развития КМО, так и на облегчение тяжести его течения. Данной тематике посвящено достаточно большое количество публикаций, в том числе работы, в которых проводится сравнение результатов применения различных препаратов и их комбинаций. Совместное применение глазных капель с глюкокортикостероидами (ГКС) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС)

Yu.I. Pirogov, A.Yu. Bovykina

Contact information: Pirogov Yuri I. visus1@yandex.ru

The Effectiveness Analysis of Joint Use of Different Groups Anti-Inflammatory Drugs Treatment...

для снижения риска синдрома Ирвина — Гасса сегодня уже является стандартом [8]. Есть результаты исследований, свидетельствующих о некоторых преимуществах применения глазных капель бромфенака перед другими НПВС для профилактики послеоперационного КМО [9, 10]. Монотерапия бромфенаком превосходит результат применения глазных капель с кортикостероидами относительно снижения частоты возникновения субклинического КМО после факоэмульсификации. Однако наилучший эффект был достигнут все же от комбинации этих препаратов [11].

Продолжается дальнейший поиск оптимальной лечебной тактики клинически значимого КМО. Henderson и соавт. провели исследование, целью которого было сравнение эффективности лечения этого осложнения стероидными и нестероидными препаратами, а также их комбинацией. Установлено, что монотерапия с использованием глазных капель кеторолака превзошла по эффективности инстилляцию преднизолона, но регресс отека был наиболее быстрым у пациентов, применявших комбинированное лечение этими препаратами [12]. При сравнении схем комбинированной терапии кеторолаком и кортикостероидами, бромфенаком и кортикостероидами достоверно значимых различий не было найдено, и в целом такая терапия была признана эффективной [13]. Однако в ряде случаев лечение послеоперационного КМО с помощью глазных капель не дает искомого результата, что требует проведения инъекций кортикостероидов. Эффективность стероидных препаратов в лечении кистозного макулярного отека у пациентов после факоэмульсификации хорошо известна. Результаты исследования группы из 20 пациентов, опубликованные Conway и соавт., показали положительный эффект интравитреальных инъекций ГКС в лечении острого послеоперационного макулярного отека. Через месяц после введения 4 мг триамцинолон ацетата острота зрения в среднем улучшилась с 0,33 до 0,53, при этом во всех случаях внутриглазное давление было в пределах нормы, побочных эффектов не отмечено [1]. Однако при повторных интравитреальных инъекциях вероятность стероидной гипертензии значительно возрастает, что существенно ограничивает возможность такого применения ГКС. Этого недостатка лишен метод введения депо-ГКС под тенонову капсулу, обеспечивающий достаточно высокую концентрацию препарата в области заднего полюса глазного яблока.

Цель исследования: провести анализ результатов совместного применения глазных капель 0,09%-го раствора бромфенака и 0,1%-го раствора дексаметазона и субтеноновых инъекций триамцинолона для лечения кистозного макулярного отека у больных после факоэмульсификации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 914 больных (1147 глаз), которым была проведена факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) из материала

Acrysof. Операции осуществлялись одним хирургом через темпоральный роговичный разрез шириной 2,2–2,7 мм. В ходе операции интраокулярно применяли буферный раствор BSS и вискоэластик DisCoVisc. В зависимости от схем послеоперационного лечения больные были рандомизированы на две группы, сходные по полу, возрасту и сопутствующей соматической патологии.

Больным 1-й группы послеоперационное лечение проводили с помощью глазных капель 0,5%-го раствора антибиотика левофлоксацина 6 раз в день в течение 7–10 дней и 0,1%-го раствора дексаметазона по убывающей схеме, начиная с 4 раз в день в течение 3–4 недель (557 глаз). Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 7,2$ года.

Во 2-й группе (590 глаз) эту схему инстилляций дополняли закапыванием в оперированный глаз 0,09%-го раствора бромфенака («Броксинак»). Начинали закапывание за 2 дня до операции 1 раз в день и применяли в течение 20 дней. Средний возраст больных в группе составил $72,1 \pm 5,4$ года. Пациентов всех групп обследовали стандартно (на 1, 6, 30 и 90-й день после операции) или, в зависимости от симптоматики, с помощью визометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии с асферическими линзами. По показаниям проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) с помощью прибора 3D-OCT (Торсон, Япония) в динамике лечения.

Эффективность фармакопрофилактики оценивали по количеству случаев клинически значимого КМО в сравниваемых группах, проявлявшегося возникновением соответствующих жалоб, снижением остроты зрения и подтвержденного ОКТ. Учитывались все случаи диагностированных КМО. В каждой группе отдельно исследовали пациентов, имевших и не имевших сопутствующую инволюционную патологию сетчатки (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по подгруппам внутри сравниваемых групп

Table 1. Allocation of patients to subgroups within compared groups

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
Количество случаев КМО, ассоциированных с инволюционной патологией макулы The number of CME cases associated with involution macular pathology	6	5
Количество случаев КМО у пациентов без инволюционной патологии макулы Number of cases of CME without involution macular pathology	11	4

У больных 1-й группы после выявления КМО (через 4–8 недель после операции) проводили повторный курс лечения с использованием глазных капель дексаметазона 4 раза в день в комбинации с глазными каплями НПВС в течение 1 месяца, по истечении которого принимали решение об усилении терапии за счет инъекций 4 мг триамцинолона под тенонову капсулу больного глаза. Пациентам 2-й группы лечение с помощью инъекций 4 мг триамцинолона под тенонову капсулу начинали сразу после выявления КМО (4-я неделя после операции)

одновременно с началом повторного курса инстилляций глазных капель дексаметазона 4 раза в день и «Броксинака» 2 раза в день. Через 1 месяц после начала повторного курса терапии выполняли контрольное обследование, по результатам которого принимали решение о дальнейшей лечебной тактике.

У пациентов 2-й группы в случаях развития после операции КМО оценивали эффективность комбинированного лечения с помощью субтеноновых инъекций триамцинолона и инстилляций глазных капель дексаметазона и бромфенака. У каждого больного изучали динамику остроты зрения и толщины сетчатки в фовеа по данным ОКТ до операции, через 1 неделю, 1, 2 и 3 месяца после операции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 24.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе пациентов КМО отмечен в 3,1 % случаев (17 глаз). Во второй группе больных (получавших «Броксинак») частота КМО после операции значительно уменьшилась, составив 1,5 % (11 глаз), но разница между данными значениями все же не достигла статистически значимого уровня ($p > 0,05$). Сводные данные приведены в табл. 2.

Таблица 2. Частота кистозного макулярного отека у пациентов в разных группах

Table 2. The incidence of CME in patients allocated to different groups

Группы Groups	1	2
Всего КМО The total number of CME	17 (3.1 %)	9 (1.5 %)
Число больных с КМО при инволюционной патологии макулы The number of patients with CME associated with involution macular pathology	6 (1.1 %)	5 (0.8 %)
Число больных с КМО без инволюционной патологии макулы The number of patients diagnosed with CME without involution macular pathology	11 (2.0 %)	4 (0.7 %)
Общее число наблюдений The total number of observations	557	590

Представляет интерес анализ динамики частоты возникновения КМО по подгруппам. Частота этого осложнения у больных, имеющих сопутствующую макулярную патологию, оказалась практически одинаковой ($p > 0,05$). Анализ результатов операции у пациентов без патологии макулы выявил, что количество послеоперационного кистозного отека статистически значимо уменьшилось ($p = 0,05$). Этот результат свидетельствует об эффективности применения глазных капель «Броксинак» для профилактики КМО у больных после фактоэмульсификации.

У пациентов 2-й группы КМО был диагностирован в 9 случаях через 4–5 недель после операции. В этот период по данным ОКТ средние значения толщины сетчат-

ки в фовеа составили $545,6 \pm 28,53$ мкм, а остроты зрения — $0,40 \pm 0,1$. Всем пациентам сразу было выполнено субтеноновое введение 4 мг триамцинолона и назначены инстилляций глазных капель 0,1%-го раствора дексаметазона 4 раза в день и 0,09%-го раствора бромфенака 2 раза в день сроком 1 месяц.

В последующем у всех больных, получавших такое лечение, выполнено два контрольных обследования с интервалом 1 месяц. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Средние значения толщины сетчатки и остроты зрения у пациентов в динамике лечения ($M \pm m$)

Table 3. Patients' average values of the retinal thickness and visual acuity in the treatment dynamics ($M \pm m$)

	На момент диагностики КМО At the time CME was diagnosed	Через 1 месяц после инъекции триамцинолона One month after the triamcinolone injection	Через 2 месяца после инъекции триамцинолона Two months after the triamcinolone injection
Среднее значение остроты зрения The average values of visual acuity	$0,40 \pm 0,10$	$0,59 \pm 0,10^*$	$0,69 \pm 0,10^{**}$
Средняя толщина сетчатки (мкм) The average values of the retinal thickness (μm)	$545,6 \pm 28,53$	$415,3 \pm 25,30^{**}$	$388,0 \pm 16,77^{**}$

Примечание: * — имеются статистически значимые различия ($p < 0,05$); ** — имеются статистически значимые различия ($p < 0,01$).

