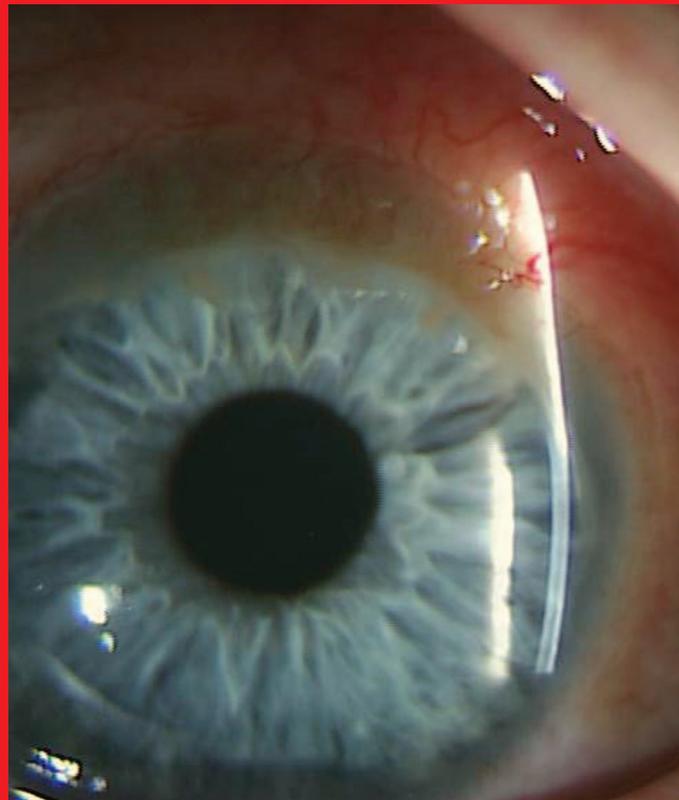


# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY **IN RUSSIA**

Volume 17, Number 3S (September), 2020

Том 17, номер 3S (сентябрь), 2020 год



*Краевая дегенерация Терриена: истончение роговицы по верхнему краю, поверхностные сосуды, отложение липидов  
Terrien marginal degeneration: cornea thinning along the upper edge, surface vessels, deposition of lipids (p. 620)*





## 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 

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 17, номер 3S, 2020

Volume 17, Number 3S, 2020

© 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 реферирован 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.

**Научный 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](http://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](mailto:alfimov@viniti.ru), [www.informnauka.com](http://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 «Буки Веди»

Подписано в печать: 27.10.2020

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор**

**Трубилин Владимир Николаевич** — д.м.н., профессор, руководитель Центра офтальмологии ФМБА России, заведующий кафедрой офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ 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 Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

**Редакционный совет**

**Аветисов Сергей Эдуардович** — д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАЕН, научный руководитель ФГБНУ НИИ глазных болезней РАН, заведующий кафедрой глазных болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

**Бровкина Алевтина Федоровна** — д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии Российской государственной медицинской академии последипломного 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

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

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

**Курышева Наталия Ивановна** — д.м.н., профессор, заведующая КДО Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

**Малюгин Борис Эдуардович** — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

**Мамиконян Вардан Рафаелович** — д.м.н., профессор, зав. отделением офтальмологии медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова

**Маркова Елена Юрьевна** — д.м.н., профессор, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 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, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

**Нероев Владимир Владимирович** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Россия

**Овечкин Игорь Геннадьевич** — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

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

**Иностранцы члены редакционной коллегии**

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

**Иоаннис Паликарис** — 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, Сабадель, Испания

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

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 17, номер 3S, 2020

Volume 17, Number 3S, 2020

© “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 database, 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.

## Scientific 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](http://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](mailto:alfimov@viniti.ru),

[www.informnauka.com](http://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 “Buki Vedi”

Signed for printing: October 27, 2020.

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

**Vladimir N. Trubilin** — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Head of the of Ophthalmology Department, 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, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA 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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, 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, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of 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, Head of the Ophthalmology Department Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University M.V. Lomonosov, 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, Moscow, Russia

**Vladimir V. Neroev** — PhD, MD, Academician of Russian Academy of Science, Professor, Helmholtz National Medical Center of Eye diseases, Director, Moscow, Russia

**Igor G. Ovechkin** — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Consulting and Diagnostic Department, Chief, 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 17, номер 3S, 2020

Volume 17, Number 3S, 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРЫ

- В.В. Нероев, М.В. Зуева, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко  
Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий 533
- Н.И. Курьшева  
Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1 542
- Э.Ф. Баринов  
Молекулярные механизмы формирования друз в сетчатке глаза при возрастной макулярной дегенерации. Обзор 550
- В.Н. Казайкин, В.О. Пономарев  
Грибковый эндофтальмит. Обзор литературы 556

### ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

- Е.И. Беликова, Г.А. Шарова  
Персонализированный подход к лечению пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы 566
- А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин, М.Б. Матевосян, Г.В. Чащин, А.В. Пестов, И.С. Пузырев  
К вопросу о необходимости «высушивания» сетчатки при хирургии макулярного разрыва 572
- А.Н. Куликов, С.В. Чурашов, Е.В. Даниленко, Д.В. Шамрей, В.С. Кондратов  
Сравнительная оценка вариантов хирургического лечения катаракты, осложненной слабостью связочного аппарата хрусталика 577
- Д.И. Иванов, В.Н. Никитин  
Варианты техники подшивания комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» III–IV степени дислокации 585
- Ю.Н. Юсеф, С.Н. Юсеф, А.С. Введенский, К.С. Аветисов, Л. Алхарки  
Фемтолазерная факоэмульсификация перезрелой катаракты 592

### КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Н. Епихин, Ю.Н. Епихина, О.А. Ушникова, А.Н. Ушников  
Применение очков с красными защитными светофильтрами в качестве метода профилактики развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных 597
- М.Г. Катаев, А.В. Шацких, З.Р. Дзагурова, М.А. Захарова, А.В. Шахматова, Н.М. Катаева  
Мышца Мюллера верхнего века: патогистологические особенности при врожденном и приобретенном виде птоза 604
- И.А. Мушкова, Н.В. Майчук, Е.Ю. Маркова, Л.Т. Шамсетдинова  
Алгоритм ведения пациентов с миопией и риском развития астигматизма после кераторефракционной операции 610
- И.А. Рикс, С.В. Труфанов, С.Ю. Астахов, М. Эзугбая, С.С. Папанян, Е.Л. Акопов  
Одна болезнь, но разные названия: краевой кератит Фукса и дегенерация Терриена 617
- С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров  
Оценка стереозрения на основе хромостереопсиса у пациентов с косоглазием 625
- Г.М. Чернакова, Д.Ю. Майчук, Е.А. Клещева, М.В. Мезенцева, Л.И. Руссу, И.А. Суетина, Е.И. Исаева  
Изучение *in vitro* противовирусной активности пиклоксидина 0,05 % (на примере аденовируса) 634

### ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

- Д.Ю. Майчук, А.О. Лошкарева, Т.В. Цветкова  
Алгоритм комплексной терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с гигиеной век и слезозамещением 640

### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- В.И. Лебедев, Л.А. Катаргина  
Роль анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных и влияние лечения эритропоэтином на частоту и тяжесть заболевания 648

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Внутриглазная медуллоэпителиома (серия клинических случаев)  
С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков, А.М. Майбогин, А.Г. Амирян, М.Р. Хлгатын, М.Г. Жильцова, И.П. Хорошилова-Маслова, Г.П. Захарова 653

### НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

- Обращение генерального директора компании «АйЛаб» д.м.н., профессора Золоторевского А.В. 664

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 17, номер 3S, 2020

Volume 17, Number 3S, 2020

## CONTENTS

### OVERVIEW

- V.V. Neroev, M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko  
**Structural and Functional Disorders in Glaucoma: Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 2. Electrophysiological Markers of Early Neuroplastic Events** 533
- N.I. Kuryshva  
**Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I** 542
- E.F. Barinov  
**Molecular Mechanisms of Druze Formation in the Retina in Age-Related Macular Degeneration** 550
- V.N. Kazaykin, V.O. Ponomarev  
**Fungal Endophthalmitis. Literature Review** 556

### OPHTHALMOSURGERY

- E.I. Belikova, G.A. Sharova  
**A Personalized Approach to the Treatment of Patients with Latent Stage Angle-Closure Glaucoma** 566
- A.Yu. Kleymenov, V.N. Kazaykin, M.B. Matevosyan, G.V. Chashchin, A.V. Pestov, I.S. Puzyrev  
**The Need for the Retina's Surface "Drying" during Macular Hole Surgery** 572
- A.N. Kulikov, S.V. Churashov, C.V. Danilenko, D.V. Shamrey, V.S. Kondratov  
**Comparative Analysis of Cataract Phacoemulsification, Complicated with the Zonular Weakness** 577
- D.I. Ivanov, V.N. Nikitin  
**The Variants of Technologies of Suture Fixation in Case of IOL-Capsular Bag Complex III-IV Degree Dislocation** 585
- Yu.N. Yusef, S.N. Yusef, A.S. Vvedenskiy, K.S. Avetisov, L. Alkharki  
**Femtosecond Laser-Assisted Facioemulsification of Hypermature Cataract** 592

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

- A.N. Epikhin, U.N. Epikhina, O.A. Ushnikova, A.N. Ushnikov  
**The Use of Red Protective Filter Glasses as a Method of Preventing the Development and Progression of Retinopathy of Prematurity** 597
- M.G. Kataev, A.V. Shatskikh, Z.R. Dzagurova, M.A. Zaharova, A.V. Shahmatova, N.M. Kataeva  
**Muller Muscle of the Upper Eyelid: Histopathological Features of Congenital and Acquired Ptosis** 604
- I.A. Mushkova, N.V. Maychuk, E.Yu. Markova, L.T. Shamsetdinova  
**The Maintenance Algorithm of Patients with Myopia and the Risk of Asthenopia after Keratorefractive Surgery** 610
- I.A. Riks, S.V. Trufanov, Yu.S. Astakhov, M. Ezugbaya, S.S. Papanyan, E.L. Akopov  
**One Disease, but Different Names: Fuchs' Superficial Marginal Keratitis and Terrien Marginal Degeneration** 617
- S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva, R.I. Sandimirov  
**Evaluation of Stereo Vision Based on Chromostereopsis in Patients with Strabismus** 625
- G.M. Chernakova, D.Yu. Maychuk, E.A. Klescheva, M.V. Mezentseva, L.I. Russu, I.A. Suetina, E.I. Isaeva  
**In Vitro Study of Picloxidine 0.05 % Antiviral Activity (on the Example of Adenovirus)** 634

### OPHTHALMOPHARMACOLOGY

- D.Yu. Maychuk, A.O. Loshkareva, T.V. Tsvetkova  
**The Complex Treatment Algorithm for Dry Eye Syndrome with Meibomian Gland Dysfunction. Combination of Intense Pulsed Light (IPL) with Eyelid Hygiene and Artificial Tears** 640

### MEDICAL CARE

- V.I. Lebedev, L.A. Katargina  
**The Role of Retinopathy Anemia in the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity and the Effect of Erythropoietin Treatment on the Frequency and Severity of the Disease** 648

### CLINICAL CASE

- S.V. Saakyan, A.Yu. Tsygankov, A.M. Maybogin, A.G. Amiryanyan, M.R. Khlgatyan, M.G. Zhil'tsova, I.P. Khoroshilova-Maslova, G.P. Zakharova  
**Intraocular Medulloepitheliomae (Clinical Case Series)** 653

# Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий



В.В. Нероев



М.В. Зуева



А.Н. Журавлева



И.В. Цапенко

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):533–541

Анализ данных литературы по проблеме структурно-функциональных взаимоотношений при развитии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) показывает, что поиск одного первичного фактора может привести к ошибочному преувеличению его роли в патогенезе ГОН. Более перспективным может быть поиск клинически значимых комбинаций современных маркеров изменения структуры, функции и глазного кровотока и расширение нашего фундаментального понимания процессов, лежащих в основе этих изменений, призванного резко улучшить их интерпретацию. Обсуждаемые в данном обзоре данные недавних исследований показали, что самым ранним событием в развитии ГОН является ослабление и потеря синапсов даже при сохранном дендритном ветвлении. Мы предполагаем, что потеря синапсов на дендритах и аксонных терминалях, являясь проявлением синаптической пластичности, может развиваться одновременно с изменением антероградного транспорта в аксонах ганглиозных клеток (ГК) либо опережая его. Ранние изменения в тайминге разрядов ГК сетчатки, связанные со снижением силы синаптических контактов и элиминацией синапсов на дендритах, могут быть мишенью нейропротекторной терапии. В обзоре анализируются тесты современной электроретинографии, которые могут служить маркерами ранних событий в развитии ГОН, включая пластические изменения в сетчатке на доклинической стадии глаукомы, и даются физиологические обоснования их селективных возможностей для клинической практики.

**Ключевые слова:** глаукома, ретинальная пластичность, доклиническая диагностика, электрофизиологические исследования, ганглиозные клетки сетчатки

**Для цитирования:** Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. *Офтальмология*. 2020;17(3S):533–541. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Structural and Functional Disorders in Glaucoma: Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 2. Electrophysiological Markers of Early Neuroplastic Events

V.V. Neroev, M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):533–541**

Analysis of the literature on the problem of structural and functional relationships in the development and progression of glaucomatous optical neuropathy (GON) shows that the search for a single primary factor may lead to an erroneous exaggeration of its role in the pathogenesis of GON. A more promising approach may be to search for clinically significant combinations of current markers of changes in structure, function, and ocular blood flow, and to expand our fundamental understanding of the processes underlying these changes, designed to improve their interpretation radically. The discussed in this review data of recent studies showed that the earliest event in the development of GON is the weakening and loss of synapses, even with the preserved dendritic branching. We assume that the loss of synapses on dendrites and axon terminals, being a manifestation of synaptic plasticity, may occur simultaneously with the change in anterograde transport in axons of retinal ganglion cells (RGC), or, ahead of it. Early changes in the discharge timing of the RGCs associated with a decrease in the strength of synaptic contacts and the elimination of synapses on dendrites can be a target for neuroprotective therapy. The review analyzes the tests of modern electroretinography, which can serve as markers of early events in the development of GON, including plastic changes in the retina at the preclinical stage of glaucoma, and provides physiological rationales for their selective possibilities for clinical practice.

**Keywords:** glaucoma, retinal plasticity, preclinical diagnostics, electrophysiological studies, retinal ganglion cells

**For citation:** Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and Functional Disorders in Glaucoma: Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 2. Electrophysiological Markers of Early Neuroplastic Events. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):533–541. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Выполненный нами ранее критический анализ данных литературы по проблеме структурно-функциональных взаимоотношений при развитии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) показывает, что поиск одного первичного фактора может привести к ошибочному преувеличению его роли в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1]. Мы полагаем, что более перспективным может быть поиск клинически значимых комбинаций современных маркеров изменения структуры, функции и глазного кровотока. Крайне важным является также улучшение наших представлений о патогенезе и факторах риска и прогрессирования глаукомы и расширение фундаментального понимания процессов, лежащих в основе обнаруженных изменений, призванных резко улучшить их интерпретацию. Среди функциональных тестов в настоящее время наиболее широко в клинической практике используют стандартную автоматическую периметрию, которая слабо чувствительна к ранним изменениям ганглиозных клеток (ГК) сетчатки и их аксонов. Однако этот субъективный психофизический тест далеко не исчерпывает арсенал современных методов функциональной диагностики, к которым относятся также электрофизиологические исследования (ЭФИ) сетчатки, функциональная магнитно-резонансная томография и другие технологии, и эти методы способны

дать специфическую информацию о нейронной активности и функциональной связности на различных уровнях организации зрительной системы.

В данном обзоре для углубления представлений о ранних событиях в сетчатке при ПОУГ, которые необходимы для адекватной интерпретации показателей диагностических исследований, мы обсуждаем начальные пластические изменения в сетчатке и предлагаем гипотезу о временном ходе этих изменений. Анализируются физиологические основы чувствительности современных тестов ЭФИ в диагностике ранних событий в развитии ГОН.

## РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЛАУКОМЕ

Исследования последних лет позволили охарактеризовать последовательность событий, происходящих в сетчатке при глаукоме, что детально обсуждается в литературе [2–7]. Отметим кратко следующие важные закономерности. Самые ранние признаки повреждения отмечаются на уровне аксонов ГК сетчатки, включая метаболические изменения, нарушение аксонального транспорта и подавление специфических генов [8–10]. Нарушения аксонального транспорта развиваются ранее дегенерации аксонов и апоптотической гибели клеточных тел ГК сетчатки [11–14]. Дефицит anterograde транспорта происходит раньше в развитии глаукомной оптической нейропатии (ГОН), чем нарушение ретроградного транспорта [2]. В качестве общей

**В.В. Нероев, М.В. Зуева, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко**

Контактная информация: Зуева Марина Владимировна [visionlab@yandex.ru](mailto:visionlab@yandex.ru)

тенденции подчеркивается дистально-проксимальное направление прогрессирования изменений: вслед за нарушением аксонального транспорта возникают изменения в латеральном колленчатом теле (ЛКТ) и переднем двуххолмии (*Superior colliculus*), зрительном тракте, нерве и затем — в сетчатке [2, 4, 8]. Дистально (по отношению к аксональным терминалям) структурные изменения состоят в обрыве аксональных терминалей в переднем двуххолмии и ЛКТ [15–19], затем происходит деструкция аксонов, за которой следует гибель нейронов в центральных проекциях ГК. Проксимально изменения включают обрыв дендритов во внутреннем плексиформном слое (ВПС) сетчатки, сужение и упрощение ветвления дендритного дерева, сморщивание и потерю сомы ГК.

Результаты ЭФИ и исследований с использованием маркеров активного транспорта указывают на существование временного интервала между дисфункцией нейронов в проекциях ГК и их дегенерацией [5, 10, 20–28]. Патологические изменения и потеря нейронов в мишенях-проекциях ГК в головном мозге, как предполагают, возникают вследствие трансинаптической дегенерации [29], и они отстают по скорости от гибели аксонов в зрительном нерве на 20–30 % [17]. В экспериментальных исследованиях у мышей инбредной линии DBA/2J с моделью глаукомы антероградный транспорт в переднее двуххолмие истощался через 11–12 месяцев, в то время как белковые маркеры пресинаптических окончаний на аксональных терминалях дольше оставались сохранными (до 18–22 месяцев) [2]. Логично, что более длительное сохранение ретроградного транспорта от верхнего двуххолмия требует наличия неповрежденных терминалей аксонов ГК, чтобы поглощать (захватывать) транспортируемый материал. Однако означает ли это, что длительное время остаются неповрежденными синаптические контакты между аксонами и нейронами центральных мишеней?

Аналогично остается вопрос: насколько рано вовлекаются в патологический процесс синапсы в ВПС? Связано ли их исчезновение исключительно с обрывом и потерей дендритных отростков? Согласно указанной выше дистально-проксимальной схеме прогрессирования ГОН дендриты ГК должны поздно изменять свою структурную и функциональную организацию в прогрессировании ГОН, уже непосредственно перед гибелью клеточной сомы [4], являясь, по существу, прогностическими маркерами последующей клеточной смерти. Это, однако, противоречит данным ЭФИ, согласно которым по сопоставлению амплитудных и временных параметров паттерн ЭРГ (ПЭРГ) можно судить о дисфункции ГК на ранней стадии обратимых пластических изменений [5, 30], развивающейся заведомо до видимых на ОКТ структурных аномалий и потери аксонов в СНВС [31, 32].