Установлено, что через 1 месяц средние значения толщины сетчатки уменьшились до $415,3 \pm 25,3$ мкм ($p < 0,05$), а острота зрения в целом повысилась до $0,59 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Через 2 месяца после инъекции (в среднем 3-й месяц после операции) во всех случаях (9 глаз) отмечена дальнейшая положительная динамика. Среднее значение толщины сетчатки в фовеальной области достоверно снизилось с $545,5 \pm 28,53$ до $388,0 \pm 16,77$ мкм ($p < 0,05$), а острота зрения по сравнению с исходными данными повысилась в среднем до $0,69 \pm 0,1$ ($p = 0,007$).

ОБСУЖДЕНИЕ

После выполнения фактоэмульсификации применение схемы лечения, включающей противовоспалительные кортикостероидные и нестероидные глазные капли, в целом способствует уменьшению количества случаев КМО и тяжести их течения. Как свидетельствуют литературные данные [1, 10], причиной развития послеоперационного кистозного макулярного отека могут быть различные факторы: от витреомакулярного тракционного синдрома до послеоперационного увеита. Полученные результаты исследования позволяют сделать заключение, что у больных с патологией макулярной области сетчатки (и поэтому имеющих высокий риск развития ее кистозного отека), усиление послеоперационной схемы терапии с помощью глазных капель противовоспали-

тельного действия не приводит к достоверному снижению частоты КМО. Важно подчеркнуть, что проводимая противовоспалительная терапия оказалась эффективной у всех больных и позволила обойтись без применения интервенционных методов лечения (интравитреальных инъекций, витрэктомии) и высоких доз кортикостероидов. Значимый регресс макулярного отека и положительная динамика была отмечена уже после первой инъекции препарата в 8 из 9 наблюдений.

ВЫВОДЫ

1. Применение после операции глазных капель, содержащих 0,09%-ный раствор нестероидного противовоспалительного препарата бромфенак, в целом способствует значительному снижению частоты КМО, причем

у больных, не имеющих инволюционной патологии макулы, этот результат является статистически значимым.

2. В группе пациентов, получавших периоперационные инстилляций нестероидных и кортикостероидных глазных капель, во всех случаях развития кистозного макулярного отека терапия с помощью периокулярных инъекций и инстилляций привела к положительному результату, что не потребовало использования интервенционных методов лечения и внутривенного применения мегадоз кортикостероидов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Пирогов Ю.И. — концепция и дизайн исследования, клиническая часть, обработка материала, написание текста, интеллектуальное содержание статьи, окончательное одобрение варианта статьи;

Бовыкина А.Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, подготовка таблиц, иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conway M.D., Canakis C., Livir-Rallatos C., Peyman G.A. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(1): 27–33. DOI: 10.1016/S0886-3350(02)01441-4
- Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В. Послеоперационный макулярный отек, синдром Ирвина — Гасса. *Клиническая офтальмология.* 2010;1:5–10. [Astakhov S.Yu., Gobedzhishvili M.V. Postoperative macular edema, Irvine—Gass syndrome. *Clinical Ophthalmology=Klinicheskaya Oftalmologiya.* 2010;1:5–10. (In Russ.)]
- Шпак А.А., Малиugin Б.Э., Фадеева Т.В. Влияние желтого светофильтра ИОЛ на состояние макулярной зоны после факоэмульсификации катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. *Вестник офтальмологии.* 2012;4:48–51. [Shpak A.A., Malyugin B.E., Fadeeva T.V. The influence of IOL with yellow optical filters on post-op patients' macular zone with age-specific macular degeneration. *Annals of Ophthalmology=Vestnik Oftalmologii.* 2012;4:48–51. (In Russ.)]
- American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Cataract in the Adult Eye. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2011.
- Lobo C.L., Faria P.M., Soares M. A., Bernardes R.C., Cunda — Vaz J. G. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2004;30:752–60. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00582-0
- Пирогов Ю.И., Бутина Г.М., Морозов Р.А., Оксентюк А.А., Рыбина М.В., Чшиева М.Р., Шаталов М.С. Опыт применения нестероидного противовоспалительного препарата, содержащего бромфенак, у пациентов после хирургии катаракты. *Офтальмологические ведомости.* 2016;9(2):53–56. [Pirogov Yu.I., Butina G.M., Morozov R.A., Oksentyuk A.A., Rybina M.V., Chshieva M.R., Shatalov M.S. Experience with nonsteroidal anti-inflammatory drugs provided bromfenac of patients after cataract surgery. *Journal of ophthalmology=Oftalmologicheskie vedomosti.* 2016;9(2):53–56. (In Russ.)] DOI: 10.17816/OV9253-56
- Giansanti F., Bitossi A., Giacomelli G., Virgili G., Pieretti G., Giuntoli M., Abbruzzese G., Menchini U. Evaluation of macular thickness after uncomplicated cataract surgery using optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol.* 2013;751–6. DOI: 10.5301/ejo.5000280
- Малиugin Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Хирургия катаракты: клинико-фармакологические подходы. Москва: Офтальмология, 2015;82. [Malyugin B.E., Shpak A.A., Morozova T.A. Cataract surgery: clinical pharmacology studies. Moscow: Ophthalmology, 2015;82. (In Russ.)]
- Cable M. Comparison of bromfenac 0.09% QD to nepafenac 0.1% TID after cataract surgery: pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:997–1004. DOI: 10.2147/OPHTH.S32179
- Palacio C., Fernández De Ortega L., Bustos F.R., Chávez E., Oregon-Miranda A.A., Mercado-Sesma A.R. Bromfenac 0.09% bioavailability in aqueous humor, prophylactic effect on cystoid macular edema, and clinical signs of ocular inflammation after phacoemulsification in a Mexican population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:233–7. DOI: 10.2147/OPHTH.S93530
- Wang Q.W., Yao K., Xu W., et al. Bromfenac sodium 0.1%, fluorometholone 0.1% and dexamethasone 0.1% for control of ocular inflammation and prevention of cystoid macular edema after phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2013;229(4):187–94. DOI: 10.1159/000346847
- Henderson, B.A., Kim, J.Y., Ament, C.S., Ferrufino-Ponce, Z.K., Grabowska, A. & Cremers, S.L. Clinical pseudophakic cystoid macular edema Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(9):1550–8. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.05.013
- Jung J.W., Chung B.H., Kim E.K., Seo K.Y., Kim T.I. The effects of two non-steroidal anti-inflammatory drugs, bromfenac 0.1% and ketorolac 0.45%, on cataract surgery. *Yonsei Med J.* 2015;56(6):1671–77. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.6.1671

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиал «Медицинский центр» АО «Адмиралтейские верфи»; ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Пирогов Юрий Иванович
кандидат медицинских наук
ул. Садовая, 126, Санкт-Петербург, 190121, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0002-8791-5400

Клиника ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бовыкина Александра Юрьевна
врач-офтальмолог
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Branch Medical Center JSC “Admiralty Shipyards”; Saint Petersburg State University Pirogov Yuri I.

PhD
Sadovaya str., 126, Saint Petersburg, 194008, Russia
Orchid ID: 0000-0002-8791-5400

Clinic of Healthcare of the Russian Federation

Bovykina Alexandra Yu.
ophthalmologist
Litovskaya str., 2, Saint Petersburg, 194100, Russia

Оценка лечебного эффекта эндоназального электрофореза с метилэтилпиридином при частичной атрофии зрительного нерва

А.М. Разумовская¹ М.И. Разумовский² Ю.А. Коровянский² Е.С. Разумовский³

¹ Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов
Большой Сампсониевский пр., 11а, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта»
Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации
ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
ул. Литовская, 2, литер А, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):219-224

Целью исследования было оценить лечебный эффект препарата эмоксипин при введении его методом эндоназального электрофореза больным с частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН). **Пациенты и методы.** Лечение было проведено 43 пациентам со средним возрастом 53 ± 2 года, страдающих частичной атрофией зрительного нерва различной этиологии. При этом основную группу составили 22 пациента, которым вводили эмоксипин путем эндоназального электрофореза, группа сравнения — 21 человек, которым эмоксипин вводили с помощью парабульбарных инъекций. Каждому пациенту было проведено офтальмологическое исследование, которое включало: визометрию, периметрию, рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование зрительной работоспособности, оценку состояния бульбарной микроциркуляции (общего конъюнктивального индекса — ОКНИ). Кроме того, проводили электрофизиологические исследования органа зрения: критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) и электрической чувствительности глаза (ЭЧ). **Результаты.** Результаты исследования показали эффективность применения препарата эмоксипин для лечения ЧАЗН путем эндоназального электрофореза и выявили улучшение зрительных функций: расширение границ поля зрения на белый, красный и зеленый цвета, снижение зрительной утомляемости, улучшение электрофизиологических показателей и бульбарной микроциркуляции. **Заключение.** Оценка эффективности применения эмоксипина путем эндоназального электрофореза при частичной атрофии зрительного нерва различной этиологии показала статистически достоверный положительный лечебный эффект (79 %) в виде восстановления зрительных функций. При парабульбарном введении этого препарата, так же как при эндоназальном электрофорезе, в 81 % наблюдалось расширение границ поля зрения от 5 до 25° в различных меридианах, уменьшение количества относительных скотом в поле зрения, в обеих группах наблюдалось улучшение зрительной работоспособности. Среди пациентов, которым проводили эндоназальный электрофорез, побочных эффектов не наблюдалось.

Ключевые слова: частичная атрофия зрительного нерва, эмоксипин, эндоназальный электрофорез, парабульбарные инъекции

Для цитирования: Разумовская А.М., Разумовский М.И., Коровянский Ю.А., Разумовский Е.С. Оценка лечебного эффекта эндоназального электрофореза с метилэтилпиридином при частичной атрофии зрительного нерва. *Офтальмология*. 2018;15(2):219-224. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-219-224>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Estimation of Therapeutic Effect of Endonasal Electrophoresis with Methylethylpyridinol in Partial Optic Nerve Atrophy

A.M. Razumovskaya¹, M.I. Razumovsky², Yu.A. Koroviansky², E.S. Razumovsky³

¹ Saint Petersburg Institute of Advanced Medical Experts
Bolshoy Sampsoniyevsky ave., 11a, Saint Petersburg, 197101, Russia

² Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled named after G. Albreht
Bestuzhevskaya str., 50, Saint Petersburg, 195067, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University
Litovskaya str., 2, letter A, Saint Petersburg, 194044, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):219–224

Purpose: to evaluate the therapeutic effect of the drug Emoxypin administered by the method of endonasal electrophoresis to patients with partial atrophy of the optic nerve (PAON). **Patients and methods.** The treatment was conducted in 43 patients, the average age was 53 ± 2 years, with partial optic nerve atrophy of different etiology. The main group consisted of 22 patients who received Emoxypin by endonasal electrophoresis and a comparison group of 21 people who received Emoxypin by parabolbar injections. Each patient underwent ophthalmological examination, which included: visometry, perimetry, refractometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, examination of visual performance, evaluation of the state of bulbar microcirculation (general conjunctival index — OCI). In addition, electrophysiological studies of the vision organ carried out: the critical frequency of flicker fusion (CSFM) and the electrical sensitivity of the eye (EF). **Results.** The results of statistical analysis showed the effectiveness of the drug Emoxypin for the treatment of PAON by endonasal electrophoresis and revealed improvement in visual functions: widening the field of view to white, red and green colors, reducing visual fatigue, improving electrophysiological parameters and bulbar microcirculation. **Conclusion.** Evaluation of the effectiveness of Emoxypin use by endonasal electrophoresis with partial optic nerve atrophy of various etiologies showed a statistically significant positive therapeutic effect (79 %) in the form of restoration of visual functions. With parabolbar injection of this medicine, as well as with endonasal electrophoresis in 81 %, the field of view was widened from 5° to 25° in various meridians, the number of relative cattle in the field of vision decreased, and in both groups, there was an improvement in visual performance. Among patients who underwent endonasal electrophoresis, no side effects were observed.

Keywords: partial atrophy of the optic nerve, Emoxypin, endonasal electrophoresis, parabolbar injections

For citation: Razumovskaya A.M., Razumovsky M.I., Koroviansky Yu.A., Razumovsky E.S. Estimation of Therapeutic Effect of Endonasal Electrophoresis with Methylethylpyridinol in Partial Optic Nerve Atrophy. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):219–224. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-219-224>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атрофия зрительного нерва (АЗН) — состояние, которое приводит к необратимому снижению зрительных функций, инвалидности, невозможности продолжать профессионально-трудовую деятельность [1–3].

Патология зрительного нерва занимает одно из ведущих мест как причина инвалидности по зрению в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. По данным литературы, 19–20 % слабовидящих пациентов в нашей стране составляют лица, потерявшие зрение вследствие данной патологии [3]. АЗН имеет различные этиологические причины, которые требуют специфического лечения [1–7]. Несмотря на успехи современной медицины, совершенствование методов лечения АЗН продолжает оставаться исключительно актуальным [8].

Лекарственная терапия направлена на компенсацию общих нарушений, в результате которых происходят дистрофические процессы в зрительном нерве [8–13]. Кроме того, в процессе лечения используются мезотерапия, озонотерапия, гирудотерапия, массаж шейно-грудного отдела позвоночника, общий массаж, иглорефлек-

сотерапия, комплекс упражнений ЛФК [14, 15]. При имеющихся показаниях применяются также хирургические методы лечения, направленные на реваскуляризацию заднего полюса глаза [16].

Положительное влияние эмоксипина связано с изменением обмена веществ на клеточном уровне, предотвращением деструкции и восстановлением функций физиологических мембран роговицы, склеры, сосудистой оболочки и сетчатки за счет повышения уровня циклических нуклеотидов в тканях, нормализации местного и системного кровообращения, улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции в тканях глаза.

Традиционные параболбарные инъекции зачастую сложно выполнить офтальмологу в условиях поликлинического приема. Кроме того, инъекции в ряде случаев сопровождаются побочными явлениями, такими как боль в месте введения, зуд, жжение, покраснение, уплотнение тканей вокруг орбиты. Эти побочные эффекты развиваются локально, только в зоне введения препарата, и проходят самостоятельно. Тем не менее существует необходимость поиска новых, более удобных и эффективных методов доставки препаратов к заднему полюсу глаза.

А.М. Разумовская, М.И. Разумовский, Ю.А. Коровянский, Е.С. Разумовский

Контактная информация: Разумовская Анна Михайловна amrazum@mail.ru

Оценка лечебного эффекта эндоназального электрофореза с метилэтилпиридином при частичной...

Метод эндоназального электрофореза был выбран в связи с тем, что он обеспечивает проникновение препарата к месту назначения в необходимом количестве через слизистую оболочку носа [17, 18]. По данным Борисовой Н.А., Хазиахметова Р.М., под действием электрического тока лекарственные препараты при эндоназальном введении проникают через слизистую оболочку носа, перемещаясь перинеурально и по лимфатическим путям, поступают в ткани и жидкости глазного яблока. Таким образом, обеспечивается выраженное и продолжительное нейрофизиологическое действие за счет создания в структурах глазного яблока своеобразного депо препарата [19]. Методика введения препарата эмоксипин путем эндоназального электрофореза мало изучена, необходимо сравнение ее лечебного эффекта с инъекционными методами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 43 больных (86 глаз), средний возраст которых составил 53 ± 2 года, с частичной атрофией зрительного нерва различной этиологии, из них 52,5 % — женщины и 47,5 % — мужчины. В основной группе (эмоксипин вводили методом эндоназального электрофореза) был 21 пациент, из них 58 % женщин и 42 % мужчин. В группу сравнения вошло 22 пациента (67 % женщин и 33 % мужчин), которым эмоксипин вводили методом парабубарных инъекций.

Все пациенты прошли стандартное обследование с целью подтверждения диагноза и установления факта отсутствия противопоказаний для проведения лечения.

В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям: наличие частичной атрофии зрительного нерва; острота зрения вдаль не ниже 0,05 с оптической коррекцией; возраст от 18 до 75 лет, способность следовать инструкциям исследования; наличие добровольного согласия на участие в исследовании. Любые дополнительные препараты, которые требовались пациенту, могли использоваться после консультации с врачом. Было разрешено применение любых препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. Не допускалось замещение основной терапии препаратом эмоксипин.

В ходе выполнения данной работы были проведены следующие исследования: офтальмоскопия (определение состояния глазного дна: диска зрительного нерва, сосудов сетчатки и др.); биомикроскопия (определение состояния передних отделов глазного яблока, оптических сред); исследование бульбарной микроциркуляции (оценка внутрисосудистых (ИВИ), перисосудистых (ИПИ) и сосудистых (ИСИ) изменений и общего конъюнктивального индекса (ОКИ)); электрофизиологические исследования (определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ)) и электрической чувствительности (ЭЧ) (для определения состояния зрительного пути) (20, 21).

Оценку зрительной работоспособности проводили путем исследования объема аккомодации с помощью прибора — АКА-01 при предъявлении пороговых текстовых материалов до начала зрительной работы и после ее окончания.

Бальную оценку показателей разницы ближайшей точки ясного видения (БТЯВ) до и после окончания работы, а также интегрального показателя зрительной работоспособности выполняли по схеме. Изменение значения ДБТЯВ менее 10 % оценивали как 1 балл (незначительно выраженные); от 10 до 30 % — как 2 балла (выраженные); свыше 30 % — как 3 балла (значительно выраженные) [21].

Для проведения эндоназального электрофореза применяли аппарат «Поток-1» [22]. В обе ноздри пациента вводили марлевые турунды, пропитанные 0,5 мл 1%-го раствора эмоксипина, к свободным концам турунды прикрепляли электроды аппарата. Второй электрод, площадью 80–100 кв. мм, располагали на задней поверхности шеи и фиксировали к аноду. На курс использовали всего 10 ± 2 ежедневные процедуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные результатов обследований — остроты зрения, поля зрения, электрофизиологических показателей (критическая частота слияния мельканий (КЧСМ) и электрическая чувствительность (ЭЧ)) в разные периоды наблюдения — представлены в табл. 1–3.