Исследования показывают, что ранние изменения в сетчатке значительно отличаются для разных субпопуляций ГК, что может иметь большое значение для коррекции наших представлений о самых ранних признаках глаукомы

и их функциональной диагностике. В экспериментальных исследованиях для моделирования глаукомы используют разные методы индукции повышенного внутриглазного давления (ВГД), в частности для этого широко применяют инъекции полистирольных микросфер в переднюю камеру [12, 33]. Santina и соавт. с помощью микросфер создавали длительное умеренное возрастание ВГД у мышей [34] и через 15 и 30 дней сравнивали ранние изменения импульсной активности ГК. Типы ГК дифференцировали по их морфологии и с помощью многоэлектродной матрицы (60 электродов) записывали спонтанную и вызванную светом импульсную активность on- и off-фазических (транзиентных) и on- и off-тонических (устойчивых) ГК [34]. Для off-транзиентных ГК было продемонстрировано самое быстрое снижение и структурной и функциональной организации дендритов по сравнению с другими типами ГК, повышенный уровень ВГД вызывал сужение и снижение сложности дендритного ветвления и уменьшение размеров рецептивного поля (РП). У off-устойчивых ГК, несмотря на значительное снижение скорости импульсации, дендритные отростки дольше оставались неповрежденными. On-транзиентные и on-устойчивые ГК имели нормальные размеры РП. Однако частота спайков в разрядах спонтанной и вызванной активности этих клеток была снижена по сравнению с данными в контрольной группе.

Крайне важным наблюдением являлось то, что самые ранние изменения для ГК всех типов включали потерю синапсов на дендритных отростках, причем on- и off-устойчивые ГК теряли возбуждающие синапсы даже при сохранении структурно нормального дендритного ветвления [34]. Таким образом, хроническое повышение ВГД неодинаково влияет на структуру и функцию различных субпопуляций ГК, которые в разные сроки вовлекаются в ГОН. Эти наблюдения показывают, что и в спонтанной активности, и в вызванных светом ответах ГК сетчатки изменения происходят еще до того, как обнаруживается потеря дендритов, и можно предположить, что самые ранние функциональные нарушения связаны с элиминацией синапсов. С началом потери дендритов и упрощением дендритного дерева обнаруживались также соответствующие изменения в размере центра РП. Santina и соавт. [34] постулируют, что вызванные повышением ВГД изменения на уровне ВПС включают последовательно потерю синапсов, сужение размеров функционального РП и затем — деструкцию дендритного ветвления, которая предшествует гибели клетки. Однако авторы не связывали синаптическую потерю с временной схемой других событий при развитии ГОН (дистальных и проксимальных). Их исследование поддерживает представленную ранее модель структурно-функциональных взаимоотношений при гибели ГК [5] и подтверждает, что существует терапевтическое окно, в котором функциональные нарушения проявляются на фоне еще сохранной морфологии.

Таким образом, длительная сохранность дендритного ветвления у некоторых типов ГК при прогрессировании

ГОН не свидетельствует однозначно о том, что все «проксимальные» изменения в ВПС возникают в последнюю очередь, после повреждений в аксонах и их проекциях в головном мозге, поскольку потеря синапсов может быть самым ранним признаком на стадии пластических изменений. Мы предлагаем дополнить дистально-проксимальную схему прогрессирования ГОН [4] предположением, что потеря синапсов и на дендритах в ВПС и аксональных терминалах в процессе течения ГОН может возникать одновременно с изменениями антероградного транспорта в аксонах ГК либо даже опережая их. Это предположение согласуется с данными функциональных исследований и моделью пластичности ГК сетчатки при оптической нейропатии [5, 30–32].

Прогресс в понимании того, как различные типы нейронов в сетчатке и головном мозге влияют на его структуру и функцию на ранних стадиях заболевания, может быть критически важным шагом к разработке новых стратегий лечения глаукомы и других нейродегенеративных заболеваний.

Интересно, что раннее снижение количества синапсов, еще до развития структурных изменений, является распространенным признаком и при других нейродегенеративных расстройствах [35, 36]. Отметим также, что истончение, обрыв и потеря дендритов ГК развиваются до начала изменений сомы клетки и при других заболеваниях сетчатки, помимо глаукомы [37, 38]. И у миджет, и у зонтичных ГК животных (клеток парво- и магносистемы) исследователи наблюдали сужение дендритного ветвления и упрощение его сложности [38, 39]. При моделировании глаукомы исключение составили лишь экспериментальные условия, в которых индуцировалось не умеренное, а резкое возрастание ВГД. У кошек [40] и обезьян [41] в таких случаях одновременно наблюдалось и сужение дендритного дерева, и сжатие тел ГК. Однако даже при резком сужении дендритного ветвления и изменениях сомы, как показано у мышей DBA/2J, клетки никогда не заполнялись ретроградной меткой из верхнего двуххолмия [39]. Это, по мнению авторов, свидетельствует, что обрыв дендритов происходит либо до, либо одновременно с нарушением ретроградного транспорта, но всегда до апоптотической гибели клеток. Однако для некоторых типов ГК нельзя исключать и более раннее вовлечение в ГОН нарушений морфологии дендритов, что может быть важным для определения стратегий защиты ГК [42]. Кроме того, хорошо документировано снижение фрактальной сложности дендритных ветвлений нейронов ЛКТ [43–45] — проявления дендритной пластичности, кратко суммированные в недавнем обзоре [7].

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ РАННИХ СТАДИЙ ГЛАУКОМЫ**

Таким образом, согласно современным представлениям, в доклинических стадиях глаукомы медленно развиваются нейродегенеративные изменения, начинающиеся с исчезновения синапсов и нарушения антероградного

аксонального тока. Затем происходит обрыв дендритов в ВПС и потеря разветвленных терминалей аксонов ГК сетчатки на нейронах ЛКТ. Метаболические нарушения, рано вызывающие нарушение дистального антероградного аксонального транспорта, приводят последовательно к аксональной дисфункции, разрушению миелиновой муфты и развитию уоллеровой дегенерации, истончению и смерти аксонов, сморщиванию и потере сомы ГК [4, 5, 7, 46].

Исследования показывают, что потеря функции ГК по данным ПЭРГ предшествует гибели нейронов [32, 47] и потере зрительных функций [32, 48]. В начальной глаукоме функциональная активность ГК по данным ПЭРГ изменяется задолго до измеримых нарушений толщины СНВ, то есть кривые нарушения структуры и функции сдвинуты во времени. Это временное окно называют «критическим периодом дисфункции» ГК, предшествующим смерти аксонов, или пластическим периодом, когда изменения можно обратить вспять [30, 47]. Следует иметь в виду, что даже в развитых стадиях глаукомы всегда имеются клетки, находящиеся на различных уровнях дисфункции, и для них будет сохраняться временное окно, в течение которого также возможен положительный эффект протекторной терапии.

Современные диагностические технологии способны оценивать отдельные аспекты, касающиеся дисфункции и потери ГК у больных с доклиническими стадиями глаукомы, но существующие стандарты пока не позволяют характеризовать последовательность ранних событий на этапе пластических изменений. Объективные маркеры доклинических (латентных) стадий глаукомы, наиболее вероятно, будут представлять эффективные сочетания параметров структурной визуализации сетчатки, нарушений кровоснабжения сетчатки, данных периметрии и ЭФИ как критериев различных этапов гибели ГК. Ниже мы представляем обоснование использования конкретных методов ЭФИ и их диагностические возможности.

*Паттерн ЭРГ.* Регистрация и транзиентных, и стационарных ПЭРГ ответов позволяет получать более полную картину, отражающую дефицит функции ГК, связанный с потерей синаптических контактов и деструктивными изменениями дендритов и аксонов ГК. Транзиентным ответом называют ПЭРГ на реверсивные паттерны с угловым размером 0,8° и 16° и частотой реверсии 2–4 в сек. Стационарной (устойчивого состояния, или steady-state) называют ПЭРГ на паттерны с угловым размером 0,8° и 16° и частотой реверсии 8–16 в секунду. Регистрация ПЭРГ по стандартам ISCEV с анализом амплитуды и латентности пиков ПЭРГ дает информацию об активности ГК сетчатки и их аксонов [20, 24, 49–52].

В амплитуду N95 транзиентной ПЭРГ равный вклад дает спайковая (импульсная) активность on- и off-ГК. Пик P50 отражает неспайковую активность нейронов on- и off-путей. Сомы ГК в сетчатке остаются сохраненной при ранних нарушениях дендритного ветвления и синаптических контактов ГК с нейронами 2 порядка в ВПС

[39]. Учитывая это, диагностическую ценность может иметь индекс отношения амплитуды позитивного и негативного пиков ПЭРГ, рассчитываемого как  $P50/N95$  или  $(P50-N95)/N95$ . Данный показатель отражает относительный вклад в ПЭРГ доганглионарных нейронов сетчатки и ГК. На ранних стадиях ГОН можно ожидать максимальное снижение индекса транзистентной ПЭРГ, его расчет для паттернов разного размера даст косвенную информацию об альтерациях функции ГК парвоили магносистемы, которые по-разному реагируют на острый подъем ВГД и хроническую гипертензию [7]. Стационарная ПЭРГ отражает главным образом спайковую активность оп-ГК [53].

Сравнение изменений параметров транзистентной и стационарной ПЭРГ поможет судить о дисфункции и дегенерации аксонов и дендритов ГК. Необходимо также расчет индекса стационарной ПЭРГ, известный как Фрайбургская парадигма (отношение амплитуд ПЭРГ  $0,8^\circ/16^\circ$ ), учитывая его чувствительность в прогнозировании глаукомы [24, 52].

Амплитуда и фаза компонентов ПЭРГ отражают различные аспекты активности ГК [5, 7, 54]. Амплитуда ПЭРГ связана с количеством и/или жизнеспособностью нейронов сетчатки, что непосредственно влияет на генерацию ПЭРГ. Сдвиг фазы ПЭРГ без изменения амплитуды будет связан с нарушением синаптической передачи. Для генерации спайков ГК сначала должны интегрировать синаптические входы со всего дендритного дерева в ВПС до достижения порога инициации потенциала действия [54]. Поэтому потеря синапсов и дендритов снижает возбудимость ГК и их электрическую активность.

У лиц с подозрением на глаукому была показана повышенная вариабельность фазы стационарной ПЭРГ, которая, как полагают авторы, может служить дополнительным маркером глаукомной дисфункции ГК сетчатки [55].

*ЗВП на реверсивный паттерн* [56]. Ранний компонент P1 с латентностью 95–110 мс, наиболее вероятно, генерируется в экстрастриарной коре средней затылочной извилины; поздняя негативная составляющая N2 (N150) генерируется в нескольких областях, включая глубокий источник в теменной доле [57]. Известно, что нейроны ЛКТ и первичной зрительной коры (центральные мишени ГК сетчатки) так же, как и тела ГК, остаются сохранными в течение продолжительного времени после аксонопатии [39]. Однако активность V1 и экстрастриарных областей головного мозга — основных источников генерации ЗВП — зависит от силы входных сигналов, поступающих из сетчатки. Кроме того, на амплитуду и временные параметры ЗВП влияет структурная и функциональная сохранность синапсов, создаваемых на нейронах ЛКТ разветвленными терминалями аксонов ГК. Их потеря, так же как и ослабление аксонального транспорта, нарушает синаптическую передачу и ослабляет электрическую активность центральных структур зрительной системы. В связи с этим мы полагаем, что анализ амплитудных и временных

параметров транзистентных и стационарных паттерн ЗВП может предоставить раннюю информацию о признаках дистальной и проксимальной аксонопатии.

Зрительная кора является источником начальных компонентов ЗВП (N1, N70) и P1 (P100). Не исключено, что нарушение дистального аксонального транспорта может рано влиять также на ретинокортикальное время (РКВ), которое рассчитывают как разницу между пиковой латентностью позитивных компонентов ЗВП и ЭРГ на паттерн или вспышку (P100 и P50 или P2 и b-волны).

*Фотопический негативный ответ (ФНО)*. Регистрацию ФНО рекомендуется записывать по классической методике в фотопической ЭРГ на красные вспышки на синем фоне [58–61]. Источниками генерации ФНО являются активность спайковых нейронов (ГК и особый вид амакриновых клеток) сетчатки и глиальных клеток [58, 60, 62–64]. В ЭРГ на диффузный стимул ФНО достоверно изменяется только в развитых стадиях глаукомы. ФНО в фокальной [65, 66] и мультифокальной ЭРГ [67] является более чувствительным критерием функции ГК.

Несмотря на то что ПЭРГ — более чувствительный маркер ранних глаукомных изменений, чем ФНО, преимуществом ФНО является то, что его регистрация не требует прозрачности оптических сред и применима у пациентов с беспокойным поведением и нарушением фиксации взора [68]. В глазах с подозрением на глаукому значительное снижение амплитуды ФНО коррелирует с небольшими изменениями толщины перипапиллярной сетчатки и макулярной толщины СНВС [69]. Это наблюдение предполагает, что ФНО может быть особенно полезным и чувствительным тестом в сложных для диагностики случаях. Амплитуду ФНО обычно рассчитывают двумя способами: от изолинии и от пика волны-b, а также оценивают отношение амплитуд ФНО (от пика-b) и b-волны — ФНО/b. Расчет индекса ФНО/b резко повышает чувствительность этого критерия к ранним изменениям функции сетчатки, связанным с ГОН, по сравнению с амплитудой пика ФНО. Параметр ФНО/b менее вариабелен по сравнению с амплитудой ФНО от изолинии [70–72]. Он коррелирует с толщиной СНВС, снижаясь на 0,02 единицы в среднем на каждые 10 микрон толщины СНВС [72].

*Оценка функции клеток Мюллера по индексу ЭРГ/РЭРГ*. Ретинальная глия включает несколько популяций многофункциональных клеток, обеспечивающих нормальную функцию сетчатки через тесные взаимодействия с множеством различных других типов клеток (нейроны, клетки эндотелия сосудов, иммунной системы и др.) [73]. Изменения глиального статуса и функции глиальных элементов сетчатки в процессе развития глаукомы предшествуют изменениям ГК. При развитии глаукомы основные позитивные и негативные влияния ретинальной глии состоят в следующем. Астроциты и клетки Мюллера (МК) обеспечивают благоприятные условия для модуляции синаптической активности через активацию микроглии и поддержания

уровней ионов и нейромедиаторов [74]. С другой стороны, астроциты в сетчатке опосредуют нарушения аксонального транспорта [75], а адаптивные ответы МК на микроглиальную активацию являются медиаторами нейротрофических эффектов и модулируют воспаление в сетчатке [76]. МК трансформируют медиаторы в субстраты для нейронов, предотвращая накопление токсичных для сетчатки глицина, ГАМК и глутаминовой кислоты [77, 78]. Избыток нейромедиаторов в межклеточном пространстве может привести к активации проапоптотической сигнализации в нейронах [79]. МК способствуют выживанию ГК путем продукции нейротрофических факторов: цилиарный нейротрофический фактор оказывает мощное нейротрофическое действие при глаукоме [80]. Активация клеток Мюллера при глаукоме играет важную роль в стимулировании миграции микроглии и привлечении других иммунных клеток в сетчатке [81]. С другой стороны, при глаукоме развивается реактивный глиоз. Реактивированные МК производят и освобождают цитотоксические факторы, такие как оксид азота, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , активные формы кислорода и простагландин E2, участвуя в индукции апоптоза ГК [82].

Для неинвазивной оценки функции МК с помощью электроретинографии рассчитывают глиальный индекс Кг как отношение амплитуд вызванного ответа сетчатки на одиночные световые стимулы (ЭРГ) и ритмические мелькания (РЭРГ):  $K_g = \text{ЭРГ}/\text{РЭРГ}$  [83–85]. Физиологической основой этого метода служит тот факт, что нейроглия не воспроизводит ритм свыше 2 Гц [85] и участвует в генерации только стандартной ЭРГ (0,5–1 Гц), но не РЭРГ, регистрируемой при частоте мельканий свыше 4 Гц. Поэтому Кг зависит от глионейрональных взаимодействий в сетчатке, и при сопоставлении изменений Кг и амплитуды РЭРГ, отражающей активность только нейронов сетчатки (неопосредованную МК), можно опосредованно судить о функции мюллеровской глии. Добавим, что при регистрации РЭРГ в широком спектре частот [86] могут быть рассчитаны фотопические и скотопические глиальные индексы для оценки глионейрональных взаимодействий между МК и избирательно фоторецепторами или биполярными клетками колбочковой и палочковой систем.

Глиальные клетки Мюллера высокочувствительны к ретинальной ишемии [84]. Показано, что некоторые МК при ишемии-реперфузии также погибают путем апоптоза, и освобождаемый ими кластерин может играть важную патогенетическую роль в гибели ГК сетчатки [87, 88]. После преходящей ишемии глиальные клетки модулируют проводимость  $K^+$  каналов [89–91], что неизбежно отражается на их вкладе в генерацию b-волны ЭРГ. При нейродегенеративных заболеваниях предполагается также патогенетическая роль водных каналов аквапоринов в МК [92, 93]. Учитывая эти факты, неинвазивные исследования реактивного глиоза МК с помощью электроретинографических глиальных индексов

могут служить ценным инструментом не только для диагностики ранних нарушений, но и в изучении патофизиологии заболеваний, связанных с ишемией сетчатки, включая глаукому [94]. Интересно, что ишемия сетчатки, вызванная подъемом ВГД, как показано, воздействует в основном на глиальные МК, в отличие от ишемии сетчатки, вызванной окклюзией средней мозговой артерии, что приводит к локальным нарушениям аксонального транспорта [95].

*ПЭРГ и ЗВП на яркостные и хроматические стимулы.* При этой технологии выполняется одновременная регистрация ПЭРГ и ПЗВП на модуляцию чисто яркостного и чисто цветового контраста. Сравнение изменений ПЭРГ и ПЗВП на реверсивные паттерны с черно-желтыми (яркостный контраст) и хроматическими (красно-зелеными и сине-желтыми элементами) позволяет определять относительную дисфункцию разных субпопуляций ГК и сравнивать нарушение ретинокортикального времени при ранней глаукоме на стимулы яркостного и цветового контраста. У пациентов с макулярной дисфункцией даже относительно небольшая задержка Р100 ЗВП ассоциируется с выраженным угнетением Р50 ПЭРГ без укорочения ее латентности. В то же время изменение латентности ПЭРГ может указывать на нарушение синаптической трансмиссии на уровне ВПС и отражать ранние изменения дендритной и синаптической пластичности в латентных стадиях глаукомы.

*Мультифокальные исследования.* В последнее десятилетие были разработаны различные модификации мфЭРГ, включая регистрацию ответов на быстрые мелькания, стимулы низкого контраста, медленную m-последовательность и другие парадигмы (цит. по [96]). Использование этих модификаций привело к лучшему пониманию клеточных источников и нелинейных механизмов, вовлеченных в генерацию мфЭРГ [97], и повышению эффективности этого метода в диагностике глаукомы. Метод мфЗВП, который называют объективной периметрией, может облегчить интерпретацию аномальных ЗВП на вспышки и паттерн. В ситуациях, когда запись мф-ЗВП имеет большое отношение сигнал/шум, у него будет преимущество перед субъективной периметрией [98, 99].

С другой стороны, при регистрации мфЭРГ-ответов на матрицу с малым количеством гексагональных элементов появляется возможность оценивать мультифокальные ФНО (негативная волна N2, следующая за Р1) в разных зонах глазного дна, что повышает чувствительность теста [67]. Кроме того, поздние позитивные компоненты мфЭРГ (Р2 и Р3) дают дополнительную информацию о сохранности функции ГК. Аналогично запись мф-ПЭРГ в ответах от нескольких зон сетчатки также способствует оценке топографии дисфункции ГК сетчатки и ее локальной оценке в макулярной зоне [100]. Специальные тесты мф-«on-off» ЭРГ представляют косвенную информацию о преимущественной дисфункции on- или off-нейронов. Он ГК сетчатки более чувствительны к повышению ВГД, чем on-off ГК [54].

Недавно были продемонстрированы новые возможности мфЭРГ в ранней диагностике глаукомы. У нечеловекообразных приматов в норме и на модели экспериментальной глаукомы исследовали низкочастотные (НЧК) и высокочастотные компоненты (ВЧК) мфЭРГ путем фильтрации мультифокального ЭРГ-ответа ниже и выше 75 Гц [101]. Измеряли амплитуды НЧК (N1, P1, N2) и ВЧК (от пика до пика) и рассчитывали амплитудные отношения ВЧК/P1 и N2/P1. При 95%-ной специфичности самой высокой диагностической чувствительностью обладало отношение амплитуды высокочастотных компонентов мфЭРГ к амплитуде P1: индекс ВЧК/P1. Чувствительность ФНО и ПЭРГ проигрывала этому новому электрофизиологическому маркеру. Корреляции структурно-функциональных показателей (мфЭРГ, ФНО и ПЭРГ к толщине СНВС) также были самыми сильными для ВЧК мфЭРГ [101].