При оценке дефектов (скотом) в периферическом поле зрения после проведенного курса лечения было отмечено достоверное уменьшение площади абсолютных скотом в 21 % случаев в основной группе и в 19 % случаев — в группе сравнения, площади относительных скотом в 43 и 37 % случаев, соответственно. Часть абсолютных скотом трансформировалась в относительные в обеих группах.

Таблица 1. Динамика показателей остроты зрения у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва при различных способах введения 1%-го раствора эмоксипина по группам ($M \pm m$)

Table 1. Dynamics of visual acuity in patients with partial optic nerve atrophy in various ways of administering 1 % Emoxipin solution by groups ($M \pm m$)

Группы Groups	Период наблюдения Duration of observation		
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	через 3 месяца после лечения after 3 months
Основная группа Main group	$0,19 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,05^*$	$0,41 \pm 0,08^*$
Группа сравнения Comparison group	$0,21 \pm 0,09^*$	$0,38 \pm 0,1^*$	$0,35 \pm 0,07^*$

Примечание: $*p < 0,05$ — по сравнению с аналогичными показателями основной группы.

Note: $*p < 0,05$ — in comparison with the initial indicators.

Таблица 2. Динамика периметрических показателей по данным суммарных границ поля зрения (СГПЗ) у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва в основной и группе сравнения (%)

Table 2. Dynamics of perimetric indices from the data of total visual field boundaries (GGPS) in patients with partial optic nerve atrophy in the main and comparison groups (%)

Расширение СГПЗ в диапазоне до: Extension of TVFB	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
90–120°	21,0 ± 0,09*	22 ± 0,31*
60–80°	35,0 ± 1,3*	33 ± 0,41*
40–50°	22,0 ± 0,06*	25 ± 0,09*
Без изменений Same	22,0 ± 0,02*	20 ± 0,04*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с аналогичными показателями основной группы.

Note: * $p < 0,05$ — in comparison with the initial indicators.

Таблица 3. Динамика электрофизиологических показателей у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва в различные периоды наблюдения по группам

Table 3. Dynamics of electrophysiological indices in patients with partial atrophy of the optic nerve during different observation periods by groups

Группы Groups	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	Через 3 мес. After 3 months
КЧСМ (Гц) / CFF (Hz)			
Основная группа Main group	15,8 ± 0,07*	18,3 ± 3,1*	18,5 ± 1,1*
Группа сравнения Comparison group	16,1 ± 0,2*	21,3 ± 1,8*	19,8 ± 1,9*
ЭЧ (мкА) / ES (μA)			
Основная группа Main group	54 ± 3,4*	25,4 ± 1,8*	26 ± 4,1*
Группа сравнения Comparison group	62 ± 1,9*	27,1 ± 2,2*	28 ± 2,2*

Примечание: * $p < 0,05$ — по сравнению с аналогичными показателями основной группы.

Note: * $p < 0,05$ — in comparison with the initial indicators.

В отдаленном периоде (через 3 месяца после проведенного курса лечения) у пациентов всех групп была выявлена тенденция к снижению полученных после лечения периметрических показателей, однако данные показатели оставались достоверно повышенными по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателей зрительного утомления у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва при лечении эмоксипином показал, что при обоих методах введения данного лекарственного препарата происходит аналогичное улучшение офтальмоэргонических показателей (табл. 4).

Таблица 4. Динамика показателя зрительной работоспособности (ЗР) у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва в основной ($n = 22$) и группе сравнения ($n = 21$) в различные периоды наблюдения (%)

Table 4. Dynamics of the visual performance index (RR) in patients with partial optic nerve atrophy in the main ($n = 22$) and comparison group ($n = 21$) at different observation periods (%)

Тяжесть изменения показателя ЗР The severity of the change in the RR	До лечения Before treatment		После лечения After treatment		Через 3 мес. After 3 months	
	основная группа main group	группа сравнения comparison group	основная группа main group	группа сравнения comparison group	основная группа main group	группа сравнения comparison group
Незначительно выраженные Slightly pronounced	2 ± 0,01*	4 ± 0,03*	17 ± 0,05*	13 ± 0,8*	16 ± 1,1*	11 ± 0,56*
Выраженные Expressed	20 ± 0,09*	21 ± 0,13*	31 ± 2,1*	32 ± 3,2*	29 ± 3,6*	22 ± 1,5*
Значительно выраженные Significantly expressed	78 ± 1,5*	75 ± 0,47*	62 ± 2,3*	55 ± 0,7*	55 ± 2,7*	67 ± 4,6*

Примечание: * $p < 0,05$ — по сравнению с аналогичными показателями основной группы.

Note: * $p < 0,05$ — in comparison with the initial indicators.

Наблюдаемые изменения артериального давления при проведении данного клинического исследования показали, что повышение артериального давления (на 5–9 мм рт. ст.) было незначительным и имело вероятную связь с введением исследуемого препарата.

При изучении состояния бульбарной микроциркуляции у пациентов первой и второй групп с частичной атрофией зрительного нерва были получены следующие данные: до применения лекарственного препарата эмоксипин во всех случаях (100 %) у пациентов обнаруживались нарушения микроциркуляторного русла на всех уровнях, о чем свидетельствовало изменение индексов сосудистых, внутрисосудистых и перисосудистых изменений. В соответствии с этим общеконъюнктивный индекс (ОКИ) колебался от 27 до 43.

После проведения лечения с помощью эндоназального электрофореза с эмоксипином уже через 3–4 сеанса наблюдалось значительное улучшение кровотока в микрокапиллярах, исчезновение слайдж феномена, а после 7–8 сеансов было отмечено значительное уменьшение липидных отложений в тканях, окружающих микрососуды. Кроме того, следует отметить, что к концу курса лечения значительно увеличился калибр микрососудов и уменьшилась их извилистость.

Следует отметить также, что офтальмоскопическое исследование глазного дна к окончанию лечения эмоксипином ни в первой, ни во второй группе пациентов не обнаруживало видимых изменений по сравнению с картиной глазного дна в начале лечебного процесса. В связи с этим можно считать, что обычная офтальмоскопия не может быть объективным регистратором реального положительного эффекта лечения эмоксипином в указанные сроки наблюдения.

В ходе исследования были зарегистрированы следующие осложнения в основной группе. У одного пациента 64 лет отмечалась периодическая сухость в носу, вызывающая чихание. У пациентки 59 лет из группы сравнения имело место периодическое повышение АД до 170/108 мм рт. ст., степень тяжести — легкая, связь с исследуемым препаратом вероятная. У пациента 69 лет из группы сравнения отмечались периодические боли в месте введения, зуд, жжение, покраснение (данные побочные эффекты развивались местно только в зоне введения препарата и проходили самостоятельно).

Методы введения 1%-го раствора эмоксипина с помощью эндоназального электрофореза и парабульбарных инъекций обладали идентичным профилем безопасности и переносимости.

После проведенного лечения все пациенты отмечали субъективное улучшение четкости изображения, снижения зрительной утомляемости, уменьшения слезотечения или чувства сухости в глазах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты статистического анализа у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва в обеих группах выявили повышение остроты зрения, расширение границ поля зрения, снижение зрительной утомляемости, уменьшение слезотечения и сухости в глазах, улучшились показатели электрофизиологических исследований и бульбарной микроциркуляции.

Проводимые исследования показали, что ни в период лечения, ни в период наблюдения после его окончания у пациентов не обнаруживались клинически значимые отрицательные отклонения в офтальмологических показателях. Жизненно важные показатели практически не изменялись у всех участвовавших в исследовании пациентов. Переносимость препарата была аналогичной в обеих группах.

Серьезные нежелательные явления не были выявлены, зарегистрированные нежелательные явления не могут стать причиной признания изучаемого способа введения препарата с помощью эндоназального электрофореза непригодным по причинам, связанным с безопасностью и переносимостью.

В ходе исследования было доказано, что лекарственный препарат эмоксипин 1%-ный раствор для инъекций при введении с помощью эндоназального электрофореза обладает не меньшей эффективностью, чем при введении путем парабульбарных инъекций, и схожим профилем безопасности и переносимости.

Метод эндоназального электрофореза, отличающийся достаточной комфортностью, экономичностью, быстрым и стойким положительным эффектом, целесообразно применять в широкой практике как в стационарных, так и амбулаторных условиях больным с частичной атрофией зрительного нерва.