Таким образом, достижения фундаментальной науки и клинических исследований постоянно углубляют наши представления о тонких изменениях микроструктуры сетчатки и чувствительности к ним электрофизиологических маркеров, позволяя более глубоко интерпретировать и показатели ЭФИ, и их корреляцию с результатами нейровизуализации, психофизических и гемодинамических исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном аналитическом исследовании к парадигме Calkins [3, 4] мы добавляем гипотезу о том, что потеря синапсов ГК на еще интактных дендритах в ВПС и, возможно, аксональных терминалях, контактирующих с центральными проекциями в головном мозге, происходит

либо до, либо одновременно с нарушением антероградного аксонального транспорта. Можно предположить, что она является ранним признаком синаптической пластичности, негативные проявления которой на доклинической стадии ГОН влияют на вызванную светом и на спонтанную нейронную активность в сетчатке и головном мозге. С другой стороны, ранние изменения тайминга разрядов on и off ГК сетчатки, вероятно, связанные с уменьшением входов от биполярных клеток из-за снижения силы синаптических контактов и элиминации возбуждающих синапсов на дендритных отростках, могут служить мишенью нейропротекторной терапии на стадии пластических изменений в течении ГОН.

Отдельные тесты ЭФИ могут быть использованы как маркеры ранних пластических изменений в сетчатке, связанных с исчезновением синапсов в ВПС и нарушением дендритного ветвления ГК и структуры функциональных РП.

Использование селективных методов электрофизиологической диагностики и грамотная интерпретация изменений биопотенциалов сетчатки, основанная на знании природы их генерации и селективной чувствительности к тонким изменениям ретикулярной микроструктуры, перспективны для углубления представлений о патогенезе глаукомы и улучшения ранней диагностики и мониторинга ГОН.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — концепция, дизайн, научное редактирование;  
Зуева М.В. — концепция, дизайн, написание текста;  
Журавлева А. А. — анализ литературы, написание текста;  
Цапенко И.В. — анализ литературы, редактирование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.А., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? *Офтальмология*. 2020;17(3):336-343. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.A., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 1. How relevant is the search for what comes first? *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologiya*. 2020;17(3):336-343 (In Russ.).]
2. Crish S.D., Sappington R.M., Inman D.M., Horner P.J., Calkins D.J. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107:5196-5201. DOI: 10.1073/pnas.0913141107
3. Calkins D.J., Horner P.J. The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53:2482-2484. DOI: 10.1167/iov.12-9483i
4. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2012;31:702-719. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2012.07.001
5. Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(4):354-358. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
6. Crish S.D., Dapper J.D., MacNamee S.E., Balam P., Sidorova T.N., Lambert W.S., Calkins D.J. Failure of axonal transport induces a spatially coincident increase in astrocyte BDNF prior to synapse loss in a central target. *Neuroscience* 2013;229:55-70. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.069
7. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):70-85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2016;15(1):70-85 (In Russ.).]
8. Howell G.R., Libby R.T., Jakobs T.C., Smith R.S., Phalan F.C., Barter J.W., Barbay J.M., Marchant J.K., Mahesh N., Porciatti V., Whitmore A.V., Masland R.H., John S.W. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J. Cell Biol*. 2007;179:1523-1537. DOI: 10.1083/jcb.200706181
9. Soto I., Oglesby E., Buckingham B.P., Son J.L., Roberson E.D., Steele M.R., Inman D.M., Vetter M.L., Horner P.J., Marsh-Armstrong N. Retinal ganglion cells down-regulate gene expression and lose their axons within the optic nerve head in a mouse glaucoma model. *J Neurosci*. 2008;28:548-561. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3714-07.2008
10. Baltan S., Inman D.M., Danilov C.A., Morrison R.S., Calkins D.J., Horner P.J. Metabolic vulnerability disposes retinal ganglion cell axons to dysfunction in a model of glaucomatous degeneration. *J. Neurosci*. 2010;30:5644-5652. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5956-09.2010
11. Cone F.E., Gelman S.E., Son J.L., Pease M.E., Quigley H.A. Differential susceptibility to experimental glaucoma among 3 mouse strains using bead and viscoelastic injection. *Exp Eye Res*. 2010;91:415-424. DOI: 10.1016/j.exer.2010.06.018
12. Sappington R.M., Carlson B.J., Crish S.D., Calkins D.J. The microbead occlusion model: a paradigm for induced ocular hypertension in rats and mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:207-216. DOI: 10.1167/iov.09-3947
13. Chen H., Wei X., Cho K.S., Chen G., Sappington R., Calkins D.J., Chen D.F. Optic neuropathy due to microbead-induced elevated intraocular pressure in the mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52:36-44. DOI: 10.1167/iov.09-5115
14. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol. Neurodegener*. 2011;6:4. DOI: 10.1186/1750-1326-6-4
15. Harwerth R.S., Crawford M.L., Frishman L.J., Viswanathan S., Smith E.L. 3rd, Carter-Dawson L. Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2002;21:91-125.
16. Gupta N., Yucel Y.H. Brain changes in glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol*. 2003;13(3):S32-S35.
17. Yucel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2003;22:465-481.
18. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Bidaisee L., Yucel Y.H. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br. J. Ophthalmol*. 2006;90(6):674-678. DOI: 10.1136/bjo.2005.086769
19. Weber A.J., Chen H., Hubbard W.C., Kaufman P.L. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000;41:1370-1379.
20. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41(9):2797-2810.

21. Saleh M., Nagaraju M., Porciatti V. Longitudinal evaluation of retinal ganglion cell function and IOP in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:4564–4572. DOI: 10.1167/iovs.07-0483
22. Buckingham B.P., Inman D.M., Lambert W., Oglesby E., Calkins D.J., Steele M.R., Vetter M.L., Marsh-Armstrong N., Horner P.J. Progressive ganglion cell degeneration precedes neuronal loss in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2008;28:2735–2744. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4443-07.2008
23. Holcombe D.J., Lengefeld N., Gole G.A., Barnett N.L. Selective inner retinal dysfunction precedes ganglion cell loss in a mouse glaucoma model. *Br. J. Ophthalmol.* 2008;92:683–688. DOI: 10.1136/bjo.2007.133223
24. Bach M., Hoffmann M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom. Vis. Sci.* 2008;85:386–395. DOI: 10.1097/oxp.0b013e318177ebf3
25. Nagaraju M., Saleh M., Porciatti V. IOP-dependent retinal ganglion cell dysfunction in glaucomatous DBA/2J mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:4573–4579. DOI: 10.1167/iovs.07-0582
26. Porciatti V., Nagaraju M. Head-up tilt lowers IOP and improves RGC dysfunction in glaucomatous DBA/2J mice. *Exp. Eye Res.* 2010;90:452–460. DOI: 10.1016/j.exer.2009.12.005
27. Fortune B., Burgoyne C.F., Cull G.A., Reynaud J., Wang L. Structural and functional abnormalities of retinal ganglion cells measured in vivo at the onset of optic nerve head surface change in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53:3939–3950. DOI: 10.1167/iovs.12-9979
28. Frankfort B.J., Khan A.K., Tse D.Y., Chung I., Pang J.J., Yang Z., Gross R.L., Wu S.M. Elevated intraocular pressure causes inner retinal dysfunction before cell loss in a mouse model of experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:762–770. DOI: 10.1167/iovs.12-10581
29. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res.* 2008;173:465–478. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01132-1
30. Porciatti V., Ventura L.M. Physiological significance of steady-state PERG losses in glaucoma: clues from simulation of abnormalities in normal subjects. *J. Glaucoma.* 2009;18(7):535–542. DOI: 10.1097/ijg.0b013e318193c2e1
31. Ventura L.M., Sorokac N., De Los Santos R., Feuer W.J., Porciatti V. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(9):3904–3911. DOI: 10.1167/iovs.06-0161
32. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Bosse B., Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:2346–2352. DOI: 10.1167/iovs.12-11026
33. Morgan J.E., Tribble J.R. Microbead models in glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2015;141:9–14. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.020
34. Santana L.D., Inman D.M., Lupien C.B., Horner F.J., Wong R.O.L. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2013;33(44):17444–17457. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
35. Lacor P.N., Buniel M.C., Furlow P.W., Clemente A.S., Velasco P.T., Wood M., Viola K.L., Klein W.L. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2007;27:796–807. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007
36. Yoshiyama Y., Higuchi M., Zhang B., Huang S.M., Iwata N., Saido T.C., Maeda J., Suhara T., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron.* 2007;53:337–351. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.010
37. Liu M., Duggan J., Salt T.E., Cordeiro M.F. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp. Eye Res.* 2011;92:244–250. DOI: 10.1016/j.exer.2011.01.014
38. Pavlidis M., Stupp T., Naskar R., Cengiz C., Thanos S. Retinal ganglion cells resistant to advanced glaucoma: a postmortem study of human retinas with the carbocyanine dye DiI. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:5196–5205. DOI: 10.1167/iovs.03-0614
39. Jakobs T.C., Libby R.T., Ben Y., John S.W., Masland R.H. Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type specific in DBA/2J mice. *J. Cell Biol.* 2005;171:313–325. DOI: 10.1083/jcb.200506099
40. Shou T., Liu J., Wang W., Zhou Y., Zhao K. Differential dendritic shrinkage of alpha and beta retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:3005–3010. DOI: 10.1167/iovs.02-0620
41. Weber A.J., Kaufman P.L., Hubbard W.C. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998;39:2304–2320.
42. Morquette J.B., Di Polo A. Dendritic and synaptic protection: is it enough to save the retinal ganglion cell body and axon? *J. Neuroophthalmol.* 2008;28:144–154. DOI: 10.1097/wno.0b013e318177edf0
43. Yucel Y.H., Gupta N., Zhang Q., Mizisin A.P., Kalichman M.W., Weinreb R.N. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124:217–225. DOI: 10.1001/archoph.124.2.217
44. Gupta N., Zhang Q., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp. Eye Res.* 2007;84:176–184. DOI: 10.1016/j.exer.2006.09.013
45. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yucel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011;51(2):243–250. DOI: 10.1016/j.visres.2010.08.003
46. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;40:364–368. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
47. Wilsey L.J., Fortune B. Electroretinography in glaucoma diagnosis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2016;27(2):118–124. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000241
48. North R.V., Jones A.L., Drasdo N., Wild J.M., Morgan J.E. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51:1216–1222. DOI: 10.1167/iovs.09-3409
49. Bach M., Unsoeld A.S., Philippin H., Staubach F., Maier P., Walter H.S., Bomer T.G., Funk J. Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:4881–4887. DOI: 10.1167/iovs.05-0875
50. Bach M., Ramharter-Sereinig A. Pattern electroretinogram to detect glaucoma: comparing the PERGLA and the PERG Ratio protocols. *Doc. Ophthalmol.* 2013;127:227–238. DOI: 10.1007/s10633-013-9412-z
51. Bach M., Poloshek C.M. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res.* 2013;353(2):287–296. DOI: 10.1007/s00441-013-1598-6
52. Bode S.F., Jehle T., Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:4300–4306. DOI: 10.1167/iovs.10-6381
53. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:8571–8584.
54. Feng L., Zhao Y., Yoshida M., Chen H., Yang J.F., Kim T.S., Cang J., Troy J.B., Liu X. Sustained ocular hypertension induces dendritic degeneration of mouse retinal ganglion cells that depends on cell type and location. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:1106–1117. DOI: 10.1167/iovs.12-10791
55. Mavilio A., Scrimieri F., Errico D. Can variability of pattern ERG signal help to detect retinal ganglion cells dysfunction in glaucomatous eyes? *BioMed Research International.* 2015;2015:article ID 571314, 11 pages. DOI: 10.1155/2015/571314
56. Slotnick S.D., Klein S.A., Carney T., Sutter E., Dastmalchi S. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin. Neurophysiol.* 1999;110:1793–1800.
57. Di Russo F., Martinez A., Sereno M.I., Pitzalis S., Hillyard S.A. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum. Brain Mapp.* 2002;15:95–111.
58. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40:1124–1136.
59. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42:514–522.
60. Rangaswamy V.N., Shirato S., Kaneko M., Digby B.I., Robson J.G., Frishman L.J. Effects of spectral characteristics of Ganzfeld stimuli on the photopic negative response (PhNR) of the ERG. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(10):4818–4828. DOI: 10.1167/iovs.07-0218
61. Sustar M., Cvenkel B., Breclj J. The effect of broadband and monochromatic stimuli on the photopic negative response of the electroretinogram in normal subjects and in open-angle glaucoma patients. *Doc. Ophthalmol.* 2009;118:167–177. DOI: 10.1007/s10633-008-9150-9
62. Colotto A., Falsini B., Salgarello T., Iarossi G., Galan M.E., Scullica L. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:2205–2211.
63. Rangaswamy N.V., Frishman L.J., Dorotheo E.U., Schiffman J.S., Bahrani H.M., Tang R.A. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:3827–3837. DOI: 10.1167/iovs.04-0458
64. Machida S., Raz-Prag D., Fariss R.N., Sieving P.A., Bush R.A. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49:442–452. DOI: 10.1167/iovs.07-0291
65. Machida S., Tamada K., Oikawa T., Gotoh Y., Nishimura T., Kaneko M., Kurosaka D. Comparison of photopic negative response of full-field and focal electroretinograms in detecting glaucomatous eyes. *J. Ophthalmology.* 2011;2011:article ID 564131, 11 pages. DOI: 10.1155/2011/564131
66. Machida S., Kaneko M., Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2015 Apr;40(4):439–449. DOI: 10.3109/02713683.2014.922196
67. Kaneko M., Machida S., Hoshi Y., Kurosaka D. Alterations of photopic negative response of multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2014;40:77–86. DOI: 10.3109/02713683.2014.915575
68. Preiser D., Lagreze W.A., Bach M., Poloshek C.M. Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:1182–1191. DOI: 10.1167/iovs.12-11201
69. Cvenkel B., Sustar M., Perovšek D. Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc. Ophthalmol.* 2017;135(1):17–28. DOI: 10.1007/s10633-017-9595-9
70. Fortune B., Bui B.V., Cull G., Wang L., Cioffi G.A. Inter-ocular and inter-session reliability of the electroretinogram photopic negative response (PhNR) in non-human primates. *Exp. Eye Res.* 2004;78:83–93. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.013
71. Tang J., Edwards T., Crowston J.G., Sarossy M. The test-retest reliability of the photopic negative response (PhNR). *Trans. Vis. Sci. Tech.* 2014;3(6):1. eCollection 2014. DOI: 10.1167/tvst.3.6.1

72. Wu Z., Hadoux X., Hui F., Sarossy M.G., Crowston J.G. Photopic Negative Response Obtained Using a Handheld Electroretinogram Device: Determining the Optimal Measure and Repeatability. *Trans Vis. Sci. Technol.* 2016;5(4):8. eCollection 2016. DOI: 10.1167/tvst.5.4.8
73. Chong R.S., Martin K.R. Glial cell interactions and glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2015;26(2):73-77. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000125
74. Kimmelberg H.K. Functions of mature mammalian astrocytes: a current view. *Neuroscientist.* 2010;16:79-106. DOI: 10.1177/1073858409342593
75. Morgan J.E. Optic nerve head structure in glaucoma: astrocytes as mediators of axonal damage. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 3B):437-444. DOI: 10.1038/eye.2000.128
76. Wang M., Ma W., Zhao L., Fariss R.N., Wong W.T. Adaptive Muller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J Neuroinflammation.* 2011;8:173. DOI: 10.1186/1742-2094-8-173
77. Lebrun-Julien F., Duplan L., Pernet V., Osswald I., Sapieha P., Bourgeois P., Dickson K., Bowie D., Barker P.A., Di Polo A. Excitotoxic death of retinal neurons in vivo occurs via a non-cell-autonomous mechanism. *J. Neurosci.* 2009;29:5536-5545. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0831-09.2009
78. Wang M., Wang X., Zhao L., Ma W., Rodriguez I.R., Fariss R.N., Wong W.T. Macrogliamicroglia interactions via TSP0 signaling regulates microglial activation in the mouse retina. *J. Neurosci.* 2014;34:3793-3806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3153-13.2014
79. Kugler P., Beyer A. Expression of glutamate transporters in human and rat retina and rat optic nerve. *Histochem. Cell Biol.* 2003;120:199-212. DOI: 10.1007/s00418-003-0555-y
80. Pease M.E., Zack D.J., Berlinic C., Bloom K., Cone F., Wang Y., Klein R.L., Hauswirth W.W., Quigley H.A. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50:2194-2200. DOI: 10.1167/iovos.08-3013
81. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T., Wurm A., Hollborn M., Wiedemann P., Osborn N.B., Reichenbach A. Cellular signaling and factors involved in Muller cell gliosis: neuroprotective and developmental effects. *Prog. Retin. Eye Res.* 2009;28:423-451. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001
82. Gao F., Ji M., Wu J.H., Wang Z.F. Roles of retinal Müller cells in health and glaucoma [Article in Chinese]. *Sheng Li Xue Bao.* 2013;65(6):654-663. DOI: 10.1007/s00441-013-1666-y
83. Зуева М.В., Цапенко И.В. Клетки Мюллера: спектр и профиль глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке. *Российский физиологический журнал им. Сеченова.* 2004;90(8):435-436. [Zueva M.V., Tsapenko I.V. Muller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina. *Russian Journal of Physiology = Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Sechenova.* 2004;90(8):435-436 (In Russ.)].
84. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Лю Хун. Функциональная диагностика ретиальной ишемии: 1 — реакция клеток Мюллера на ранних стадиях диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2004;120(5):21-24. [Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Ryabina M.V., Liu Hong. Functional diagnostics of retinal ischemia: 1 — Muller cell reaction in the early stages of diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2004;120(5):21-24 (In Russ.)].
85. Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональная организация клеток Мюллера: роль в развитии и патологии сетчатки. В кн: *Клиническая физиология зрения. Очерки.* Под ред. Шамшиновой А.М. М.: Научно-медицинская фирма МБН, 2006:128-191. [Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and functional organization of Müller cells: role in the development and pathology of the retina. In book: *Clinical physiology of vision. Essays,* ed. Shamshinova A.M. Moscow: Scientific and Medical Firm MBN, 2006:128-191 (In Russ.)].
86. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., Сарыгина О.И., Гринченко М.И., Зайцева С.И. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при ретинальной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал.* 2009;1(2):18-23. [Zueva M.V.,
- Neroev V.V., Tsapenko I.V., Sarygina O.I., Grinchenko M.I., Zaitseva S.I. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2009;1(2):18-23 (In Russ.)].
87. Li H., Tran V.V., Hu Y., Saltzman W.M., Barnstable C.J., Tombran-Tink J. A PEDF N-terminal peptide protects the retina from ischemic injury when delivered in PLGA nanospheres. *Exp. Eye Res.* 2006;83:824-833. DOI: 10.1016/j.exer.2006.04.014
88. Gwon J.S., Kim I.B., Lee M.Y., Oh S.J., Chun M.H. Expression of clusterin in Müller cells of the rat retina after pressure-induced ischemia. *Glia.* 2004;47:35-45. DOI: 10.1002/glia.20021
89. Pannicke T., Iandiev I., Uckermann O., Biedermann B., Kutzera F., Wiedemann P., Wolburg H., Reichenbach A., Bringmann A. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the posts ischemic retina. *Mol. Cell. Neurosci.* 2004;26:493-502. DOI: 10.1016/j.mcn.2004.04.005
90. Hirrlinger P.G., Ulbricht E., Iandiev I., Reichenbach A., Pannicke T. Alterations in protein expression and membrane properties during Müller cell gliosis in a murine model of transient retinal ischemia. *Neurosci. Lett.* 2010;472:73-78. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.062
91. Wurm A., Iandiev I., Uhlmann S., Wiedemann P., Reichenbach A., Bringmann A., Pannicke T. Effects of ischemia-reperfusion on physiological properties of Müller glial cells in the porcine retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:3360-3367.
92. Da T., Verkman A.S. Aquaporin-4 gene disruption in mice protects against impaired retinal function and cell death after ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:4477-4483. DOI: 10.1167/iovos.04-0940
93. Iandiev I., Pannicke T., Biedermann B., Wiedemann P., Reichenbach A., Bringmann A. Ischemia-reperfusion alters the immunolocalization of glial aquaporins in rat retina. *Neurosci. Lett.* 2006;408:108-112. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.08.084
94. Нероев В.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А. Прорывные технологии в офтальмологии: фундаментальные науки в решении проблем патологии сетчатки и зрительного нерва. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;2(2):4-8 [Neroev V.V., Zueva M.V., Katargina L.A. Breakthrough Technologies in Ophthalmology: Fundamental Sciences Helping to Solve the Problems of Retinal and Optic Nerve Pathologies. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2013;2(2):4-8 (In Russ.)].
95. Lee J.H., Shin J.M., Shin Y.J., Chun M.H., Oh S.J. Immunohistochemical changes of calbindin, calretinin and SMI32 in ischemic retinas induced by increase of intraocular pressure and by middle cerebral artery occlusion. *Anat. Cell Biol.* 2011;44:25-34. DOI: 10.5115/acb.2011.44.1.25
96. Chan H.H.-L., Ng Y.-f., Chu P. H.-W. Applications of the multifocal electroretinogram in the detection of glaucoma. *Clin. Exp. Optom.* 2011;94(3):247-258. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2010.00571.x
97. Hood D., Frishman L.J., Saszik S., Viswanathan S. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43:1673-1685.
98. Hood D.C., Greenstein V.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: Applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog. Ret. Eye Res.* 2003;22:201-251.
99. Hood D.C., Zhang X., Greenstein V.C., Kangovi S., Odel J.G., Liebmann J.M., Ritch R. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:1580-1587.
100. Harrison W.W., Viswanathan S., Malinovsky V.E. Multifocal pattern electroretinogram: cellular origins and clinical implications. *Optom. Vis. Sci.* 2006;83:473-485. DOI: 10.1097/01.opx.0000218319.61580.a5
101. Wisley L., Gowrisankaran S., Cull G., Hardin C., Burgoyne C.F., Fortune B. Comparing three different modes of electroretinography in experimental glaucoma: diagnostic performance and correlation to structure. *Doc. Ophthalmol.* 2017;134(2):111-128. DOI: 10.1007/s10633-017-9578-x