Учитывая установленный нами положительный лечебный эффект эмоксипина, который обладает ангиопротекторным, антиагрегантным, антиоксидантным и антигипоксическим действием, снижает проницаемость кровеносных сосудов и улучшает циркуляцию внутриглазной жидкости, следует рекомендовать его для широкого применения в клинической офтальмологической практике как один из наиболее перспективных методов лечения частичной атрофии зрительного нерва.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Разумовская А.М. — концепция и дизайн, проведение исследования; сбор и обработка материала, написание текста;
Разумовский М.И. — статистическая обработка; концепция и дизайн, проведение исследования; сбор и обработка материала; написание текста;
Коровянский Ю.А. — проведение исследования; сбор и обработка материала;
Разумовский Е. С. — сбор материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Никитин А.С. Нейроофтальмология. Москва: 2008:228. [Nikitin A.S. Neuroophthalmology. Moscow: 2008:228. (In Russ.)]
2. Тахчиди Х.П., Иойлева Е.Э., Дуговых А.Г., Зеленцов С.Н. Клинико-функциональные результаты комбинированного метода лечения атрофии зрительного нерва. *Офтальмохирургия*. 2009;3:25–30. [Tahchidi H.P., Ioyleva E.E., Duginov A.G., Zelentsov S.N. Clinical and functional results of the combined method of treating optic atrophy. *Ophthalmosurgery=Oftal'mokhirurgiya*. 2009;3:25–30. (In Russ.)]
3. Либман Е. С., Шахова Е. В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006;1:35–37. [Libman E. S., Shahova E. V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii* 2006;1:35–37. (In Russ.)]
4. Athappilly G., Pelak V.S., Mandava N., Bennett J.L. Ischemic optic neuropathy. *Neurol. Res.* 2008; 30(8):794–800. DOI: 10.1179/174313208X319107
5. Boor K., Kovács K., Rózsa A., Pánczél G., Szilvássy I., Gács G. Posterior ischemic optic neuropathy. *Ideggyogy Sz.* 2009;62(5–6):191–4.
6. Hayreh S.S. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127(8):1082–4.
7. Unsold R. Anterior ischemic optic neuropathy: Etiology, pathogenetic mechanisms and therapy. *Ophthalmology*. 2008;105(9):867–82. DOI: 10.1007/s00347-008-1814-z
8. Мезенцева В.С. Современные подходы к лечению частичной атрофии зрительного нерва физическими факторами (обзор литературы). *Точка зрения. Восток — Запад. Российская офтальмология онлайн*. 2016;2(101–103). [Mezenceva V.S. Modern approaches to the treatment of partial atrophy of the optic nerve by physical factors (literature review). Point of view. East—West. Russian ophthalmology online=Tochka zreniya. Vostok — Zapad. 2016;2(101–103). (In Russ.)] DOI: 10.25276/2410-1257
9. Каменских Т.Г., Егоров Е.А., Серянов Ю. В. Исследование транспорта лекарственных препаратов, используемых в лечении частичной атрофии зрительного нерва, под влиянием физиовоздействий. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2007;8(2):45–47. [Kamenskikh T.G., Egorov E.A., Seryanov Yu. V. A study of the transport of drugs used in the treatment of partial optic nerve atrophy, under the influence of physical activity. Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology=Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya. 2007;8(2):45–47. (In Russ.)]
10. Непомнящих В.А. Клеточные биорегуляторы в комплексной терапии глазных болезней. Монография руководства. Москва: ПерБиоМед, 2010:67, 87–89. [Nepomnjashhih V.A. Cellular bioregulators in the complex therapy of eye diseases. Moscow: RegBioMed, 2010:67, 87–89. (In Russ.)]
11. Гаваа Лувсан. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. 3-е изд. Москва: Наука, 1992. [Gavaa Luvsan. Traditional and modern aspects of oriental reflexology. 3rd ed. Moscow: Science. (In Russ.)]
12. Иголкавание; под общей редакцией Хоанг Бао Тян, Ла Куанг Ниеп. Москва: Медицина, 1989. [Acupuncture; under the general editorship of Hoang Bao Tiau, La Quang Niep. Moscow: Medicine, 1989. (In Russ.)]
13. Seiff S.R. High dose corticosteroids for treatment of visual loss due to the indirect injury to the optic nerve. *Ophthalmic surgery lasers*. 1990; 21:389–95.
14. Atkins E.J., Bruce B.B., Newman N.J., Biousse V. Translation of clinical studies to clinical practice: survey on the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2009;148(5):809. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.07.003
15. Jung C.S. Visual function in anterior ischemic optic neuropathy: effect of Vision Restoration Therapy a pilot study. *Neurol. Sci.* 2008;268(1–2):145–9. DOI: 10.1016/j.jns.2007.12.001
16. Дуговых А.Г., Иойлева Е.Э., Шацких А.В., Зеленцов С.Н., Диденко Т.В. Экспериментально-клиническое обоснование комбинированного метода лечения частичной атрофии зрительного нерва. *Офтальмохирургия*. 2008;(5):24–28. [Duginov A.G., Ioyleva E.E., Shachikh A.V., Zelencov S.N., Didenko T.V. Experimental clinical substantiation of the combined method of treatment of partial atrophy of the optic nerve. *Ophthalmosurgery=Oftal'mokhirurgiya*. 2008;(5):24–28. (In Russ.)]
17. Долгова И.Г., Малишевская Т.Н., Лазарева А.С., Антипина Н.А., Малишевская О.И., Комольцева Е.А. Опыт применения препарата Танакан методом эндоназального электрофореза в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Эффективная фармакотерапия. Офтальмология*. 2014;1(30). [Dolgova I.G., Malishevskaja T.N., Lazareva A.S., Antipina N.A., Malishevskaja O.I., Komolceva E.A. The experience of using Tanakan by the method of endonasal electrophoresis in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. Effective pharmacotherapy. *Ophthalmology=Effektivnaya farmakoterapiya. Oftalmologiya*. 2014;1(30). (In Russ.)]
18. Морозова Н.В., Новиков Д.П., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Эффективность лечения ВМД сухой формы методом эндоназального электрофореза препаратом Ретиналамин. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(3):40–45. [Morozova N.V., Novikov D.P., Sokolov V.O., Florenceva S.S. The effectiveness of treatment of AMD dry form by the method of endonasal electrophoresis with Retinalamin. *Ophthalmology journal=Oftalmologicheskie vedomosti*. 2009;2(3):40–45. (In Russ.)]
19. Рахимкулов А.С., Борисова Н.А., Качемаев В.П. Результаты лечения начальных форм сосудистых заболеваний головного мозга с использованием йодобромных ванн и церулоплазмина. *Медицинский Вестник Башкортостана*. 2014;9(3):88–91. [Rakhimkulov A.S., Borisova N.A., Kachemaev V.P. Results of treatment of initial forms of cerebrovascular diseases using iodide-bromine baths and ceruloplasmin. Bashkortostan Medical Journal=Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana. 2014;9(3):88–91. (In Russ.)]
20. Разумовский М.И., Колюка О.Е., Разумовская А.М. Оценка трудовых возможностей инвалидов по зрению комплексным электрофизиологическим и офтальмоэргонимическим методом. *Офтальмология*. 2014;11(1):52–56. [Razumovskij M.I., Koljuka O.E., Razumovskaja A.M. Assessment of the work ability of the visually impaired by a complex electrophysiological and ophthalmoeconomic method. *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya*. 2014;11(1):52–56. (In Russ.)] DOI: http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2014-1-58-61
21. Разумовский М.И., Разумовская А.М. Оценка зрительных возможностей в трудовом процессе инвалидов по зрению. *Офтальмология*. 2014;11(1):58–61. [Razumovskij M.I., Razumovskaja A.M. Assessment of visual opportunities in the work process of the visually impaired. *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya* 2014;11(1): 58–61. (In Russ.)] http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2014-1-58-61
22. Пономаренко Г.Н. Инновационные технологии физиотерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2009;4:3–8. [Ponomarenko G.N., Innovative technologies of physiotherapy. Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy=Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoj kul'tury. 2009;4:3–8. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов
Разумовская Анна Михайловна
кандидат медицинских наук, доцент
Большой Сампсониевский пр., 11а, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации
Разумовский Михаил Израилевич
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, зав. отделом медико-социальной экспертизы и реабилитации слепых и слабовидящих
ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации
Коровянский Юрий Алексеевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Разумовский Евгений Сергеевич
студент
ул. Литовская, 2, литер А, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Saint Petersburg Institute of Advanced Medical Experts
Razumovskaya Anna M.
PhD, assistant professor
Bolshoy Sampsoniyevsky ave., 11a, Saint Petersburg, 197101, Russia

Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled named after G. Albrecht
Razumovsky Mikhail I.
MD, professor
Bestuzhevskaya str., 50, Saint Petersburg, 195067, Russia

Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled named after G. Albrecht
Koroviansky Yuri A.
PhD, ophthalmologist
Bestuzhevskaya str., 50, Saint Petersburg, 195067, Russia

Saint Petersburg State Pediatric Medical University
Razumovsky Evgeny S.
student
Litovskaya str., 2, letter A, Saint Petersburg, 194044, Russia

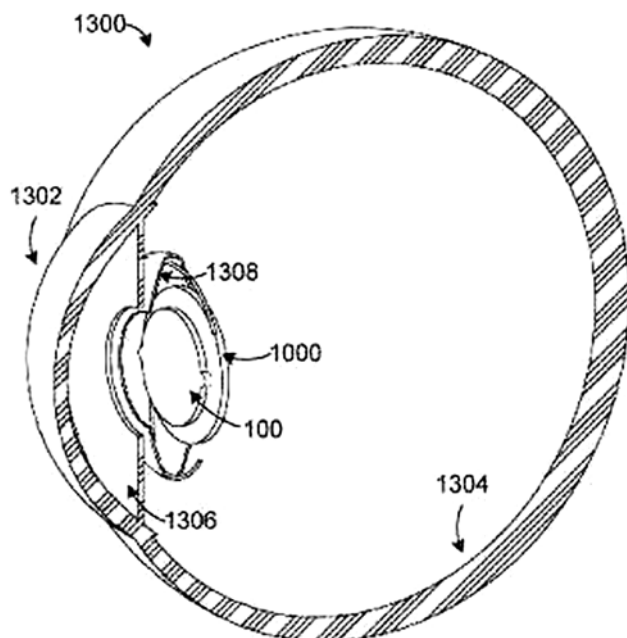
ПАТЕНТЫ/PATENTS

Чтобы ознакомиться с полными текстами зарубежных патентов, следует пройти по ссылке https://ru.espacenet.com/?locale=ru_RU с указанием номера документа, отраженного в реферате

MX2017003760 (A) — 2018-02-23

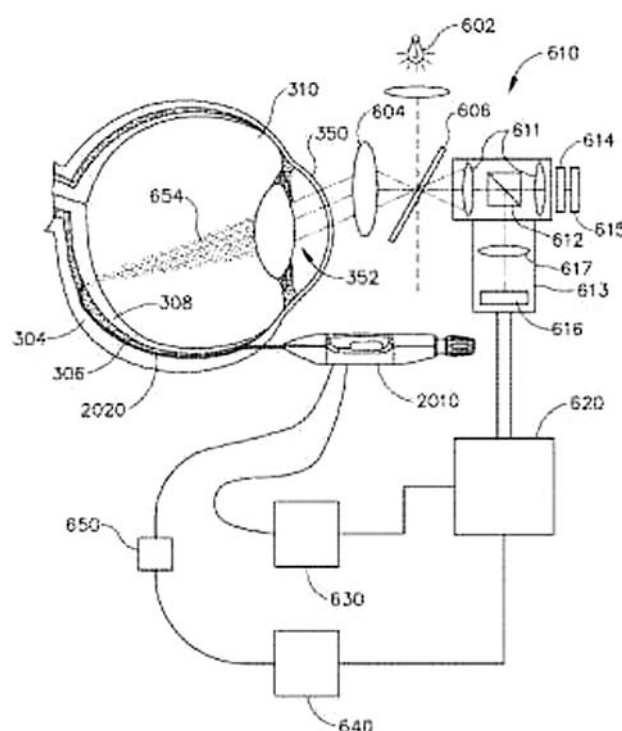
MX2017003249 (A) — 2018-02-12

INTRAOCULAR PSEUDOPHAKIC CONTACT LENSES AND RELATED SYSTEMS AND METHODS



Various intraocular pseudophakic contact lenses (100, 400, 800, 900, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000) are disclosed. For example, an intraocular pseudophakic contact lens can include a first optical lens (102, 402, 802, 902, 1602, 1702, 1802, 1902, 2002, 2100, 2102, 2200, 2250, 2300, 2400) and multiple anchors (106a-106b, 406a-406b, 1500). The first optical lens is configured to at least partially correct a residual refractive error in an eye (1300). The anchors are configured to be inserted through an anterior surface of an intraocular lens (1000) into lens material (1006) forming a second optical lens (1002) of the intraocular lens in order to secure the intraocular pseudophakic contact lens to the intraocular lens. The anchors can be configured to couple the intraocular pseudophakic contact lens to different types of intraocular lenses, including intraocular lenses not specifically designed to be coupled to or receive the intraocular pseudophakic contact lens. The intraocular pseudophakic contact lens could also include at least one drug-eluting device (1706, 1806, 1906) located on the first optical lens and configured to deliver at least one medication.

METHOD AND APPARATUS FOR SENSING POSITION BETWEEN LAYERS OF AN EYE

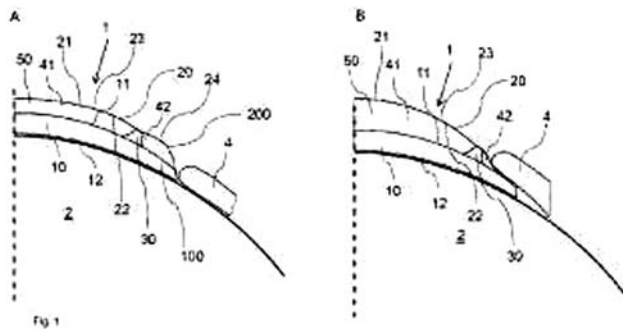


An apparatus (10) for delivering therapeutic agent to an eye comprises a body (40), a cannula (20), a hollow needle (30), an actuation assembly (60), and a detection/visualization system. The cannula extends distally from the body and is sized and configured to be insertable between a choroid and a sclera of a patient's eye. The actuation assembly is operable to actuate the needle relative to the cannula to thereby drive a distal portion of the needle along an exit axis. The cannula may be inserted through a sclerotomy incision and advanced through the choroid to deliver the therapeutic agent adjacent to the potential space between the neurosensory retina and the retinal pigment epithelium layer. The detection/visualization system is operable to detect or visualize penetration of the choroid of a patient's eye and provide feedback to the operator and/or automatic control of the apparatus based on penetration of the choroid.

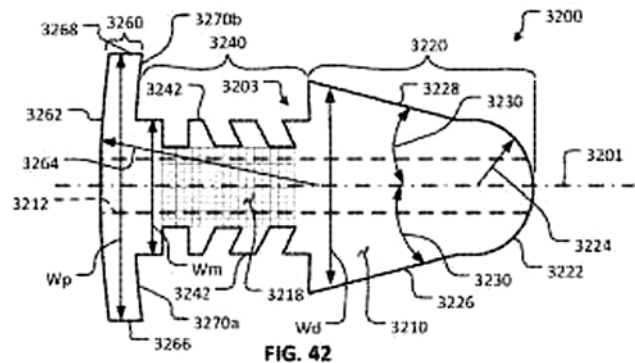
ПАТЕНТЫ/PATENTS

MX2017013827 (A) — 2018-02-21

CA3000402 (A1) — 2017-04-06

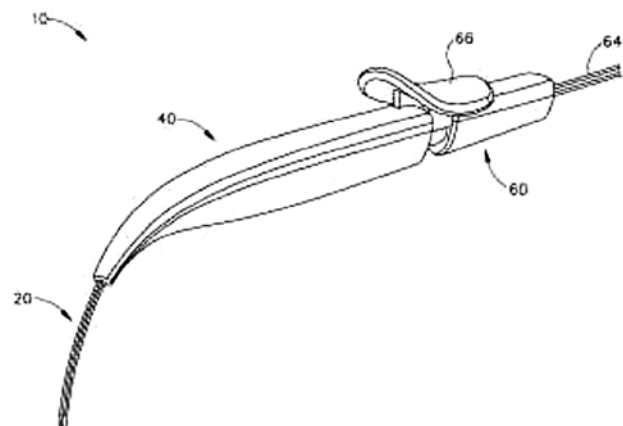
CONTACT AND INTRAOCULAR LENSES COMPRISING AN ADJUSTABLE FOCUS LENGTH

The invention relates to a lens (1) for vision correction, wherein the lens (1) is configured to be placed directly on the surface of an eye (2) of a person or to be implanted into an eye (2) of a person, and wherein the lens (1) further comprises: a transparent base element (10) having a back side (12) and a front side (11) facing away from the back side (12), a transparent and elastically expandable membrane (20) connected to said base element (10), wherein said membrane (20) comprises a back side (22) that faces said front side (11) of the base element (10), a ring member (30) connected to said back side (22) of the membrane (20) so that the ring member (30) defines a curvature-adjustable area (23) of the membrane (20), and wherein the lens (1) comprises a lens volume (41) adjacent said curvature-adjustable area (23) of the membrane (20), which lens volume (41) is delimited by the ring member (30), and wherein the lens (1) comprises a reservoir volume (42) adjacent a boundary area (24) of said membrane (20), wherein said two volumes (41, 42) are filled with a transparent liquid (50), and wherein said volumes (41, 42) are fluidly connected or fluidly connectable to each other such that, when the reservoir volume (42) is compressed, liquid (50) residing in the reservoir volume (42) is pressed into the lens volume (41) such that the curvature of said curvature-adjustable area (23) of the membrane (22) increases and the focal length of the lens (1) decreases. Further, the invention relates to a method for manufacturing a contact lens according to the invention.

DRY EYE TREATMENT DEVICES AND METHODS

Devices can be implanted in an eye to treat a dry eye condition. The devices include a body defining a lumen and having first and second ends and external and luminal surfaces. The body has a length sufficient to provide fluid communication between the anterior chamber and tear film of the eye through the lumen when the device is implanted in the sclera. In some embodiments, the device is filterless. In some embodiments, a filter is included. The dry eye treatment devices provided herein prevent bacterial ingress, provide outflow resistance to retain a normal intraocular pressure, and provide moisture (e.g., aqueous humor) to an otherwise dry eye. Methods of treating a dry eye condition wherein the device is implanted in the sclera of an afflicted eye are also described.

MX2017003260 (A) — 2018-02-12

MOTORIZED SUPRACHOROIDAL INJECTION OF THERAPEUTIC AGENT

An apparatus for delivering therapeutic agent to an eye comprises a body, a cannula, a hollow needle, and an automated actuation assembly. The cannula extends distally from the body and is sized and configured to be insertable

ПАТЕНТЫ/PATENTS

between a choroid and a sclera of a patient's eye. The actuation assembly is operable to actuate the needle relative to the cannula to thereby drive a distal portion of the needle along an exit axis that is obliquely oriented relative to the longitudinal axis of the cannula. The cannula may be inserted through a sclerotomy to position a distal end of the cannula at a posterior region of the eye, between the choroid and sclera. The needle may be advanced through the choroid to deliver the therapeutic agent adjacent to the potential space between the neurosensory retina and the retinal pigment epithelium layer, adjacent to the area of geographic atrophy.

CA2999951 (A1) — 2017-05-04

LENS HOLDER FOR CONTACT VITRECTOMY LENS

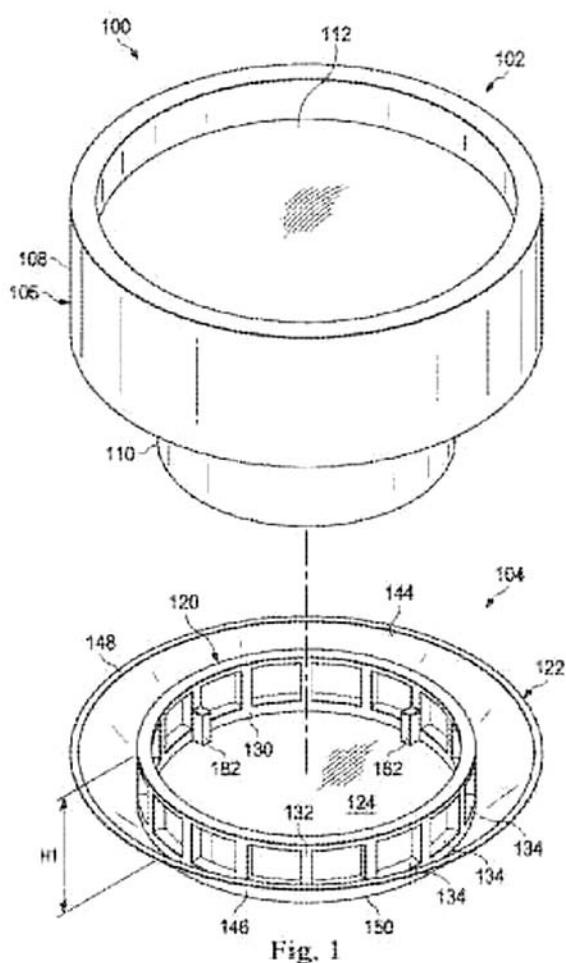


Fig. 1

A lens holder (104) for holding a vitrectomy lens (102) during a surgical procedure, comprising: a support ring (120) sized and shaped to receive a portion of a vitrectomy lens to provide visualization of a surgical site in an eye of a patient, the support ring being configured to rest upon the eye of the patient during a surgical treatment procedure performed on the eye; a transparent, flexible membrane (124) disposed along a bottom plane of the support ring, and configured

to conform to a surface feature on the eye and to separate a wetting agent in the support ring from the eye. The support ring comprises an interior surface (130), an exterior surface (132), and at least one perforation (134) extending through a side of the support ring from the interior surface to the exterior surface. The lens holder comprises and an overflow wall (122) that extends from the lower edge (138) of the support ring in an upward direction tapering outwardly from the support ring so as to form an overflow trough (154) that extends about the ring.

CA2999595 (A1) — 2017-04-20

OPHTHALMIC SURGERY USING LIGHT-FIELD MICROSCOPY

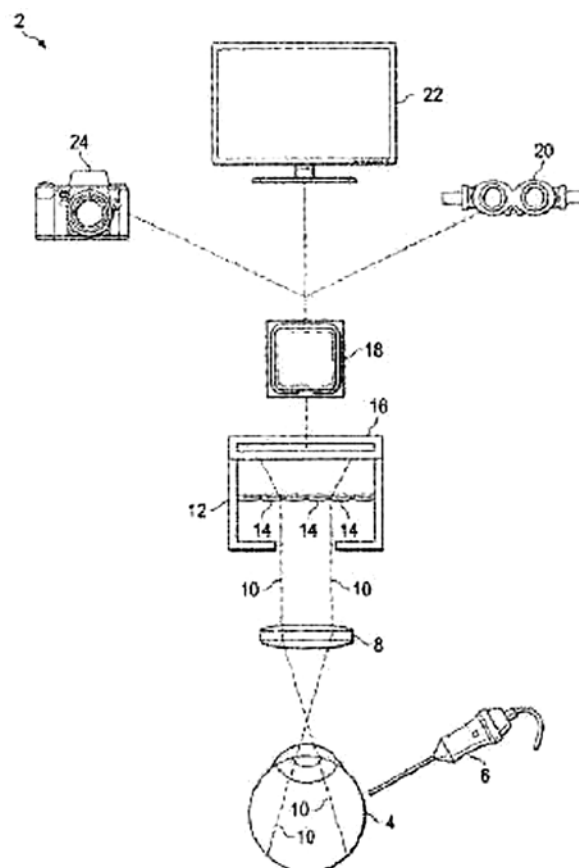


FIG. 2

A system and method for ophthalmic surgery in which a light field camera is used to capture a digital image of the surgical field including the eye. The digital image is used to create image information and directional information, which is then used to form a three dimensional (3D) image with motion parallax.



Калужский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России



17 августа 2018 года состоится Всероссийская научно-практическая конференция «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИИ», посвященная 30-летию со дня открытия Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Место проведения конференции: **Калужский областной драматический театр, г. Калуга, Театральная площадь, дом 1.**

В программу конференции будут включены доклады ведущих офтальмологов России по инновационным методам диагностики и лечения различной офтальмопатологии у детей.

К юбилейной конференции приурочено издание **специального выпуска журнала «Офтальмология»**. Спецвыпуск освещает современные технологии в офтальмологии в системе «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», включает оригинальные статьи по следующим актуальным направлениям офтальмологической науки и практики: детская офтальмология, хирургия катаракты, патология рефракции, глаукома, витреоретинальная хирургия.



Калужский филиал МНТК



Скульптура основателя МНТК С.Н. Федорова



Врачи Калужского филиала МНТК

Забота
о раздраженных
глазах



ХИЛОПАРИН-КОМОД®

раствор увлажняющий офтальмологический

ХИЛОПАРИН-КОМОД® — комбинация натрия гиалуроната и гепарина при раздражении, покраснении, жжении и зуде

- Комбинация 0,1% раствора натрия гиалуроната и гепарина в системе «КОМОД»
- Гепарин усиливает увлажняющие свойства гиалуроната натрия
- Не содержит консервантов и фосфатов
- Применим при ношении контактных линз

Под № РЗН 2013/1010 внесено в государственный Реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий.

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ

107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43
E-mail: ursapharm@ursapharm.ru www.ursapharm.ru

 **URSAPHARM**

ГИГИЕНА ВЕК



ПОЛНЫЙ АССОРТИМЕНТ ГИПОАЛЛЕРГЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ГИГИЕНЫ ВЕК



- КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО -

БЛЕФАКЛИН

- СТЕРИЛЬНЫЕ САЛФЕТКИ -



- КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО -

ТЕАГЕЛЬ[®] СТЕРИ-ФРИ

- ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ ГЕЛЬ -



СПЕЦИАЛИСТ ПО УХОДУ ЗА ВЕКАМИ



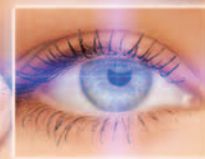
ООО «ТЕА ФАРМА»

115280, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинская Слобода, д. 26, стр. 5
тел.: +7 495 787 7535

Раствор для инъекций 1%

ЭМОКСИПИН

МНН: метилэтилпиридинол



Д

действие на основные звенья
патогенеза

оказанная эффективность

одобрение врачей

доверчивость

А

антиоксидант

антиагрегант

антигипоксикант

антигипотензивное средство

Показания к применению Эмоксипин раствор для инъекций:

- Субконъюнктивальное и внутриглазное кровоизлияние различного генеза
- Ангиоретинопатия, в том числе диабетическая ретинопатия.
- Центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия, в том числе осложненная миопия.
- Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей.
- Оперативные вмешательства на глазах, состояние после операции по поводу глаукомы с отслойкой сосудистой оболочки.
- Дистрофические заболевания, травма, воспаление и ожог роговицы.
- Защита роговицы (при ношении контактных линз) и сетчатки глаза от воздействия интенсивного света (лазерные и солнечные ожоги, при лазерокоагуляции).



РУ: P N001173/01-090408

Электрофорез эндоназально с препаратом Эмоксипин 1% раствор для инъекций

Продолжительность процедуры от 10 до 15 мин.

Количество процедур — 12-15 (таблица).

В каждый носовой ход вводят электроды, смоченные 1% раствором Эмоксипин для инъекций, и присоединяют к катоду. Второй электрод площадью 60-80 см² устанавливают в верхне-шейном отделе позвоночника и присоединяют к аноду. Сила тока от 0,5 до 1,0 мА. Продолжительность процедуры постепенно увеличивается с 10 до 15 минут. Курс лечения 10-15 процедур.

Условия проведения эндоназального электрофореза:

Порядковый номер процедуры	Сила тока, мА	Продолжительность процедуры, мин
1	0,5	10
2	0,8	10
3-4	1,0	10
5-15	1,0	15

Противопоказания к проведению эндоназального электрофореза с препаратом Эмоксипин 1% раствор для инъекций:

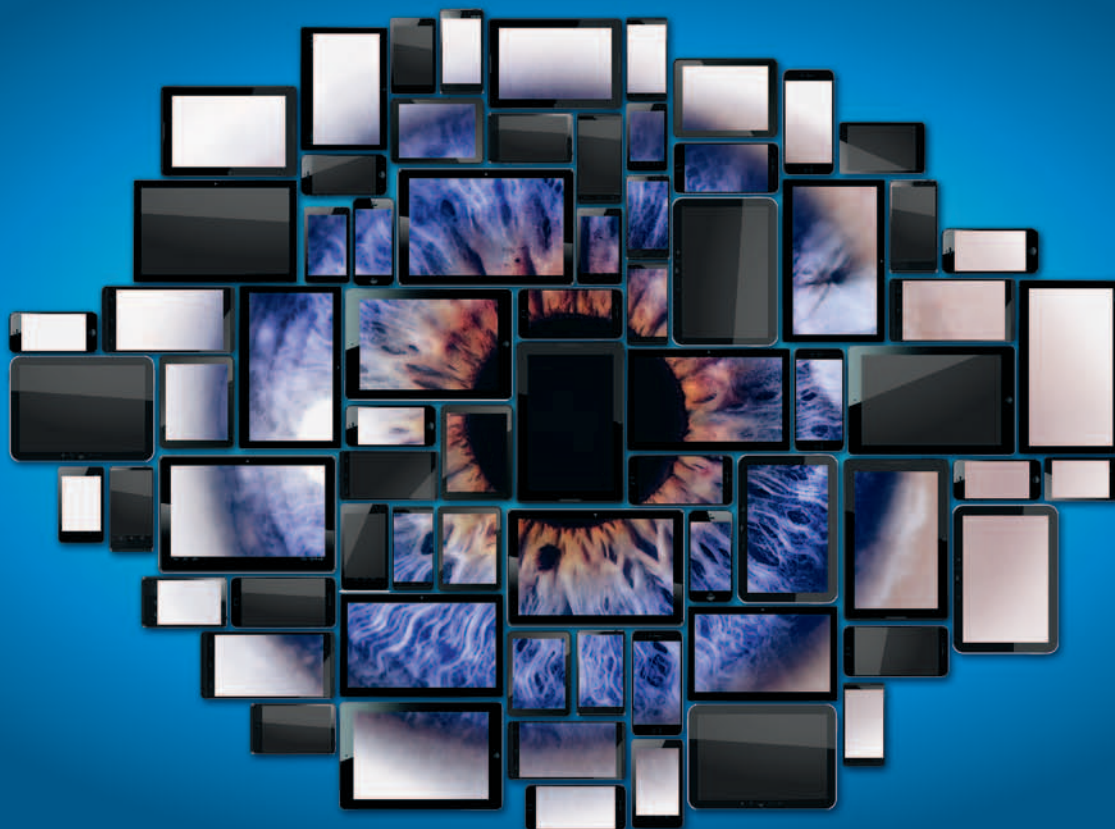
- высокие цифры артериального давления (более 160/100);
- нарушения ритма сердца;
- индивидуальная непереносимость;
- риниты, аденоиды, склонность к носовым кровотечениям.



ПРОФИТ ФАРМ

www.profitpharm.ru
тел./факс: +7 (495) 664 27 89
e-mail: info@profitpharm.ru

ПОЛЕЗНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ГЛАЗ



Компоненты, входящие в состав РЕТИНОРМа, способствуют улучшению функционального состояния сетчатки при:

- ⬢ возрастных изменениях
- ⬢ зрительном утомлении - работа за компьютером, чтение, вождение автомобиля
- ⬢ ношении контактных линз и очков
- ⬢ в период восстановления после нарушений функций органа зрения, связанных с повреждением целостности тканей глаза

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем
СоГР № RU.77.99.88.003.E.009414.10.15 от 06.10.2015
АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, 7

БРОКСИНАК®

**ОСТАНОВИТ ГЛАЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
В ОДНО КАСАНИЕ**

Применение 1 раз в день

- **Мощный противовоспалительный эффект¹**
- **Быстрое купирование боли²**
- **Удобный режим дозирования 1 раз в сутки³**

Источники:

1. Backlyan G.A. et al. J.Ocul Pharmacol Ther 2008; 24(4):392-8

2. Silverstein S.M. et al. Review of Bromfenac ophthalmic solution 0,09% once-daily 2011;5

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Броксинак®



Реклама

ООО «Сентисс Рус»

111033, Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21,
тел.: 495 229-76-63, факс: 495 229-76-64

Для медицинских и фармацевтических работников


SENTISS

enVista[®]TORIC

Моноблочная гидрофобная акриловая торическая ИОЛ



- Превосходная ротационная стабильность^{1,2}

- Предсказуемая коррекция Астигматизма^{1,2}

У 91% пациентов наблюдалась ротация $\leq 5^\circ$ от дня операции до 6 месяцев¹

Абсолютная средняя ротация 3° через 6 месяцев¹

Средняя децентрация 0,28 мм¹

©2012 Bausch & Lomb Incorporated. ®/™ являются торговыми марками компании Bausch & Lomb Incorporated или ее дочерних предприятий. Другие бренды/изделия являются торговыми марками соответствующих владельцев. SU6750 08/12

1. Packer M and al. Safety and effectiveness of a glistening-free single-piece hydrophobic acrylic intraocular lens (enVista). Clinical Ophthalmology 2013;7:1905-1912 [Безопасность и эффективность безглитениновых моноблочных гидрофобных акриловых интраокулярных линз (enVista)]

2. Nishi O, Nishi K, Osakabe Y. Effect of intraocular lenses on preventing posterior capsule opacification: design versus material. J Cataract Refract Surg. 2004;30(10):2170-2176 [Влияние интраокулярных линз для профилактики помутнения задней капсулы хрусталика: сравнение дизайна и материала]

TORIC (англ) - ТОРИК (рус)

НОВИНКА

enVista[®]TORIC

Гидрофобная акриловая ИОЛ enVista[®]TORIC

новое измерение в стабильности торических линз

 VALEANT

BAUSCH + LOMB

ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д.31, стр. 5. Тел./факс: +7 495 510 28 79, www.valeant.com

Медицинское изделие. Линза интраокулярная для задней камеры глаза псевдофакичная enVista toric (энВиста Торик) модель MX60T. PV № РЗН 2016/4694 от 07 Сентября 2016 года.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS-SRG-IOL-IOL-11-2016-229

ПРИ СУХОСТИ, УСТАЛОСТИ И РАЗДРАЖЕНИИ ГЛАЗ

 **Артелак**
Всплеск

УВЛАЖНЕНИЕ



БЕЗ
КОНСЕРВАНТОВ

 **Артелак**
Баланс

УВЛАЖНЕНИЕ



АНТИОКСИДАНТНАЯ
ЗАЩИТА

Активен
6 мес. после
открытия
флакона

НОВЫЙ
ДОЗАТОР
с апреля
2018

Витамин В12

Медицинское издание,
Рег. № РЗН 2013/1204
от 16.03.2015.

Медицинское издание,
Рег. № РЗН 2013/1380
от 16.03.2015.

Гиалуроновая кислота 0,24%

Флакон 10 мл

Гиалуроновая кислота 0,2%

30 одноразовых тюбик-капельниц по 0,5 мл

Гиалуроновая кислота 0,15% + Протектор

30 одноразовых тюбик-капельниц по 0,5 мл

Флакон 10 мл

При эпизодических жалобах на сухость
и дискомфорт глаз, возникающих чаще
к концу дня

При выраженных жалобах на сухость
и дискомфорт глаз, беспокоящих
в течение всего дня, в помещении
и на улице, даже с утра

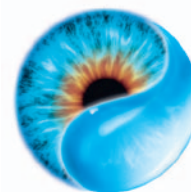
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879.

Реклама. RUS-OPH-ART-ART-03-2018-1076

 VALEANT

BAUSCH+LOMB



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии*
Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**

До 3-й степени сухости



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости



Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое
воспаление роговицы

До 3-й степени сухости



ПАРИН-ПОС® Гепарин

НОВИНКА

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь
при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
1-4 степень сухости



Защита в ночное время



Вита-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости