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Нероев Владимир Владимирович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зуева Марина Владимировна профессор, доктор биологических наук, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Журавлева Анастасия Николаевна кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Цапенко Ирина Владимировна кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Neroev Vladimir V. MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute, Head of the Department of pathology of the retina and optic nerve Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Zueva Marina V. Professor, Dr. of Biological Sciences, Head of the Department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Zhuravleva Anastasia N. PhD, Researcher of the Department of glaucoma Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Tsapenko Irina Vladimirovna Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

# Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1

Н.И. Курышева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>2</sup> Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, клиническая больница № 86  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):542–549

Глаукома — главная причина необратимой слепоты в мире. Ингибиторы карбоангидразы (ИКА), применяемые как системно, так и местно, эффективно снижают внутриглазное давление. В отличие от системных ИКА, 2%-ный дорозоламид и 1%-ный бринзоламид, проникая глубоко в ткани глаза, не приводят к системным эффектам, а поэтому эти препараты нашли широкое применение в лечении глаукомы. В обзоре приводится характеристика различных изоформ карбоангидразы, рассмотрены механизмы действия препаратов, направленные на ее блокирование, анализируются результаты различных исследований по эффектам 2%-го дорозоламида и 1%-го бринзоламида, а также их фиксированных комбинаций. Рассмотрены эффекты ИКА как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими антиглаукомными препаратами. Представлен анализ данных о влиянии ИКА на глазной кровоток.

**Ключевые слова:** ингибиторы карбоангидразы, глаукома, фиксированные комбинации, глазной кровоток

**Для цитирования:** Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1. *Офтальмология*. 2020;17(3S):542–549. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549>

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**

# Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I

N.I. Kuryshcheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup> Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Clinical Hospital No. 86  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation



**ABSTRACT****Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):542-549**

Glaucoma is the main cause of irreversible blindness in the world. Carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) used both systemically and topically, reduce intraocular pressure effectively. But unlike systemic CAIs, 2 % dorzolamide and 1 % brinzolamide penetrate deeply into the ocular tissues and do not cause systemic effects, so they are widely used in the treatment of glaucoma. The review characterizes various isoforms of carbonic anhydrase, considers the mechanisms of action of the drugs aimed at carbonic anhydrase blocking, and analyzes the results of various studies of 2 % dorzolamide and 1 % brinzolamide, as well as their fixed combinations. The effects of CAIs both as monotherapy and in combination with other antiglaucoma drugs are considered. The analysis of data on the effect of CAIs on ocular blood flow is presented.

**Keywords:** carbonic anhydrase inhibitors, glaucoma, fixed combinations, ocular blood flow

**For citation:** Kuryshva N.I. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(3S):542-549. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549>

**Financial Disclosure:** The author has no financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

**ВВЕДЕНИЕ**

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты, причем ожидается повышение количества больных с 76,0 млн человек в 2020 году до 111,8 млн в 2040 году [1]. Ранняя диагностика и эффективное лечение способны замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить необратимый распад зрительных функций [2]. В настоящее время фармакотерапия остается наиболее распространенным и эффективным способом лечения глаукомы и глазной гипертензии.

Среди многообразия имеющихся препаратов для местного гипотензивного лечения бета-блокаторы,  $\alpha 2$ -адреномиметики, аналоги простагландинов (PGA), ингибиторы карбоангидразы (ИКА) заслуживают особого внимания, так как могут использоваться как для монотерапии, так и для дополнительного гипотензивного лечения. При этом они обладают некоторыми характеристиками, отличающими их от других антиглаукомных препаратов.

В настоящем обзоре рассмотрены ИКА, применяемые как системно, так и для местной гипотензивной терапии глаукомы в аспекте эффективности и безопасности.

**КАРБОАНГИДРАЗЫ И ИХ ИНГИБИТОРЫ**

Карбоновые ангидразы (CA<sup>1</sup>, EC 4.2.1.1) — это повсеместно распространенные металлоферменты, встречающиеся как у прокариотов, так и эукариотов, кодируются семью эволюционно не связанными семействами генов. У млекопитающих было описано 16 изоферментов а-СА или белков, связанных с СА с различной каталитической активностью, субклеточной локализацией и распределением в тканях [3]. Существует пять цитозольных форм (СА I, СА II, СА III, СА VII и СА XIII), пять мембрано-связанных изоформ (СА IV, СА IX, СА XII, СА XIV и СА XV), две митохондриальные формы (СА VA и СА VB) и секретируемый фермент СА (СА VI).

КА катализируют физиологическую реакцию, которая превращает CO<sub>2</sub> в бикарбонат-ион и протоны. Ее активный сайт содержит Zn<sup>2+</sup>, который необходим

для катализа. Реакция КА участвует во многих физиологических и патологических процессах, включая дыхание и транспорт CO<sub>2</sub> и бикарбоната в тканях глаза, мозга, легких и почек, секрецию электролитов, глюко-, липо- и уреогенез, резорбцию костной ткани и, наконец, онкогенность [4]. Многие из этих изоферментов являются важными терапевтическими мишенями для лечения ряда заболеваний, включая отек различных тканей, глаукому, ожирение, рак, эпилепсию и остеопороз.

Пионерские исследования по химии и динамике внутриглазной жидкости показали, что основным ее компонентом является бикарбонат [5]. Карбоангидраза (КА), ответственная за секрецию бикарбоната, была обнаружена в цилиарных отростках, и позже было показано, что ацетазоламид — ингибитор КА — способен снижать ВГД у животных и людей. Это было началом лечения глаукомы с помощью ингибиторов карбоангидразы (ИКА).

Обнаруженные в 1950-х годах гетероциклические сульфаниламиды ацетазоламид 1, метазоламид 2 и этосоламид 3, а также ароматическое соединение дихлорфенамид 4 представляют собой первое поколение клинически используемых ИКА. Применение системных ингибиторов, таких как ацетазоламид 1 (Диакарб), а также метазоламид 2 и дихлорфенамид 4, эффективно для снижения повышенного ВГД, характерного для многих форм глаукомы. Фактически ингибирование СА II, СА IV и СА XII в отростках цилиарного тела вызывает уменьшение секреции внутриглазной жидкости за счет угнетения синтеза бикарбоната и, следовательно, приводит к снижению ВГД. Эти соединения являются сильными ингибиторами большинства изоформ КА, известных в настоящее время у людей. Поскольку КА встречаются и в других органах, тканях и жидкостях, таких как кровь, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт, ЦНС, использование их ингибиторов приводит к нескольким побочным эффектам, включая онемение и покалывание конечностей, металлический привкус, депрессию, усталость, потерю веса, снижение либидо, раздражение желудочно-кишечного тракта и метаболический ацидоз (более подробно описано ниже) [6]. Тем не менее ацетазоламид и дихлорфенамид все еще используют для лечения рефрактерной глаукомы, при которой ВГД

<sup>1</sup> Далее в тексте карбоновые ангидразы (СА) будут обозначаться как КА, за исключением обозначения названий их изоферментов (прим. автора).

не удается снизить местными гипотензивными препаратами, включая аналоги простагландинов (АП).

## **РАЗРАБОТКА ИКА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ВИДЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ**

Идея местного применения сульфаниламидных ИКА в лечении глаукомы была впервые высказана в 1950-х годах [7], но физико-химические свойства этих соединений не подходили для данного пути введения, поскольку они не проникали через роговицу. В 1983 году в нескольких лабораториях начали разрабатывать водорастворимые сульфаниламидные ИКА, а в 1995 году фармацевтическая компания MSD запустила первый препарат дорзоламид 5 (L671152) в виде 2%-ных глазных капель, получивший название Trusopt [8], а в 1999 году было одобрено использование бринзоламида (Alcon Laboratories), который получил название Azopt [9]. Дорзоламид и бринзоламид являются наномолярными ингибиторами СА II / СА XII [4], обладают хорошей растворимостью в воде и достаточно растворимы в жировой ткани, чтобы проникать через роговицу, и, следовательно, могут применяться местно в виде 2%-го водного раствора для соли гидрохлорида дорзоламида или в виде 1%-ной суспензии для гидрохлорида бринзоламида 2–3 раза в день [10]. Эти два препарата оказались эффективными, снижая ВГД на 20–25 % от базовых значений, и, как выяснилось, проявляют меньше побочных эффектов по сравнению с их системными аналогами. ИКА применимы не только при хронической открытоугольной глаукоме, но и при остром приступе закрытоугольной глаукомы, в том числе перед проведением операции [7]. В настоящее время дорзоламид часто используется в качестве эталонного препарата для разработки новых ИКА [11–13].

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

В лечении глаукомы ИКА используют из-за их способности угнетать секрецию водянистой влаги, что тем самым снижает внутриглазное давление.

Секреция водянистой влаги зависит от выработки бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) из карбоангидразы II [14] и изофермента, обнаруженного в не пигментированном мерцательном эпителии отростков цилиарного тела. КА катализирует процесс гидратации диоксида углерода ( $\text{CO}_2$ ) и взаимопревращение в угольную кислоту ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), которая свободно диссоциирует на  $\text{HCO}_3^-$  и протоны. КА в просвете проксимальных канальцев почек катализирует реакцию перехода угольной кислоты в воду и углекислый газ, которые попадают во внутриклеточное пространство путем диффузии. Внутриклеточный фермент карбоангидраза превращает воду и диоксид углерода обратно в угольную кислоту, которая диссоциирует на  $\text{H}^+$  и бикарбонат. За счет ингибирования данного фермента препараты ИКА приводят к подавлению резорбции бикарбоната тубулярными клетками, вызывая удержание бикарбоната в просвете канальцев. Мочегонный эффект,

связанный с усилением выведения воды, приводит в том числе к снижению артериального давления. Кроме того, при этом изменяется кислотно-щелочной баланс крови. Указанным эффектом, в частности, объясняется польза ИКА при лечении горной болезни, поскольку наступает противодействие респираторному алкалозу, вызванному гипервентиляцией легких.

## **МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИКА**

Ингибиторы карбоангидразы можно вводить местно, перорально или внутривенно. Примерами доступных в настоящее время препаратов с ИКА являются ацетазоламид, метазоламид, дорзоламид, бринзоламид, диклофенамид, этоксоламид и зонисамид.

Ингибиторы карбоангидразы для местного применения, включая дорзоламид и бринзоламид, легко достигают цилиарного тела, проникая через роговицу. Эти лекарственные препараты могут использоваться в качестве монотерапии, но часто применяются в сочетании с другими противоглаукомными лекарствами. Бринзоламид доступен в виде 1%-ной суспензии, а дорзоламида гидрохлорид — в виде 2%-го раствора. Рекомендуемая дозировка — 1 капля в каждый глаз три раза в день при использовании отдельно или дважды в день при использовании в сочетании с другими противоглаукомными препаратами.

Эффективность бринзоламида 0,3–3 % была изучена в нескольких рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях [15–17]. Изучение дозозависимых эффектов препарата (0,3, 1, 2 и 3 %) показало снижение ВГД на 3 мм рт. ст. (11,3 %), 4,3 мм рт. ст. (16 %), 4,4 мм рт. ст. (15,4 %) соответственно. Препарат в концентрациях 1 и 3 % снижает ВГД значительно эффективнее, чем в концентрации 0,3 % [9], поэтому оптимальной была названа доза бринзоламида 1 %. Первоначально было рекомендовано закапывать его 3 раза в день, но затем в ряде исследований было показано, что эффективность при 2-кратном применении не уступает таковой при закапывании 3 раза в день [16, 18].

Было замечено, что концентрация ИКА, в частности бринзоламида, в эритроцитах является очень несущественной [16, 18]. В связи с этим они не вызывают системный метаболический ацидоз, а системные побочные реакции на фоне местного применения вообще маловероятны. Эффективность бринзоламида была изучена в нескольких клинических исследованиях [16–19], показавших, что наиболее высокий гипотензивный эффект составляет 17 % [17], что позволяет рассматривать данный ИКА как препарат для длительного использования как при глаукоме, так и при офтальмогипертензии [18, 19].

Вопрос сочетания ИКА с другими препаратами для снижения ВГД долгое время оставался неясным, т.к. результаты небольших исследований представляли собой противоречивую информацию. Liu провел метаанализ 26 таких исследований, выполненных на 5583 пациентах, для оценки эффективности

и безопасности бринзоламида в качестве дополнения к аналогам простагландинов (АП) или  $\beta$ -блокаторам при лечении пациентов с глаукомой или офтальмогипертензией [20].

Было замечено, что ингибиторы карбоангидразы в большей степени снижают уровень ночного ВГД, чем тимолол [20], что объясняется отсутствием гипотензивной эффективности тимолола в ночные часы за счет снижения циркулирующих в крови катехоламинов в ночное время [21].

Оба ИКА, как дорзоламид, так и бринзоламид, в качестве дополнительной к АП терапии сопоставимы по эффекту с тимололом [22]. При сравнении их с бримонидином в качестве дополнительной к АП терапии было замечено, что в утренние часы они эффективнее снижают ВГД, в то время как в полдень дополнительный гипотензивный эффект был более выражен у бримонидина, что связано с различным периодом наступления пика действия указанных препаратов [23], а при добавлении к АП ингибиторы карбоангидразы вызывают дополнительное снижение ВГД от 20 до 23 мм рт. ст. [24]. Это может быть обусловлено тем, что ИКА сами по себе усиливают действие АП, поскольку последние воздействуют на цилиарный эпителий, повышая синтез карбоангидразы и, таким образом, продукцию внутриглазной жидкости. Блокируя карбоангидразу, ее ингибиторы усиливают гипотензивный эффект АП [25].

По сравнению с бринзоламидом 2%-ный дорзоламид обладает более высокой гипотензивной активностью. Так, испытания препарата в клинике показали, что он снижает ВГД на 19–23 % [26, 27], давая дополнительный гипотензивный эффект при сочетании с другими антиглаукомными препаратами, в частности с латанопростом [28]. Важно подчеркнуть, что препарат обладает высокой активностью и безопасным профилем у детей. Так, исследование пациентов моложе 6 лет показало, что дорзоламид снижал ВГД на 7 мм рт. ст. через 3 месяца, что составляло 23,3 % от исходного ВГД [29].

Наиболее крупное исследование по применению 2%-го дорзоламида было выполнено в 18 центрах Европы и получило название Европейского исследования по предотвращению глаукомы (The European Glaucoma Prevention Study, EGPS), которое охватило 1081 пациента с офтальмогипертензией и показало, что препарат снижает ВГД на 16 % к концу первого полугодия и на 22 % — через пять лет [30].

### **ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ИКА С ТИМОЛОЛОМ**

ИКА доступны в комбинации с 0,5%-ным тимололом. Так, фиксированная комбинация (ФК) дорзоламида с тимололом (ФК Д/Т) в виде раствора 2 и 0,5 % является одной из самых клинически используемых в лечении глаукомы. Известно, что  $\beta$ -блокаторы снижают ВГД посредством блокады симпатических нервных окончаний в ресничном эпителии, также уменьшая продукцию

водянистой влаги. В качестве стартовой терапии ФК Д/Т способна снизить ВГД на 40 % в течение первых 2 месяцев: с 37,5 до 18,4 мм рт. ст. [31].

При этом гипотензивная эффективность ФК Д/Т превосходит таковую при раздельном использовании 0,5%-го тимолола и 2%-го дорзоламида [32], давая дополнительное снижение ВГД на 8,8 % [33, 34].

В рандомизированном сравнительном исследовании ФК Д/Т с бримонидином в сочетании с тимололом, выполненном на большой когорте больных с ПОУГ, псевдоэксфолиативной и пигментной глаукомой, Solish и соавт. показали, что как гипотензивная эффективность, так и переносимость указанного лечения сопоставимы [35].

В рандомизированном Европейском исследовании по латанопросту также было показано, что ФК Д/Т обладает сопоставимой с латанопростом гипотензивной эффективностью: было показано снижение ВГД на 17 и 19 % соответственно [36].

К аналогичному выводу пришли и другие исследователи, показав при этом еще более выраженную гипотензивную активность проводимого лечения, достигающую снижения ВГД на 25–30 % в обеих сравниваемых группах [37]. Более того, ФК Д/Т была эффективна у тех пациентов, у которых снижения ВГД не удавалось добиться путем применения латанопроста [38].

Некоторые авторы наблюдали более высокую гипотензивную эффективность ФК Д/Т по сравнению с латанопростом [39]. По данным Konstas, ФК Д/Т снижала ВГД на 41 %, а латанопрост — на 38 % [40].

Сопоставимая эффективность в снижении ВГД была продемонстрирована в рандомизированном многоцентровом исследовании при сравнении ФК Д/Т с биматопростом [41]. Однако биматопрост вызывал более выраженную гиперемию слизистой по сравнению с ФК Д/Т.

Следует отметить, что некоторые авторы находили АП более эффективными, чем ФК Д/Т. Такое отличие было продемонстрировано при сравнении ФК Д/Т с латанопростом [42] и биматопростом [43]. Однако этими же авторами отмечена более выраженная конъюнктивальная инъекция в ответ на использование АП.

Более высокая эффективность ФК Д/Т была показана в двойном слепом многоцентровом исследовании, в котором данную ФК сравнивали с латанопростом в сочетании с бримонидином [44].

При сравнении ФК Д/Т с другими ФК, например с ФК латанопрост/тимолол (ФК Л/Т), некоторые авторы не находили различий ни в гипотензивной эффективности, ни в переносимости [45], другие, напротив, указывали на преимущества ФК Л/Т перед ФК Д/Т в отношении снижения офтальмотонуса [46]. Следует отметить, что не все пациенты хорошо переносят ФК Д/Т. Исследование, выполненное на 1035 пациентах, показало, что 5 % больных вынуждены были отказаться от использования данной ФК, причем 30 % из них по причине искажения вкуса и появления жжения при использовании глазных

капель, а 5–15 % — из-за конъюнктивита и кератита [47], возможных побочных реакций дорзоламида [48] (продолжение обзора в части 2).

### **БЕЗКОНСЕРВАНТНЫЕ ФОРМЫ ИКА**

Другой широко обсуждаемой проблемой является наличие консервантов в антиглаукомных препаратах [49], что повышает риск побочных эффектов по сравнению с бесконсервантными формами в 2,5 раза [50]. Необходимость в отказе от консервантов особенно остро возникает в отношении определенных категорий больных, список которых весьма широк: пожилые или, наоборот, молодые пациенты, больные с многочисленными факторами риска, такими как женский пол, повреждения глазной поверхности, уже имеющиеся на момент выявления глаукомы, предстоящие операции на органе зрения, включая рефракционные, а также использование контактных линз. Следует учитывать и системные заболевания (сахарный диабет, системные васкулиты, заболевания щитовидной железы и проч.), наличие которых указывает на необходимость использования капель без консервантов [51]. Это имеет самое непосредственное отношение к ИКА, бесконсервантные формы которых в настоящее время все более входят в употребление. Примерами таких препаратов, доступных в настоящее время на отечественном рынке, являются ДОР АНТИГЛАУ ЭКО (2%-ный дорзоламид) и ДОРТИМОЛ АНТИГЛАУ ЭКО (фиксированная комбинация 2%-го дорзоламида с 0,5%-ным тимололом). Особое устройство флакона позволяет использовать его после вскрытия в течение 90 дней. Исследование, выполненное на 261 пациенте в течение 3 месяцев, показало, что ФК Д/Т без консервантов не уступает по своей гипотензивной активности таковой у аналогичной ФК с консервантом бензалкония хлоридом, притом что побочные эффекты встречались гораздо реже: в 16 и 21 % случаев соответственно [52].

### **ВЛИЯНИЕ ИКА НА ГЛАЗНОЙ КРОВОТОК**

#### **Механизм улучшения глазной гемоперфузии при использовании ИКА**

Блокада карбоангидразы в тканях может увеличивать концентрацию  $\text{CO}_2$  в тканях и/или снижать рН ткани, вызывая расширение сосудов и усиление кровотока [51, 52]. ИКА также улучшают глазной кровоток, задерживая высвобождение внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  [53, 54].

Ацетазоламид, системный ИКА, обычно используется в провокационных пробах для исследования цереброваскулярной вазомоторной реактивности. Действие системных ИКА по расширению сосудов головного мозга хорошо известно и часто используется для проверки сосудорасширяющего резервного потенциала [52, 55]. Ацетазоламид, как известно, увеличивает ретинальный кровоток, повышая оксигенацию тканей глаза [56, 57].

В частности, Reber и соавт. обнаружили: ацетазоламид способен воздействовать на перicyты, что способствует улучшению кровотока в сетчатке [57]. В проспективных

исследованиях было выявлено, что ацетазоламид увеличивает амплитуду пульсации ретинальных сосудов дозозависимым образом, уменьшая при этом индекс резистентности глазной артерии [58], внутренней сонной артерии и центральной артерии сетчатки [59] и повышает показатели ретинального кровотока, измеряемые с помощью лазерной доплеровской велосиметрии [51]. Важно, что препарат улучшает также хориоидальную гемодинамику [60].

Однако некоторые противоречивые данные указывают на то, что ацетазоламид может не оказывать никакого влияния [61, 62] или даже отрицательно воздействовать на гемодинамику глаза [63]. Неоднородность методов оценки влияния ацетазоламида на глазную гемодинамику исключает возможность проведения статистического метаанализа, но подавляющее большинство изученных статей говорит об увеличении показателей глазной гемодинамики на фоне использования системных ИКА.

Ни в одном исследовании не было проведено прямого сравнения влияния системных и местных ИКА на глазной кровотоки, тем не менее результаты многих небольших проспективных клинических испытаний позволяют предполагать, что местное применение ИКА также увеличивает параметры глазной перфузии. Возможность этого воздействия обусловлена достаточной абсорбцией ИКА тканями глаза. Действительно, имеются доказательства того, что указанная абсорбция происходит во всех тканях глаза. Так, концентрация дорзоламида при его закапывании в глаз кролика составляет 24,0 мкг/г в роговице, 27,0 мкг/г в цилиарном теле и радужной оболочке, 7,8 мкг/г в водянистой влаге, 4,26 мкг/г в сетчатке через один час и 4,16 мкг/г в сетчатке через 2 часа [64]. Подобные концентрации обеспечивают высокую насыщенность препаратом всех тканей глаза при местном применении [65]. Однако неизвестно, какая концентрация ИКА необходима для оптимального улучшения глазной гемоперфузии.

#### **Влияние ИКА на ретробульбарный кровоток**

Большинство авторов исследовали действие ИКА и их ФК на ретробульбарный кровоток методом цветового доплеровского картирования [66–69]. Результаты показали, что данные препараты повышают кровоток в центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях, но не влияют на кровоток в глазной артерии.

По данным разных авторов, бринзоламид имеет преимущества перед другими препаратами, в том числе и дорзоламидом, в улучшении перфузии глаза в диастолу, притом что различий между препаратами относительно снижения ВГД, изменения сердечного ритма, среднего или систолического АД не отмечалось. Так, применив метод флоуметрии, Iester показал, что на фоне 19%-го снижения ВГД бринзоламидом отмечалось улучшение ретинального кровотока (от 13,15 до 16,6 %) в верхнем и нижнем перипапиллярном отделе сетчатки [70].

Кроме того, методом спектральной лазерной офтальмоскопии было показано, что ИКА снижают артериовенозный пассаж, тем самым повышая ретинальную микроциркуляцию [71–73].

Таким образом, в настоящее время накоплено очень много данных о том, что ИКА могут улучшать ретробульбарный кровоток и, как следствие, ретинальную микроциркуляцию и кровотоков в зрительном нерве.

#### **Результаты метаанализа о влиянии ИКА на глазной кровотоков**

Наиболее подробный отчет о влиянии ИКА на глазной кровотоков содержится в метаанализе, выполненном Siesky и Harris. Авторы рассмотрели различные методы и аналитические подходы для оценки влияния ИКА на глазное кровообращение [74]. Обобщая все изученные статьи о гемодинамике местных препаратов ИКА (как включенные в статистический метаанализ, так и исключенные из него), авторы отметили 32 из 42 статей (76 %), в которых сообщается о возможном увеличении параметров глазной гемодинамики при местном применении ИКА. В 9 из 42 статей (21 %) указано на отсутствие изменений параметров глазного кровообращения, а в одном исследовании (2 %) говорится о его снижении. В результате этого анализа авторы пришли к заключению, что лечение местными ИКА связано с увеличением скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях. Кроме того, ИКА увеличивают скорость кровообращения в микроциркуляторном русле сетчатки.

Остается спорным вопрос о влиянии тимолола на глазной кровотоков. Так, в одном сравнительном исследовании у больных с глаукомой и офтальмогипертензией, получавших дорзоламид и тимолол, было отмечено одинаковое снижение ВГД и повышение глазного перфузионного давления, однако улучшение микроциркуляции в зрительном нерве и хориоиде было обнаружено только у больных, закапывавших дорзоламид, но не тимолол [75]. По всей вероятности, это связано с тем, что дорзоламид проникает глубоко в ткани глаза, достигая хориоидального русла, что положительно сказывается на кровоснабжении зрительного нерва [76]. Вместе с тем важно отметить, что ФК дорзоламид/тимолол также положительно влияет на глазной кровотоков [77].

Другой стороной проблемы является то, что не всегда возможно отделить снижение ВГД от наблюдаемых гемодинамических эффектов, поскольку некоторые параметры глазного кровообращения увеличиваются во время местного лечения с использованием ИКА. Это может быть связано с местным гипотензивным действием препаратов и повышением глазного перфузионного давления. Но при этом возможно и прямое метаболическое воздействие ИКА на кровеносные сосуды. Наконец, можно предположить и комбинацию двух указанных эффектов. Исключить как причину местное гипотензивное

действие возможно путем сравнения с другим методом лечения, которое приводит к аналогичному эффекту снижения ВГД. Подобные сравнения проводились в пяти исследованиях, и все они показали, что при том же гипотензивном эффекте только ИКА вызвали увеличение параметров глазного кровотока [66–69, 78].

#### **Влияние ФК ИКА/тимолола на глазной кровотоков**

100 % (10/10) исследований ФК Д/Т выявили увеличение параметров глазного кровообращения. Хотя это не совсем удивительно, учитывая, что большинство исследований, в которых изучали дорзоламид (72 %), выявило аналогичный эффект. ФК Д/Т, по-видимому, сохраняет вазоактивный профиль дорзоламида в сочетании с тимололом. Возможно, дополнительное снижение ВГД при такой сочетанной терапии имеет двойное действие, заключающееся в прямом влиянии на кровотоков и повышение перфузионного давления в результате снижения ВГД. Данные Marinez показывают, что дорзоламид в сочетании с тимололом может быть эффективным средством для предотвращения ухудшения результатов при исследовании поля зрения в дополнение к увеличению глазного кровотока и снижению ВГД [79]. Очевидно, необходимы дополнительные исследования и того и другого препарата, прежде чем можно будет сделать окончательный вывод.

Siesky и соавт. обнаружили, что использование ФК Д/Т и ФК латанопроста с тимололом приводит к статистически схожему снижению ВГД, в то время как только дорзоламид/тимолол увеличивает скорость ретробульбарного кровотока [68]. Januleviciene и соавт. также обнаружили статистически сходное снижение ВГД при применении ФК Д/Т и латанопроста, в то время как только ФК Д/Т увеличивала глазное пульсовое давление [39]. Harris и соавт. обнаружили, что дорзоламид и бетаксолол снижают ВГД схожим образом, но дорзоламид увеличивает время ретинального артериовенозного прохождения, измеренное с помощью сканирующей лазерной офтальмоскопии [78]. Сравнение ФК Д/Т и латанопроста 0,005 % не показало статистически значимых различий в эффекте снижения ВГД, в то время как только применение ФК Д/Т повышало скорость ретробульбарного кровотока [79]. Наконец, Курышева Н.И. и соавт. провели сравнительное морфофункциональное исследование ФК бринзоламид/тимолол и латанопроста у больных с псевдоэксфолиативной глаукомой и обнаружили положительное действие указанной ФК на глазной кровотоков, кроме того, она способствовала стабилизации глаукомного процесса [69]. Предполагается, что на фоне лечения ИКА повышается скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях, что может улучшать кровотоков в головке зрительного нерва и, возможно, даже хориоидальное кровообращение [79]. И хотя в настоящее время все еще имеются ограничения в исследовании хориоидального кровотока, применение новых методов исследования, таких как ОКТ-ангиография, показало, что между

ретробульбарным кровотоком, микроциркуляцией в перипапиллярной сетчатке, парафовеа и хориоиде имеет связь [80].

Таким образом, данные литературы показывают, что, несмотря на многообразие изоформ карбоангидразы, существующие медикаментозные средства на основе ее ингибиторов для местного применения

весьма эффективно снижают ВГД как самостоятельно, так и в виде фиксированных комбинаций с 0,5%-ным тимололом. В подавляющем большинстве исследований по воздействию указанных препаратов на глазной кровоток были продемонстрированы положительные результаты, что подчеркивает важную роль ИКА и их фиксированных комбинаций в лечении глаукомы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- Sharif N.A. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res*. 2018;13(7):1145–1150. DOI: 10.4103/1673-5374.235017
- Tomar J.S., Shen J. Characterization of Carbonic Anhydrase In Vivo Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2442. DOI: 10.3390/ijms21072442
- Supuran C.T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(2):168–181. DOI: 10.1038/nrd2467
- Kinsey V.E. Comparative chemistry of aqueous humor in posterior and anterior chambers of rabbit eye, its physiologic significance. *AMA Arch Ophthalmol*. 1953;50(4):401–417. DOI: 10.1001/archophth.1953.00920030409001
- Carta F., Supuran C.T., Scozzafava A. Novel therapies for glaucoma: a patent review 2007–2011. *Expert Opin Ther Pat*. 2012;22(1):79–88. DOI: 10.1517/13543776.2012.649006
- Becker B. The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, diamox. *Am J Ophthalmol*. 1955;39(2 Pt 2):177–184. DOI: 10.1016/0002-9394(55)90022-2
- Maren T.H., Jankowska L., Sanyal G., Edelhofer H.F. The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effect on aqueous humor secretion. *Exp Eye Res*. 1983;36(4):457–479. DOI: 10.1016/0014-4835(83)90041-6
- Silver L.H. Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(3):400–408. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00095-6
- Maus T.L., Larsson L.I., McLaren J.W., Brubaker R.F. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):45–49. DOI: 10.1001/archophth.1997.01100150047008
- Chiaramonte N., Bua S., Ferraroni M., Nocentini A., Bonardi A., Bartolucci G. 2-Benzylpiperazine: a new scaffold for potent human carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis, enzyme inhibition, enantioselectivity, computational and crystallographic studies and *in vivo* activity for a new class of intraocular pressure lowering agents. *Eur J Med Chem*. 2018;151:363–375. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.04.002
- Nocentini A., Gratteri P., Supuran C.T. Phosphorus versus Sulfur: Discovery of Benzenephosphonamides as Versatile Sulfonamide-Mimic Chemotypes Acting as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Chemistry*. 2019;25(5):1188–1192. DOI: 10.1002/chem.201805039
- Ghorai S., Pulya S., Ghosh K. Structure-activity relationship of Human Carbonic Anhydrase-II inhibitors: Detailed Insight for future development as anti-glaucoma agents. *Bioorganic Chemistry*. 2019; 95:103557. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103557
- MacKnight A.D., McLaughlin C.W., Peart D. Formation of the aqueous humor. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(1–2):100–106. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03208.x
- Sall K. The efficacy and safety of brinzolamide 1 % ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S155–S162. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00107-1
- Shin D. Adjunctive therapy with brinzolamide 1 % ophthalmic suspension (Azopt) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension maintained on timolol therapy. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S163–S168. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00106-x
- Michaud J.E., Friren B. Comparison of topical brinzolamide 1 % and dorzolamide 2 % eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5 % in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(2):235–243. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00974-6
- March W.F., Ochsner K.I. The long-term safety and efficacy of brinzolamide 1.0 % (azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(2):136–143. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00343-8
- Wang T.H., Huang J.Y., Hung P.T. Ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide ophthalmic solution in open angle glaucoma patients. *J Formos Med Assoc*. 2004;103(5):369–373. DOI: 10.29828/JFMA.200405.0008
- Liu Y., Zhao J., Zhong X., Wei Q., Huang Y. Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or  $\beta$ -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019;10:679. DOI: 10.3389/fphar.2019.00679
- Konstas A.G.P., Quaranta L., Bozkurt B., Katsanos A., Garcia-Fejoo J., Rossetti L. 24-h Efficacy of glaucoma treatment options. *Adv. Ther*. 2016;33(4):481–517. DOI: 10.1007/s12325-016-0302-0
- Hollo G., Chiselita D., Petkova N., Cvenkel B., Liehneova I., Izgi B. The efficacy and safety of timolol maleate versus brinzolamide each given twice daily added to travoprost in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol*. 2006;16(6):816–823. DOI: 10.5301/EJO.2008.2070
- Lusthaus J.A., Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating glaucoma and ocular hypertension: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):1071–1078. DOI: 10.1080/14740338.2017.1346083
- DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S119–S129. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00108-3
- Shoji N. Brinzolamide: efficacy, safety and its role in the management of glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2007;2:695–704.
- Strahlman E., Tipping R., Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(8):1009–1016. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100080061030
- Hoynig P.F., van Beek L.M. Pharmacological therapy for glaucoma: A review. *Drugs*. 2000;59(3):411–434. DOI: 10.2165/0003495-200059030-00003
- Arici M.K., Topalkara A. Additive effect of latanoprost and dorzolamide in patients with elevated intraocular pressure. *Int Ophthalmol*. 1998;22:37–42. DOI: 10.1023/a:1006176713983
- Ott E., Mills M., Arango S. A randomized trial assessing dorzolamide in patients with glaucoma who are younger than 67 years. *Arch. Ophthalmol*. 2005; 123(9):1177–1186. DOI: 10.1001/archophth.123.9.1177
- Miglior S., Zeyen Th., Pfeiffer N. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005;112(3):366–375. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.030
- Henderer J.D., Wilson R.P., Moser M.R. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J Glaucoma*. 2005;14(4):267–270. DOI: 10.1016/j.jajo.2005.10.033
- Boyle J.E., Ghosh K., Gieser D.K. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1945–1951. DOI: 10.1016/s0161-6420(98)91046-6
- Francis B.A., Du L.T., Berke S. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2 % dorzolamide (Trusopt) and 0.5 % timolol — a randomized controlled trial and replacement study. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(4):375–380. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2004.00574.x
- Clineschmidt C.M., Williams R.D., Snyder E. A randomized trial in patients inadequately controlled on timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1952–1959. DOI: 10.1016/s0161-6420(98)91047-8
- Solish A., DeLuca P., Cassel D. Dorzolamide/timolol fixed combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2004;13(2):149–157. DOI: 10.1097/00061198-200404000-00012
- Honrubia F.M., Larsson L.I., Spiegel D. A comparison of the effects of intraocular pressure of latanoprost 0.005 % and the fixed combination of dorzolamide 2 % and timolol 0.5 % in patients with open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:635–641.
- Fechtner R.D., Airaksinen P.J., Getson A.J. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2 % / timolol 0.5 % combination (COSOPT) versus latanoprost 0.005 % (XALATAN) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(1):42–48. DOI: 10.1046/j.1600-0420.2004.0205.x
- Martinez A., Sanchez M. Intraocular pressure lowering effect of dorzolamide/timolol fixed combination in patients with glaucoma who were unresponsive to prostaglandin analogs/prostamides. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):595–599.
- Janulieniene I., Harris A., Kagemann L. A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):730–737. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00358.x
- Konstas A.G.P., Papapanos P., Tersis I. Twenty-four hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005 % versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1357–1360.
- Day D.G., Sharpe E.D., Beischel C.J. Safety and efficacy of bimatoprost 0.03 % versus timolol maleate 0.5 % / dorzolamide 2 % fixed combination. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(3):336–342. DOI: 10.1177/112067210501500304
- Caca I., Simsek H., Unlu K. A comparison of latanoprost monotherapy with a combination therapy of timolol/dorzolamide in patients with primary open-angle glaucoma. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2006;38(2):111–115. DOI: 10.1385/AO.38:2:111

43. Coleman A., Lerner F., Bernstein P. A 3-month randomized controlled trial of bimatoprost (LUMIGAN) versus combined timolol and dorzolamide (Cosopt) in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2003;110(12):2362-2368. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00662-6
44. Zabriskie N., Netland P. Comparison of brimonidine/latanoprost and timolol/dorzolamide: two randomized, double-masked, parallel clinical trials. *Adv Ther*. 2003;20(2):92-100.
45. Konstas A.G., Kozobolis V.P., Lalos N. Daytime diurnal curve comparison between the fixed combinations of latanoprost 0.005 % / timolol maleate 0.5 % and dorzolamide 2 % / timolol maleate 0.5 %. *Eye*. 2004;18(12):1264-1269. DOI: 10.1038/sj.eye.6701446
46. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2004;111(2):276-282. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.05.019
47. Barnebey H., Kwok S.Y. Patients' acceptance of a switch from dorzolamide to brinzolamide for the treatment of glaucoma in a clinical practice setting. *Clin Ther*. 2000;22(10):1204-1212. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)83063-5
48. Silver L.H., Brinzolamide Comfort Study Group. Ocular comfort of brinzolamide 1.0 % ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0 % ophthalmic solution. Results from two multicenter comfort studies. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S141-S145. DOI: 10.1016/S0039-6257(99)00111-3
49. Aguayo Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C., Birt C.M. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(11):1279-1289. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481
50. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *European Journal of Ophthalmology*. 2007;17(3):341-349.
51. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clinical Ophthalmology*. 2018;12:707-717. DOI: 10.2147/OPTH.S150816
52. Shedden A., Adamsons I., Getson A. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPTM) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;48:1757-1764. DOI: 10.1007/s00417-010-1397-7
53. Chandra S., Muir E.R., Deo K., Kiel J.W., Duong T.Q. Effects of dorzolamide on retinal and choroidal blood flow in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016;57:826-831. DOI: 10.1167/iov.15-18291
54. Dong Y.R., Huang S.W., Cui J.Z., Yoshitomi T. Effects of brinzolamide on rabbit ocular blood flow in vivo and ex vivo. *Int. J. Ophthalmol*. 2018;11(5):719-725. DOI: 10.18240/ijo.2018.05.03
55. Laux B.E., Raichle M.E. The effect of acetazolamide on cerebral blood flow and oxygen utilization in the rhesus monkey. *J Clin Invest*. 1978;62:585-592. DOI: 10.1172/JCI109164
56. Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Munoz J.L. Effect of acetazolamide on the optic disc oxygenation in miniature pigs. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004;221(5):367-370. DOI: 10.1055/S-2004-812816
57. Reber F., Gersch U., Funk R.W. Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter, decrease of extracellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;41(2):140-148. DOI: 10.1007/s00417-002-0560-1
58. Dallinger S., Bobr B., Findl O. Effects of acetazolamide on choroidal blood flow. *Stroke*. 1998;29:997-1001. DOI: 10.1161/01.STR.29.5.997
59. Harris A., Tippke S., Sievers C. Acetazolamide and CO<sub>2</sub>: acute effects on cerebral and retinal hemodynamics. *J Glaucoma*. 1996;5(1):39-45. DOI: 10.1097/00061198-199602000-00007
60. Wilson T.M., Strang R., MacKenzie E.T. The response of the choroidal and cerebral circulations to changing arterial PCO<sub>2</sub> and acetazolamide in the baboon. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16:576-580.
61. Bill A. Effects of acetazolamide and carotid occlusion on the ocular blood flow in unanesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol*. 1974;13:954-958.
62. Grunwald J.E., Zinn H. The acute effect of oral acetazolamide on macular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(3):504-507.
63. Kerty E., Hørvén I., Dahl A. Ocular and cerebral blood flow measurements in healthy subjects. A comparison of blood flow velocity and dynamic tonometry measurements before and after acetazolamide. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(4):401-408. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb02786.x
64. Sugrue M.F., Harris A., Adamsons I. Dorzolamide hydrochloride: a topically active, carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of glaucoma. *Drugs Today*. 1997;33:283-298.
65. Schmitz K., Banditt P., Motschmann M. Population pharmacokinetics of 2 % topical dorzolamide in the aqueous humor of humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1621-1624.
66. Butt Z., McKillop G., O'Brien C. Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye*. 1995;9:29-33. DOI: 10.1038/eye.1995.4
67. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(1):67-73. DOI: 10.1185/030079906X80215
68. Siesky B., Harris A., Sines D. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22:353-361. DOI: 10.1089/JOP.2006.22.353
69. Курьшева Н.И., Апостолова А.С., Киселева Т.Н. Бринзоламид/тимолол и латанопрост в лечении псевдоэкзофиальной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;3:52-63. [Kuryshva N.I., Apostolova A.S., Kiseleva T.N. Brinzolamide/timolol and latanoprost in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *National Journal of Glaucoma = Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2014;3:52-63 (In Russ.)].
70. Iester M., Altieri M., Michelson G. Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. *Ophthalmologica*. 2003;218(6):390-396. DOI: 10.1159/000080942
71. Arend O., Harris A., Wolter P. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:474-479. DOI: 10.1034/J.1600-0420.2003.00122.X
72. Harris A., Arend O., Kagemann L. Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(3):189-197. DOI: 10.1089/jop.1999.15.189
73. Bergstrand I.C., Heijl A., Harris A. Dorzolamide and ocular blood flow in previously untreated glaucoma patients: a controlled double-masked study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(2):176-182.
74. Siesky B., Harris A., Edward Brizendine E. Literature Review and Meta-Analysis of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors and Ocular Blood Flow. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(1):33-46. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.06.002
75. Fuchsjaeger-Mayr G., Wally B., Rainer G. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1293-1297. DOI: 10.1136/bjo.2005.067637
76. Sugrue M.F., Mallogra P., Schwam H. A comparison of two topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitors in experimental animals. *Curr Eye Res*. 1990;9(6):607-615. DOI: 10.3109/02713689008999600
77. Rolle T., Tofani F., Brogliatti B., Grignolo F.M. The effects of dorzolamide 2 % and dorzolamide/timolol fixed combination on retinal and optic nerve head blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Eye*. 2008;22(9):1172-1179. DOI: 10.1038/sj.eye.6703071
78. Harris A., Arend O., Chung H.S. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2000;107(3):430-434. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00093-7
79. Martinez A., Sanchez M. Effects of dorzolamide 2 % added to timolol maleate 0.5 % on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: A single-center 4-year, open-label study. *Clin Ther*. 2008;30(6):1120-1134.
80. Kuryshva N., Maslova E.V., Zolnikova I.V., Fomin A.V. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0201599. DOI: 10.1371/journal.pone.0201599

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, клиническая больница № 86  
Курьшева Наталия Ивановна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, руководитель консультативно-диагностического отдела  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHOR

The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan  
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Clinical Hospital No. 86  
Kuryshva Natalia I.  
MD, Professor, Head of the Ophthalmology Department, Head of the Consultative and Diagnostic Department  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

# Молекулярные механизмы формирования друз в сетчатке глаза при возрастной макулярной дегенерации. Обзор



Э.Ф. Баринов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»  
пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):550–555

Возрастная дегенерация макулы является основной причиной потери зрения у лиц пожилого возраста. Значимым фактором риска заболевания считается дисфункция ретинального пигментного эпителия, которая сопровождается накоплением липидов в мембране Бруха в виде друз или линейных депозитов. Как следствие, нарушается транспорт веществ и кислорода из крови к клеткам сетчатки глаза, а также выведение токсичных катаболитов в хориокапилляры сосудистой оболочки. Отсутствие системного анализа патогенетических механизмов формирования друз при возрастной макулярной дегенерации сдерживает возможность разработки методов лечения и профилактики развития ранней стадии возрастной дегенерации макулы. В работе приведены данные о факторах риска и патогенезе возрастной дегенерации макулы, обращается внимание на значимость окислительного стресса в пигментном эпителии макулы и факторы, инициирующие развитие воспаления в сетчатке глаза. В контексте различий липидного состава и топографического расположения колбочковых и палочковых фоторецепторных клеток обсуждается локализация друз, базальных ламинарных и линейных отложений в мембране Бруха. Представлены возможные механизмы биогенеза друз, связанные с функционированием переносчиков холестерина и аутофагией липидов в клетках ретинального пигментного эпителия. Анализ литературы позволил выделить несколько перспективных направлений в разработке таргетной терапии нарушений липидного обмена в сетчатке глаза, к которым можно отнести реактивацию переносчиков липидов в клетках ретинального пигментного эпителия, лиганд-рецепторные механизмы, обеспечивающие снижение pH в лизосомах и поддержание функциональной активности макрофагов.

**Ключевые слова:** возрастная дегенерация макулы, дисфункция ретинального пигментного эпителия, биогенез друз

**Для цитирования:** Баринов Э.Ф. Молекулярные механизмы формирования друз в сетчатке глаза при возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2020;17(3S):550–555. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-550-555>

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Molecular Mechanisms of Druze Formation in the Retina in Age-Related Macular Degeneration

E.F. Barinov

M. Gor'ky Donetsk State Medical University  
Il'icha ave., 16, Donetsk, 83003, Ukraine

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):550-555**

Age-related macular degeneration is the main cause of vision loss in aged people. A significant risk factor of disease is considered dysfunction of retinal pigment epithelium, which is accompanied by accumulation of lipids in Bruch membrane as drusen or linear deposits. As a result, there are disturbance of substances and oxygen transport from blood to retina cells of eye as well as elimination of toxic catabolites to choroid capillaries. The lack of a systematic analysis of pathogenetic mechanisms of drusen's formation in age-related macular degeneration controls possibility of developing methods for treating and preventing development of early stage of age-related macular degeneration. There are the data of risk factors and pathogenesis of age-related macular degeneration in the article. It pays attention to the significance of oxidative stress in pigment epithelium of macula and triggering factors of inflammation development in eye retina. In context of differences in lipid composition and topographic location of cones and rods photoreceptor cells the localization of drusen, basal laminar and linear deposits in Bruch membrane is discussed. The possible mechanisms of drusen biogenesis associated with functioning of cholesterol carriers and lipid autophagy in retinal pigment epithelial cells as well as the role of macrophages in transport of local cholesterol depot to systemic circulation are presented. Analysis of literature allowed to identify several promising areas of development of targeted therapy for lipid metabolism disorders in retina. They include the reactivation of lipid carriers in RPE cells, ligand-receptor mechanisms that provide a reduction pH in lysosomes and maintaining functional activity of macrophages.

**Keywords:** age-related macular degeneration, dysfunction of retinal pigment epithelium, drusen biogenesis

**For citation:** Barinov E.F. Molecular Mechanisms of Druze Formation in the Retina in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):550-555. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-550-555>

**Financial Disclosure:** The author has no financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной потери зрения у лиц пожилого возраста [1, 2]. Частота возникновения заболевания составляет примерно 3 % в год у пациентов старше 65 лет [3]. Эффективных методов лечения и профилактики ранней стадии ВМД не удалось разработать из-за недостаточного понимания процессов биогенеза друз в сетчатке глаза [4].

## ФАКТОРЫ РИСКА ВМД

Значимым фактором риска заболевания считается возраст [5]. Что касается влияния пола на развитие ВМД, то однозначного мнения об этом нет. Последние публикации, касающиеся этого вопроса [6], свидетельствуют, что у женщин с низким уровнем половых гормонов чаще обнаруживаются мягкие друзы в макуле по сравнению с мужчинами. Более того, многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что дефицит половых гормонов является независимым фактором риска развития мягких друз у женщин ( $p < 0,001$ ; отношение шансов [ОШ] = 3,494). Длительность менопаузы была признана фактором риска возникновения больших мягких друз ( $p < 0,001$ ; ОШ = 1,220). Возраст пациента ( $p < 0,001$ ; OR = 1,092) связан с общей площадью друз как у женщин, так и у мужчин.

Генетические и эпидемиологические исследования продемонстрировали, что гены, экспрессирующие синтез липидов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), вовлечены в патогенез ВМД [7]. Хотя важность полиморфизма генов для патогенеза ВМД хорошо известна, их влияние на морфологические и функциональные

фенотипы в значительной степени остается невыясненным. У лиц, являющихся носителями аллелей риска в генах CFH и ARMS, найдено, что имеет место меньшая толщина сетчатки вследствие значительного снижения толщины слоя фоторецепторов [8]. Эти данные указывают на то, что пациенты с генетическими аллелями риска имеют фенотипические различия, касающиеся морфологии сетчатки. Установлена связь между изменением экспрессии генов, контролирующих метаболизм и транспорт липидов (печеночной липазы, холестеринной эфир-трансферазы, аполипопротеина E, ABC-связывающих кассетных транспортеров A1), и повышенным риском развития ВМД [9]. Одно из объяснений такой связи состоит в том, что гаплотип-ε4 аполипопротеина E (ApoE) является лигандом для рецептора ЛПНП, функция которого — поддержание целостности и восстановление мембран нейрональных клеток [10]. Считается, что метаболические процессы, связанные с генотипом CYP2C8, играют важную роль в развитии ВМД. Однако недавнее исследование не выявило статистически значимых различий в распределении генотипов CYP2C8 rs10509681 и CYP2C8 rs11572080 у пациентов с ранней стадией ВМД [11]. В то же время оказалось, что генотип ApoE 4/2 наблюдался реже у пожилых пациентов (65 лет и более) с экссудативной формой ВМД по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста. Это наводит на мысль о защитном эффекте генотипа ApoE 4/2, препятствующем прогрессированию ВМД.

Логично было оценить роль липидов крови в развитии ВМД. До настоящего времени данные, подтверждающие

E.F. Barinov

Contact information: Barinov Eduard F. [barinov.ef@gmail.com](mailto:barinov.ef@gmail.com)

связь липидов в системной циркуляции с риском ВМД, представляются неоднозначными. Ряд исследований показал отсутствие или даже наличие обратной связи между уровнем холестерина ЛПВП и общего холестерина с развитием ВМД [12]. К противоположным выводам пришли исследователи, которые обнаружили, что повышенный уровень холестерина ЛПВП в плазме крови связан с заболеваемостью ВМД и развитием географической атрофии РПЭ [13]. Последние исследования в этой области подтверждают, что уровень ЛПВП в плазме крови связан с повышенным риском развития заболевания; ОШ при этом составило 1,21 на 1 ммоль/л прироста данного липопротеина (95 % ДИ 1,14–1,29) [7]. Содержание триглицеридов в крови связано со снижением риска данного заболевания — ОШ 0,94 на 1 ммоль/л прироста липидов (95 % ДИ 0,91–0,97). Оба вещества связаны с размером друз: более высокий уровень ЛПВП повышал шансы образования крупных друз, в то время как высокий уровень триглицеридов уменьшал их вероятность. Холестерин ЛПНП достигал статистической значимости только у пациентов с ранней стадией ВМД ( $p = 0,045$ ). Вопрос о том, оказывают ли системные липиды непосредственное влияние на ВМД или влияют на липидный обмен в сетчатке, остается не решенным.

### ПАТОГЕНЕЗ ВМД

Традиционно ВМД представляют как мультифакториальное хроническое заболевание (проявляющееся нарушением метаболизма липидов, структуры и функции пигментного эпителия, развитием воспаления в сетчатке и неоваскулогенезом) [14]. Ключевым механизмом патогенеза сухой формы ВМД считается накопление липопротеинов и появление друз в мембране Бруха [15]. Этот процесс сопровождается биохимическими и морфологическими признаками дегенерации РПЭ и фоторецепторных клеток, поскольку липопротеины создают гидрофобный барьер, снижающий диффузию веществ из сосудистой оболочки к нижележащим клеткам сетчатки глаза. Процесс дегенерации клеток сетчатки усугубляется интенсивным образованием активных форм кислорода (АФК) [16]. Генерация АФК возможна вследствие как фотоокислительного стресса, так и функционирования митохондрий, обеспечивающих высокие энергетические потребности нервных клеток и глии макулы [17]. При окислении полиненасыщенных жирных кислот образуются липотоксичные продукты распада, которые выявлены в различных слоях сетчатки при ВМД [18]. Окислительный стресс в РПЭ макулы рассматривается как важный патогенетический фактор ВМД [4]. Окисленные липиды могут либо непосредственно способствовать повреждению тканей, либо взаимодействовать с амином на белках с образованием специфических для окисления эпитопов, которые индуцируют иммунный ответ. При недостаточной нейтрализации этих эпитопов воспалительная реакция может спровоцировать альтерацию структур сетчатки. Окисленные липиды,

в частности ЛПНП, могут выступать в качестве триггерного механизма провоспалительных событий, вызванных активацией комплемента при ВМД [19]. Уровень окисленных липидов предлагают использовать в качестве потенциального биомаркера развития ВМД. К таковым можно отнести карбоксиэтилпиррол, представляющий собой модификацию окислительного белка, генерируемого из ДНК-содержащих фосфолипидов фоторецепторов [20]. Генетический полиморфизм фактора комплемента Н (CFH) и возрастной восприимчивости к макулопатии 2 (ARMS2) увеличивают риск возникновения ВМД.

Образующиеся в сетчатке антиоксиданты призваны нейтрализовать активные формы кислорода, что сопровождается снижением накопления липофусцина в клетках сетчатки. При ВМД данный компенсаторный механизм функционирует неэффективно, что обосновывает необходимость назначения пациентам антиоксидантных препаратов. Оправданность такого подхода была продемонстрирована в исследовании AREDS 2 (Age-Related Eye Disease Study 2) [21]. Профилактическое использование высоких доз антиоксидантов позволило снизить риск прогрессирования ВМД на 27 % в течение 10 лет наблюдения.

### ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДРУЗ

РПЭ прикрепляется к мембране Бруха, специализированной пенталаминарной внеклеточной матрице, состоящей из базальной мембраны РПЭ, внутреннего коллагенового слоя, эластичного слоя, внешнего коллагенового слоя и базальной мембраны хориоидных капилляров. РПЭ выполняет несколько важных функций, включая непрерывный фагоцитоз наружных сегментов палочковых фоторецепторов, поглощение фотонов света, метаболизм витамина А, формирование барьера, контролирующего транспорт веществ к фоторецепторным клеткам [22]. Важными представляются два факта: (а) не только фоторецепторы, но и клетки Мюллера имеют с РПЭ активный двунаправленный транспорт холестерина и полиненасыщенных жирных кислот [23]; (б) в физиологических условиях клетки РПЭ обеспечивают доставку ксантофилловых пигментов в клетки Мюллера макулы, которые являются основным резервуаром этих протекторных пигментов.

Базальные ламинарные отложения (BlamD в англоязычной литературе) накапливаются между клеткой РПЭ и ее базальной пластинкой, в то время как базальные линейные отложения (BlinD) представляют собой гетерогенные отложения во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха. Считается, что BlamD накапливаются при старении организма и не связаны с ВМД, поскольку включают в себя молекулы коллагена IV типа, ламинина и гепарансульфат-протеогликанов [24]. При возрастных изменениях эластичного слоя мембраны Бруха липопротеины накапливаются на его внутренней поверхности со стороны РПЭ. В начале развития возрастной дегенерации ламинарные отложения являются тонкими и непрерывными и сопровождаются пигментными

нарушениями РПЭ. При прогрессировании заболевания BlamD конденсируются, содержат фрагменты разрушенных тканей и липиды. При ВМД в мембране Бруха могут формироваться BlinD и крупные друзы, которые рассматриваются как различные морфологические формы одного и того же патологического процесса [25].

Существующая теория, объясняющая локализацию друз, базируется на различиях липидного состава и топографическом расположении колбочковых и палочковых фоторецепторных клеток [26]. В частности, установлено, что верхние диски наружных сегментов палочковых фоторецепторов содержат меньше холестерина, чем колбочковые клетки. При ВМД в макуле (где формируются BlinD), помимо эндогенного синтеза холестерина с помощью РПЭ и доставки липопротеинов из плазмы, фагоцитоз апоптозных колбочек обеспечивает дополнительный источник холестерина, который метаболизируется в клетках пигментного эпителия. При дисфункции РПЭ образующийся холестерин очень низкой плотности секретируется в мембрану Бруха. Присоединение воспалительной реакции способствует формированию BlamD, BlinD и друз. В областях, богатых палочками, таких как зона вокруг макулы, а также зона центральной ямки, формируются субретинальные отложения друзеноидов (subretinal drusenoid deposits — SDD). Описанные выше мягкие друзы и BLinD идентичны друзеноидам [27]. Доказательством этого является наличие в составе друзеноидов больших аполипопротеин В, Е-содержащих липопротеинов, конститутивно секретируемых РПЭ. Причем в липопротеиновых жирных кислотах преобладает линолеат (наличие которого связано с диетой), а не докозагексаеноат (связанный с метаболизмом фоторецепторов). При дисфункции РПЭ нарушение липид-транспортной системы может привести к накоплению ЛПВП как зоны образования SDD в субретинальном пространстве. В дополнение к апоЕ и неэтерифицированному холестерину SDD содержат молекулы CD59 и витронектина, что свидетельствует об активации комплемента и его участии в формировании друзеноидов [28]. Возможно, компоненты SDD сами по себе цитотоксичны или вызывают воспалительный ответ, который активирует комплемент.

Размеры друз являются индикатором прогрессирования сухой ВМД: ранняя стадия характеризуется друзами до 63 микрон без пигментных аномалий, средняя — друзами от 63 до 124 микрон и наличием незначительных изменений РПЭ, поздняя стадия — друзами 125 микрон и более с наличием географической атрофии пигментного эпителия [29]. Прогрессирующее накопление липидов вызывает апоптоз клеток РПЭ [30].

### БИОГЕНЕЗ ДРУЗ

Клетки РПЭ отвечают за выведение и поглощение холестерина, возникающего из богатых липидами разрушенных наружных сегментов фоторецепторов [31]. В физиологических условиях холестерин транспортируется клетками РПЭ в пространство под сосудистой оболочкой с последующим

удалением через хориокапилляры [32]. При дисфункции РПЭ липиды могут накапливаться в мембране Бруха в виде друз или линейных депозитов. Как уже отмечалось, данный липидный барьер препятствует прохождению необходимых веществ и кислорода из крови, а также удалению токсичных метаболитов в хориокапилляры.

Исследование возможных механизмов формирования друз позволило выделить несколько перспективных направлений в разработке таргетной терапии ранней стадии ВМД. Во-первых, это поддержание функционирования белков — переносчиков холестерина в клетках РПЭ. Важную роль в удалении холестерина клетками РПЭ играет белок — переносчик TSPO (*translocator protein*), потеря которого приводит к увеличению внутриклеточного накопления липидов и формированию активных форм кислорода, связанному с окислительным стрессом [33]. Генетическое удаление TSPO в клетках РПЭ сопровождалось повышением метаболизма жирных кислот и глицерофосфолипидов. Как следствие, изменялась текучесть и стабильность клеточной мембраны, что модулировало функционирование ионных каналов и хемосенситивность рецепторов.

Во-вторых, это управление аутофагией клеток РПЭ. Причины накопления липидов в РПЭ не получили должного отражения в литературе; обсуждение сводится к оценке аутофагии как таковой. Подтверждением этого могут быть исследования, которые установили, что острый окислительный стресс в сетчатке глаза сопровождается увеличением аутофагии в клетках РПЭ, тогда как при хроническом стрессе этот процесс снижается [34]. С возрастом в глазах человека увеличивается число аутофагосом и повышается экспрессия белков аутофагии, при ВМД эти процессы значительно снижаются. В настоящее время обсуждается вопрос — играет ли аутофагия критическую роль в защите клеток РПЭ от окислительного стресса? Экспериментальные исследования S.K. Mitter и соавт. [34] показали, что стимуляция аутофагии РПЭ уменьшала продукцию АФК, индуцированную окислительным стрессом, тогда как ингибирование фагоцитоза вызывало противоположный эффект. В последнем случае имело место снижение функции митохондрий, жизнеспособности клеток и увеличение в них содержания липофусцина. Считается, что нарушение аутофагии усугубляет окислительный стресс и способствует прогрессированию ВМД [35].

Что касается механизмов нарушения внутриклеточной деградации липидов при ВМД, то таковые остаются не выясненными. Известно, что окислительный стресс ингибирует фагоцитоз клеток РПЭ вследствие активации цАМФ-стимулированной протеинкиназы (АМРК) [36]. Аналогичный эффект воспроизводился при прямой стимуляции фермента (посредством 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибозида, АICAR). Эксперименты на модифицированных мышцах показали, что фагоцитоз клеток РПЭ контролируется  $\alpha_2$ -адренорецепторами, активация которых при окислительном стрессе

сопровождается ингибированием фагоцитоза. Ранее было обнаружено, что фагоцитоз РПЭ подавляется аденозинтрифосфатом (АТФ); эффект устраняется ингибитором экто-5'-нуклеотидазы ( $\beta$ -метилена АДФ) [37]. Можно было предположить, что ограничение аутофагии опосредовано пуриновыми рецепторами клеток РПЭ. Экспрессия экто-5'-нуклеотидазы на апикальной мембране клеток РПЭ была подтверждена, причем активность фермента снижается при стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецептора [38]. Было отмечено, что усиление фагоцитоза внешних сегментов палочковых фоторецепторов происходит при снижении уровня аденозина в субретинальном пространстве. Стимуляция пуринового рецептора P2X7 вызывает повышение pH в лизосомах культивируемых клеток РПЭ человека, следствием является снижение функции данных органелл [39]. Механизм связан с увеличением концентрации уровня  $Ca^{2+}$  в цитоплазме и уменьшением доступа субстратов к активному участку катепсина D. В дальнейшем была обнаружена секреция АТФ клетками РПЭ, что позволяет рассматривать аутокринную стимуляцию P2X7-рецепторов как важный адаптационный механизм, способный ограничить метаболизм липидов в лизосомах [40]. Феномен участия аденозиновых A2A-рецепторов в контроле лизосомальной деградации веществ был раскрыт [41]. Оказалось, что блокада этого типа аденозиновых рецепторов в микроглии сетчатки способствует увеличению клиренса апоптотических фоторецепторов. В связи с этим можно предположить: (а) клетки РПЭ способны поддерживать баланс между внеклеточным пулом АТФ и аденозина, тем самым модулировать лизосомальный pH и скорость накопления липофусцина; (б) чрезмерная стимуляция клеток РПЭ может препятствовать удалению окисленных липидов.

Относительно модуляции функциональной активности макрофагов. В сущности, ВМД и атеросклероз проявляют общие фенотипические признаки, отражающие взаимодействие системного иммунитета организма и местного метаболизма липидов в тканях сетчатки глаза. Так, при ВМД вблизи друз накапливаются макрофаги, которые призваны обеспечить транспорт холестерина в системную циркуляцию [42]. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что выключение у макрофагов ABC-транспортёров холестерина [A1-(ABCA1) и -G1(ABCG1)] приводит к отложениям над фоторецепторами сетчатки внеклеточного холестерина, напоминающим друзеноиды [43]. Субретинальные отложения прогрессировали с возрастом животных и характеризовались

накоплением метаболитов холестерина, включая оксистеринны и сложные эфиры холестерина. Данные метаболиты обладают липотоксичностью, которая проявляется дисфункцией фоторецепторов и нейродегенерацией сетчатки. При старении организма и развитии хориоидной неоваскуляризации, связанной с ВМД, упомянутые выше переносчики холестерина ABCA1 и ABCG1 подавляются [44], что сопровождается его накоплением в макрофагах. В этом случае последние переключаются с провоспалительного M1 на проангиогенный фенотип M2, что может способствовать переходу от сухой к влажной форме ВМД. Сочетание накопления липопротеинов apoB100 в мембране Бруха с нарушением обратного транспорта холестерина в кровь вследствие снижения количества переносчиков холестерина в макрофагах приводит к увеличению размеров и накоплению друз. Логично, что нарушение транспорта холестерина связывают с прогрессированием заболевания [45]. Таким образом, нарушение транспорта холестерина в макрофагах запускает несколько ключевых механизмов патогенеза ранней ВМД, тем самым доказываются важность системной воспалительной реакции и старения организма в манифестации болезни. Можно предположить, что полиморфизмы в генах, контролирующих транспорт холестерина и обеспечивающих поддержание метаболизма в тканях глаза, могут быть связаны со значительно более высоким риском развития ВМД.

Приведенные данные свидетельствуют, что значимым фактором риска ВМД является нарушение функции РПЭ, который в физиологических условиях отвечает за выведение и поглощение холестерина в сетчатке глаза. При дисфункции РПЭ липиды накапливаются в мембране Бруха в виде друз или линейных депозитов, что препятствует транспорту веществ и кислорода из крови к клеткам сетчатки глаза, а также удалению токсичных катаболитов в хориокапилляры сосудистой оболочки. Нарушение аутофагии липопротеинов клетками РПЭ можно рассматривать как ведущий патогенетический механизм биогенеза друз. Анализ литературы позволил выделить несколько перспективных направлений в разработке таргетной терапии нарушений липидного обмена в сетчатке глаза при ранней стадии ВМД. К таковым относятся: реактивация переносчиков липидов в клетках РПЭ; лиганд-рецепторные механизмы, обеспечивающие снижение pH в лизосомах; поддержание функциональной активности макрофагов, которые накапливаются вблизи друз и призваны обеспечить транспорт холестерина в системную циркуляцию.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brandl C., Brücklmayer C., Günther F., Zimmermann M.E., Küchenhoff H., Helbig H., Weber B.H.F., Heid I.M., Stark K.J. Retinal Layer Thicknesses in Early Age-Related Macular Degeneration: Results From the German AugUR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(5):1581-1594. DOI: 10.1167/iovs.18-25332
- Brown E.E., Ball J.D., Chen Z., Khurshid G.S., Prosperi M., Ash J.D. The Common Antidiabetic Drug Metformin Reduces Odds of Developing Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(5):1470-1477. DOI: 10.1167/iovs.18-26422
- Jonasson F., Fisher D.E., Eiriksdottir G., Sigurdsson S., Klein R., Launer L.J., Harris T., Gudnason V., Cotch M.F. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology.* 2014;121:1766-1772. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.013
- Handa J.T., Cano M., Wang L., Datta S., Liu T. Lipids, oxidized lipids, oxidation-specific epitopes, and Age-related Macular Degeneration. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(4):430-440. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.07.013
- Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Kolosova N.G. Changes in retinal glial cells with age and during development of age-related macular degeneration. *Biochemistry (Mosc).* 2018;83(9):1009-1017. DOI: 10.1134/S000629791809002X
- Kwon H.J., Lee S.M., Pak K.Y., Park S.W., Lee J.E., Byon I.S. Gender differences in the relationship between sex hormone deficiency and soft drusen. *Curr Eye Res.* 2017;42(11):1527-1536. DOI: 10.1080/02713683.2017.1337155
- Colijn J.M., den Hollander A.I., Demirkan A., Cougnard-Grégoire A., Verzijden T., Kersten E., Meester-Smoor M.A., Merle B.M.J., Papageorgiou G., Ahmad S., Mulder M.T., Costa M.A., Benlian P., Bertelsen G., Bron A.M., Claes B.,

- Creuzot-Garcher C., Erke M.G., Fauser S., Foster P.J., Hammond C.J., Hense H.W., Hoyng C.B., Khawaja A.P., Korobelnik J.F., Piermarocchi S., Segato T., Silva R., Souied E.H., Williams K.M., van Duijn C.M., Delcourt C., Klaver C.C.W. Increased high-density lipoprotein levels associated with age-related macular degeneration: evidence from the eye-risk and european eye epidemiology consortia. *Ophthalmology*. 2019;126(3):393-406. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.09.045
8. Overhaus M., Meyer Zu., Westrup V., Dietzel M., Hense H.W., Pauleikhoff D. Genetic polymorphisms and the phenotypic characterization of individuals with early Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2017;238(1-2):6-16. DOI: 10.1159/000468949
  9. Neale B.M., Fagerberg J., Reynolds R., Sobrin L., Parker M., Raychaudhuri S., Tan P.L., Oh E.C., Merriam J.E., Souied E. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107:7395-7400. DOI: 10.1073/pnas.0912019107
  10. Liutkeviciene R., Vilkeviciute A., Smalinskiene A., Tamosiunas A., Petkeviciene J., Zaliuniene D., Lesauskaite V. The role of apolipoprotein E (rs7412 and rs429358) in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(4):457-462. DOI: 10.1080/13816810.2018.1479429
  11. Liutkeviciene R., Sungailiene R., Vilkeviciute A., Krauciuniene L., Vaitkienė P., Chaleckis R., Deltuva V.P. Associations between CYP2C8 rs10509681 and rs11572080 gene polymorphisms and age-related macular degeneration. *Acta Med Litu*. 2017;24(2):75-82. DOI: 10.6001/actamedica.v24i2.3487
  12. Klein R., Lee K.E., Tsai M.Y., Cruickshanks K.J., Gangnon R.E., Klein B.E.K. Oxidized Low-density Lipoprotein and the Incidence of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126(5):752-758. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.026
  13. Jonasson F., Fisher D.E., Eiriksdottir G., Sigurdsson S., Klein R., Launer L.J., Harris T., Gudnason V., Cotch M.F. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology*. 2014;121:1766-1772. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.013
  14. Yanagi Y., Foo V.H.X., Yoshida A. Asian age-related macular degeneration: from basic science research perspective. *Eye (Lond)*. 2019; 33(1):34-49. DOI: 10.1038/s41433-018-0225-x
  15. Algere P.V., Kvranta A., Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for visual deterioration. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(5):427-433. DOI: 10.1111/aos.13011
  16. Cai H., Gong J., Abriola L., Hoyer D., Stem Cell Array Team N.G., Noggle S., Paull D., Del Priore L.V., Fields M.A. High-throughput screening identifies compounds that protect RPE cells from physiological stressors present in AMD. *Exp Eye Res*. 2019. PII: S0014-4835(18)30703-6. DOI: 10.1016/j.exer.2019.04.009
  17. Liang X., Wang Z., Gao M., Wu S., Zhang J., Liu Q., Yu Y., Wang J., Liu W. Cyclic stretch induced oxidative stress by mitochondrial and NADPH oxidase in retinal pigment epithelial cells. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):79. DOI: 10.1186/s12886-019-1087-0
  18. Suzuki M., Kamei M., Itabe H., Yoneda K., Bando H., Kume N., Tano Y. Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in eyes with age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2007;13:772-778.
  19. Ebrahimi K.B., Fijalkowski N., Cano M., Handa J.T. Decreased membrane complement regulators in the retinal pigmented epithelium contributes to age-related macular degeneration. *J. Pathol*. 2013;229:729-742. DOI: 10.1002/path.4128
  20. Gu X., Meer S.G., Miyagi M., Rayborn M.E., Hollyfield J.G., Crabb J.W., Salomon R.G. Carboxyethylpyrrole protein adducts and autoantibodies, biomarkers for age-related macular degeneration. *J Biol Chem*. 2003;278:42027-42035.
  21. Domalpally A., Clemons T.E., Danis R.P., Sadda S.R., Cukras C.A., Toth C.A., Friberg T.R., Chew E.Y. Peripheral Retinal Changes Associated with Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 12 by the Age-Related Eye Disease Study 2 Optos PEripheral RetinA (OPERA) Study Research Group. *Ophthalmology*. 2017;124(4):479-487. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.12.004
  22. Fuhrmann S., Zou C., Levine E.M. Retinal pigment epithelium development, plasticity, and tissue homeostasis. *Exp Eye Res*. 2014;123:141-150. DOI: 10.1016/j.exer.2013.09.003
  23. Tserentsoodol N., Szein J., Campos M., Gordiyenko N.V., Fariss R.N., Lee J.W., Fliessler S.J., Rodriguez I.R. Uptake of cholesterol by the retina occurs primarily via a low density lipoprotein receptor-mediated process. *Mol Vis*. 2006;12:1306-1318.
  24. van der Schaft T.L., Mooy C.M., de Bruijn W.C., Bosman F.T., de Jong P.T. Immunohistochemical light and electron microscopy of basal laminar deposit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32:40-46.
  25. Balaratnasingam C., Cherepanoff S., Dolz-Marco R., Killingsworth M., Chen F.K., Mendis R., Mrejen S., Too L.K., Gal-Or O., Curcio C.A., Freund K.B., Yanuzzi L.A. Cuticular drusen: clinical phenotypes and natural history defined using multimodal imaging. *Ophthalmology*. 2018;125(1):100-118. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.033
  26. Pikuleva I.A., Curcio C.A. Cholesterol in the retina: the best is yet to come. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 41:64-89. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.03.002
  27. Curcio C.A. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(4):AMD160-AMD181. DOI: 10.1167/iovs.18-24882
  28. Oak A.S., Messinger J.D., Curcio C.A. Subretinal drusenoid deposits: further characterization by lipid histochemistry. *Retina*. 2014;34:825-826. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000121
  29. Ferris F.L., Wilkinson C.P., Bird A., Chakravarthy U., Chew E., Csaky K., Sadra S.R. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-851. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036
  30. Brandstetter C., Patt J., Holz F.G., Krohne T.U. Inflammation priming increases retinal pigment epithelial cell susceptibility to lipofuscin phototoxicity by changing the cell death mechanism from apoptosis to pyroptosis. *J Photochem Photobiol B*. 2016;161:177-183. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.05.018
  31. Wu T., Tian J., Cutler R.G., Telljohann R.S., Bernlohr D.A., Mattson M.P., Handa J.T. Knockdown of FABP5 mRNA decreases cellular cholesterol levels and results in decreased apoB100 secretion and triglyceride accumulation in ARPE-19 cells. *Lab Invest*. 2010;90:963-965. DOI: 10.1038/labinvest.2010.87
  32. Storti F., Raphael G., Griesser V., Klee K., Drawne F. Regulated efflux of photoreceptor outer segment-derived cholesterol by human RPE cells. *Exp. Eye Res*. 2017;165:65-77. DOI: 10.1016/j.exer.2017.09.008
  33. Alamri A., Biswas L., Watson D.G., Shu X. Deletion of TSPO resulted in change of metabolomic profile in retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6). PII: E1387. DOI: 10.3390/ijms20061387
  34. Mitter S.K., Song C., Qi X., Mao H., Rao H., Akin D., Lewin A., Grant M., Dunn W. Jr., Ding J., Bowes Rickman C., Boulton M. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD. *Autophagy*. 2014;10(11):1989-2005. DOI: 10.4161/auto.36184
  35. Hyttinen J.M.T., Blasiak J., Niittykoski M., Kinnunen K., Kauppinen A., Salminen A., Kaarniranta K. DNA damage response and autophagy in the degeneration of retinal pigment epithelial cells-Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev*. 2017;36:64-77. DOI: 10.1016/j.arr.2017.03.006
  36. Qin S., De Vries G.W. alpha2 but not alpha1 AMP-activated protein kinase mediates oxidative stress-induced inhibition of retinal pigment epithelium cell phagocytosis of photoreceptor outer segments. *J Biol Chem*. 2008; 283(11):6744-6751. DOI: 10.1074/jbc.M708848200
  37. Mitchell C.H. Release of ATP by a human retinal pigment epithelial cell line: potential for autocrine stimulation through subretinal space. *J Physiol*. 2001;534(Pt 1):193-202.
  38. Reigada D., Zhang X., Crespo A., Nguyen J., Liu J., Pendrak K., Stone R.A., Laties A.M., Mitchell C. Stimulation of an alpha1-adrenergic receptor downregulates ecto-5' nucleotidase activity on the apical membrane of RPE cells. *Purinergic Signal*. 2006;2(3):499-507. DOI: 10.1007/s11302-005-3980-7
  39. Guha S., Baltazar G.C., Coffey E.E., Tu L.A., Lim J.C., Beckel J.M., Patel S., Eysteinson T., Lu W., O'Brien-Jenkins A., Laties A.M., Mitchell C.H. Lysosomal alkalization, lipid oxidation, and reduced phagosomal clearance triggered by activation of the P2X7 receptor. *FASEB J*. 2013; 27(11):4500-4509. DOI: 10.1096/fj.13-236166
  40. Sanderson J., Dartt D.A., Trinkaus-Randall V., Pintor J., Civan M.M., Delamere N.A., Fletcher E.L., Salt T.E., Grosche A., Mitchell C.H. Purines in the eye: recent evidence for the physiological and pathological role of purines in the RPE, retinal neurons, astrocytes, Müller cells, lens, trabecular meshwork, cornea and lacrimal gland. *Exp Eye Res*. 2014;127:270-279. DOI: 10.1016/j.exer.2014.08.009
  41. Madeira J.H., Rashid K., Ambrósio A.F., Santiago A.R., Langmann T. Blockade of microglial adenosine A2A receptor impacts inflammatory mechanisms, reduces ARPE-19 cell dysfunction and prevents photoreceptor loss in vitro. *Sci Rep*. 2018;8(1):2272. DOI: 10.1038/s41598-018-20733-2
  42. Cherepanoff S., McMenamin P., Gillies M.C., Kettle E., Sarkis S.H. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:918-925. DOI: 10.1136/bjo.2009.165563
  43. Ban N., Lee T.J., Sene A., Choudhary M., Lekwuwa M., Dong Z., Santeford A., Lin J.B., Malek G., Ory D.S., Apte R.S. Impaired monocyte cholesterol clearance initiates age-related retinal degeneration and vision loss. *JCI Insight*. 2018;3(17). PII: 120824. DOI: 10.1172/jci.insight.120824
  44. Sene A., Khan A.A., Cox D., Nakamura R.E., Santeford A., Kim B.M., Sidhu R., Onken M.D., Harbour J.W., Hagbi-Levi S., Chowers I., Edwards P.A., Baldan A., Parks J.S., Ory D.S., Apte R.S. Impaired cholesterol efflux in senescent macrophages promotes age-related macular degeneration. *Cell Metab*. 2013; 17:549-561. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.009
  45. Biswas L., Farhan F., Reilly J., Bartholomew C., Shu X. TSPO Ligands Promote Cholesterol Efflux and Suppress Oxidative Stress and Inflammation in Choroidal Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12). PII: E3740. DOI: 10.3390/ijms19123740

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»  
 Баринов Эдуард Федорович  
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии  
 пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина

## ABOUT THE AUTHOR

M. Gorky Donetsk State Medical University  
 Barinov Eduard F.  
 MD, Professor, Head of the Histology, Cytology and Embryology Department  
 Il'icha ave., 16, Donetsk, 83003, Ukraine

## Грибковый эндофтальмит. Обзор литературы



В.Н. Казайкин



В.О. Пономарев

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(3S):556–565**

Грибковый эндофтальмит представляет собой крайне тяжелую патологию, способную привести не только к потере глаза как органа, но в некоторых случаях и к гибели пациента. Данное заболевание можно отнести к болезни, имеющей «маску» в некоторых его проявлениях, так как он зачастую может имитировать бактериальное воспаление или атипичную реакцию сосудистой оболочки после хирургического вмешательства. Вопросы диагностики, а тем более дифференциальной диагностики, зачастую вызывают затруднение у практикующих специалистов, при этом ситуацию отягощают достаточно слабо развитые методы рутинного бактериологического исследования, а тем более высокоспецифичные методы, такие как иммуноферментный анализ или полимеразная цепная реакция. При этом в большинстве лечебных учреждений, даже в крупных городах, в силу редкости патологии механизмы взаимодействия между службами (например, отправка материала) не отработаны должным образом. Для практикующего хирурга, не занимающегося инфекционными заболеваниями глаза, а тем более воспалительной ретинологией, правильно поставить диагноз крайне затруднительно, что, к сожалению, очень часто направляет врача по ложному пути диагностики и лечения. Кроме того, некоторые современные фунгицидные препараты, к сожалению, не имеют разрешительных документов для их активного изучения и применения в офтальмологической практике. Данные факторы могут значительно сдерживать научно-клинический прогресс в лечении этого грозного и зачастую трагического заболевания. Для освещения этих вопросов представлен обзор современного состояния клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения грибкового эндофтальмита, представляющего собой чрезвычайно важную медицинскую, экономическую и социальную проблему. Кроме того, в работе освещены вопросы определения эндофтальмита, классификации, жизненного цикла, факторов агрессии и инвазии грибковых микроорганизмов, основ патологической физиологии, распространения грибковой инфекции.

**Ключевые слова:** грибковый эндофтальмит, микобиота, Амфотерицин, Вориконазол, плесневые грибы, дрожжевые грибы

**Для цитирования:** Казайкин В.Н., Пономарев В.О. Грибковый эндофтальмит. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2020;17(3S):556–565. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-556-565>

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

**Конфликт интересов отсутствует**

# Fungal Endophthalmitis. Literature Review

V.N. Kazaykin, V.O. Ponomarev

Ekaterinburg Center IRTC "Eye Microsurgery"  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):556-565**

Fungal endophthalmitis is an extremely "severe" pathology that can lead not only to the loss of the eye as an organ, but in some cases, the death of the patient. This disease can be attributed to a disease that has a "mask" in some of its manifestations, since it can often mimic bacterial inflammation or an atypical reaction of the vascular membrane after surgery. Questions of diagnostics, and especially differential diagnostics, often cause difficulties for practitioners, while the situation is burdened by rather poorly developed methods of routine bacteriological research, and even more so by highly specific methods, such as enzyme immunoassay or polymerase chain reaction. At the same time, in most medical institutions, even in big cities, due to the rarity of pathology, the mechanisms of interaction between services (for example, sending material) are not worked out properly. For a practicing surgeon who is not engaged in eye infectious diseases, and especially inflammatory retinology, it is extremely difficult to make a correct diagnosis, which, unfortunately, very often directs the doctor on the wrong path of diagnosis and treatment. In addition, some modern fungicides, unfortunately, do not have permits for their active study and use in ophthalmological practice. A number of these factors can significantly hinder scientific and clinical progress in the treatment of this terrible and often tragic disease. To highlight these issues, an overview of the current state of the problem of clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of fungal endophthalmitis, which is an extremely important medical, economic and social dilemma, is presented. The paper also covers the definition of endophthalmitis, classification, life cycle, factors of aggression and invasion of fungal microorganisms, the basics of pathological physiology of the spread of fungal infection.

**Keywords:** fungal endophthalmitis, mycobiota, Amphotericin, Voriconazole, mold fungi, yeast fungi

**For citation:** Kazaykin V.N., Ponomarev V.O. Fungal Endophthalmitis. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):556-565. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-556-565>

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

**There is no conflict of interests**

## ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Грибковый эндофтальмит является относительно редко встречающимся чрезвычайно грозным поражением зрительного анализатора с крайне нестандартной клинической картиной, сложной диагностикой и дифференциальной диагностикой, нестандартным алгоритмом лечения и низким функциональным и анатомическим прогнозом, при этом способным в кратчайшие сроки привести к потере глаза как органа, а иногда и к смерти пациента. Поэтому у практикующего врача должна быть систематизированная информация о современном состоянии проблемы и механизмах ее решения.

## RESEARCH JUSTIFICATION

Fungal endophthalmitis is a relatively rare and extremely dangerous lesion of the visual analyzer, with an extremely non-standard clinical picture, complex diagnostics and differential diagnosis, non-standard treatment algorithm, and low functional and anatomical prognosis. At the same time, it can quickly lead to the loss of the eye as an organ, and sometimes the death of the patient. Because of this, the practitioner should have systematic information about the current state of the problem and the mechanisms for its solution.

Термин «эндофтальмит» (ЭФ) является собирательным, опирающимся на ключевое понятие «воспаление внутри глазного яблока».

В свою очередь, большинство исследователей акцентирует внимание только на том, в какой анатомической области происходит воспаление и каков его субстрат.

Так, О.В. Недзвецкая характеризует эндофтальмит как гнойное воспаление оболочек заднего отдела глазного яблока, не акцентируя внимание на структурах передней камеры глаза [1].

Ю.А. Белый и соавт. предлагают такое определение: эндофтальмит — гнойное воспаление внутренних оболочек глазного яблока с пропитыванием стекловидного тела или формированием абсцесса, которое может сопровождаться полным расплавлением внутренних оболочек глазного яблока [2].

По мнению А.М. Южакова, Р.А. Гундоровой, эндофтальмит — гнойное воспаление внутренних оболочек глаза с поражением сосудистой и сетчатой оболочек и образованием абсцесса в стекловидном теле [3].

Исходя из данных ESCRS 2013, эндофтальмит представляет собой воспалительное заболевание глаза, предполагаемой причиной которого является инфекционный процесс, вызванный бактериями, грибами, в редких случаях, паразитами, проникшими в глаз во время оперативного вмешательства [4].

Вероятно, наиболее исчерпывающим для клинициста является следующее определение эндофтальмита Marlene Durand: эндофтальмит — воспаление внутренних оболочек глазного яблока с образованием экссудата в витреальной полости и/или передней камере [5].

Такая вариабельность определений ЭФ указывает на тот факт, что грани между полиэтиологическими воспалительными заболеваниями внутренних структур глазного яблока весьма условны, а это может значительно снижать эффективность диагностических мероприятий и качество проводимого лечения (например, в каких

V.N. Kazaykin, V.O. Ponomarev

Contact information: Ponomarev Vyacheslav O. Ponomarev-mntk@mail.ru

Fungal Endophthalmitis. Literature Review

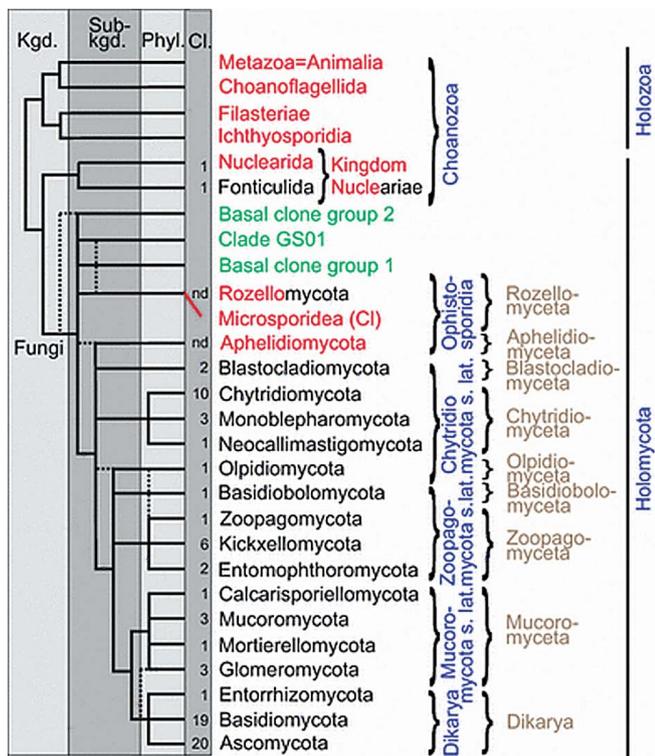
случаях увеит можно считать ЭФ; или является ли гипопион признаком эндофтальмита при отсутствии патологической взвеси в витреальной полости).

Полиэтиологичность процесса демонстрирует вариативность возможных возбудителей ЭФ, который может быть бактериальным, грибковым, вирусным и паразитарным [6].

При этом паразитарные и вирусные ЭФ, в отличие от бактериальных и грибковых, в настоящее время начинают относить к увеитам [7].

Эндофтальмит в структуре послеоперационных осложнений хирургического вмешательства вызывает у клинициста максимальную обеспокоенность в силу того, что «явные» предрасполагающие факторы и клиническое течение этого заболевания непредсказуемы, а исходом может явиться анатомическая потеря зрительного анализатора в кратчайшие сроки.

Если бактериальный ЭФ в настоящее время достаточно полно изучен и широко описан в научной литературе, то в отношении грибкового ЭФ существует ряд нерешенных вопросов, связанных со своевременной диагностикой, дифференциальной диагностикой, комплексными подходами к лечению и реабилитации.



**Рис. 1.** Классификация грибов на основе филума [20]. Красный цвет — таксоны; зеленый — неофициальные названия неописанных крупных групп; синий — старые классификационные и таксономические супер- и субранги; коричневый — таксоны, соответствующие рангу подкласса

**Fig. 1.** Classification of fungi based on the phylum [20]. Red — taxa; green—unofficial names of undescribed large groups; blue — old classification and taxonomic super- and subranks; brown — taxa corresponding to the subclass rank

Однако, прежде чем переходить к рассмотрению специфических проявлений грибковой инфекции, необходимо рассмотреть некоторые вопросы, связанные с нормальной микро- и микобиотой глазного яблока и его придатков.

Начиная с 50-х годов прошлого столетия в литературе встречаются упоминания о том, что периокулярная область здорового человека «богата» различными видами патогенных и условно патогенных грибковых организмов, таких как *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Candida spp.*, *Rhodotorula spp.* и многих других, которые находятся в тесном симбиотическом взаимодействии с бактериальной микрофлорой нормального глаза и не вызывают каких-либо патологических состояний при отсутствии пусковых факторов (оперативное вмешательство, травма глаза или выраженная депривация иммунного статуса) [8–11].

Все это грибковое многообразие способно поражать практически любые отделы глаза и его придатков, упоминания о чем активно ведутся с 1960-х годов, вызывая микозы век [12], слезных органов [13], конъюнктивы [14], кератомикозы [15], микозы склеры [16] и сосудистой оболочки глаза [17] а также, конечно, грибковые эндофтальмиты [18].

Царство грибов представлено эукариотическими организмами, которые повсеместно распространены в живой природе и играют ключевую роль в круговороте питательных веществ и углерода в наземных экосистемах в качестве мутантов, патогенов и свободноживущих сапротрофов [19].

Грибы обладают хитиновыми клеточными стенками, плазматическими мембранами, содержащими эргостерол, 80S рРНК и микротрубочки, состоящие из тубулина. На этой основе формируются их современные чрезвычайно сложные классификации, которые включают в себя десятки тысяч видов, постоянно систематизирующихся на основе последовательностей генов 18S и 28S рРНК (рис. 1) [20].

При этом грибы являются гетеротрофными организмами, а это значит, они не способны синтезировать органические вещества из неорганических путем фотосинтеза или хемосинтеза. Для синтеза необходимых для своей жизнедеятельности органических веществ им требуются экзогенные органические вещества, то есть произведенные другими организмами. Грибы по своей природе являются аэробными микроорганизмами с ограниченными анаэробными возможностями и могут синтезировать лизин путем биосинтеза L-α-адипиновой кислоты. Все это оказывает непосредственное влияние на особенности их жизнедеятельности внутри человеческого организма и особенно интраокулярных структур, а также формирует практические подходы к их эрадикации [21].

Процесс размножения грибов может происходить несколькими способами: конидиальным или мицеллярным. Конидии — неподвижные споры бесполого размножения у грибов, которые образуются различными способами. Споры могут быть как бесполыми, так и половыми

по своему происхождению. Бесполое споры образуются в мешковидных клетках, называемых спорангиями, и называются спорангиоспорами. Половые споры включают в себя аскоспоры, базидиоспоры, ооспоры и зигоспоры, которые используются для определения филогенетических отношений. Бесполое структуры называются анаморфами; половые структуры называют телеоморфами; а весь гриб обозначается как голоморф [21].

Несмотря на всю сложность таксономического разделения, структуры и способов размножения, существует три класса грибов, являющихся важными глазными патогенами, наиболее часто вызывающими серьезные деструктивные поражения зрительного анализатора, к ним относятся плесневые грибы, дрожжи и так называемые дифазные (диморфные) грибы.

Плесневые грибы (с мицелиарным типом размножения) представляют собой нитевидные грибы, которые являются многоклеточными организмами, образующими запутанную массу, известную как мицелий. От этой массы отходят нитевидные выступы, известные как гифы. В свою очередь, гифы могут иметь септы (септатные) или не иметь таких разделений (несептатные) (рис. 2) Септатные грибы обладают способностью к быстрому выраженному инвазивному росту, стремительно прорастая в окружающие ткани [22, 25].

Септатные гифы характеризуются истинным делением, в процессе которого образуются полноценные клетки. В свою очередь, несептатные гифы не имеют этой способности. К септатным нитевидным грибам относятся самые грозные возбудители ЭФ, такие как *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Cephalosporium spp.*, *Paecilomyces spp.* и некоторые виды *Penicillium spp.* К несептатным нитевидным грибам относится вид *Mucor spp.* [21].

Дрожжи, в свою очередь, представляют собой одноклеточные организмы, которые могут формировать так называемые псевдогифы, но размножаются они почкованием. За счет этих особенностей дрожжи гораздо реже проявляют способности к инвазивному росту. Среди дрожжевых грибов наиболее часто глазные заболевания вызывают *Candida spp.* и *Cryptococcus spp.* [21].

Дифазные (диморфные) грибы могут вести себя как плесневые грибы и как дрожжевые. Диморфные грибы растут как дрожжи *in vivo* и *in vitro* при температуре культивирования 37 °С, а в виде плесени — при температуре 25 °С. Диморфизм регулируется такими факторами, как температура, концентрация CO<sub>2</sub>, pH, уровень цистеина или других сульфгидрил-

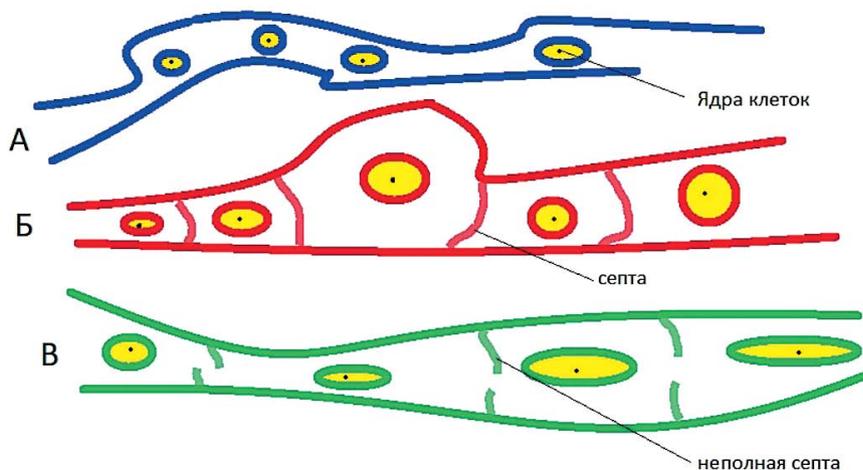
содержащих соединений. Наиболее яркими представителями этого класса, способными поражать зрительный анализатор, являются *Histoplasma spp.*, *Blastomyces spp.*, и *Coccidioides spp.* [21].

С точки зрения способности проникновения грибковых микроорганизмов в интраокулярные структуры подобно тому, что имеет место при бактериальных ЭФ, существует всего два способа: эндогенный и экзогенный. Гематогенное распространение инфекции возникает при наличии фунгемии, так называемой гематогенной диссеминации системной грибковой инфекции.

Общеизвестно, что увеальный тракт кровоснабжается ветвью глазной артерии, которая является первой ветвью внутренней сонной артерии и поставляет кровь главным образом к сосудистой оболочке глаза. Также известно, что кровоток в сосудистой оболочке глаза приблизительно в 10 раз превышает кровоток в мозге и в 4 раза — в почках. Кроме того, из общего глазного кровотока 85 % приходится непосредственно на сосудистую оболочку [23], поэтому при фунгемии микробные эмболы почти всегда достигают сосудистой оболочки.

При попадании грибкового эмбола в хориоидею возникает хориоидит, далее в процесс вовлекаются капилляры микроциркуляторного русла сетчатки, процесс переходит в хориоретинит, а нередко и в нейрохориоретинит (рис. 3) [24]. Все зависит от вида возбудителя, размера и места прикрепления эмбола, состояния иммунной системы пациента. Если возбудитель при гематогенной диссеминации сразу попадает в микрокапилляры сетчатки, риск перехода процесса в пристеночный ретиновитреит, а далее в эндофтальмит гораздо выше [25].

Самой частой причиной развития эндогенного грибкового ЭФ является *Candida spp.*, за которой следует *Aspergillus spp.* [22].



**Рис. 2.** Вегетативные гифы грибов. А — гифы финомицетов несептированные, не имеющие перегородок (септа); Б — гифы с перегородками (септированные), например у эумицетов; В — гифы с неполными перегородками, например у оомицетов

**Fig. 2.** Vegetative hyphae of fungi. А — hyphae of phicomycetes are not septic, without partitions (Sept); Б — hyphae with partitions (septic), for example in eumycetes; В — hyphae with incomplete partitions, such as in oomycetes

Интересным фактом является то, что оба этих возбудителя относятся к абсолютно разным классам грибов, имеют отличные друг от друга пути проникновения в организм, вызывают совершенно различную клиническую симптоматику и приводят к разным исходам заболевания.

Первые клинические проявления у пациентов с аспергиллезным (плесневым) поражением наступают уже через 2–3 дня после заноса эмбола, что почти в 3 раза быстрее, чем при дрожжевом поражении. При этом плесневые грибы вызывают более выраженную реакцию со стороны иммунной системы, что проявляется быстрым появлением гипопиона, значительным снижением зрительных функций. В свою очередь, дрожжевые поражения имеют гораздо более сглаженную и растянутую по времени клиническую симптоматику. При этом при гистопатоморфологическом исследовании энуклеатов, пораженных плесневыми грибами, как правило, выявляется деструктивно-некротическое повреждение кровеносных сосудов с одновременным вовлечением стекловидного тела [25].

Кроме того, поражение плесневыми грибами имеет статистически более высокую частоту негативных функциональных прогнозов, отслойки сетчатки, а также энуклеации [22, 26].

Основными факторами риска развития эндогенного грибкового ЭФ являются выраженная иммуносупрессия, СПИД, гранулоцитопения, внутривенное употребление наркотиков, длительно установленные катетеры, бактериальный сепсис у пациентов, находящихся в стационаре, применение системных антибиотиков, интенсивная кортикостероидная терапия, ранний послеоперационный период после перенесенной полостной хирургии, особенно

на желудочно-кишечном тракте, органах мочеполовой системы, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, наличие политравмы, гемодиализ, послеродовой период, недоношенность, состояние после трансплантации органов [27–31].

Если дрожжевые грибы, помимо гематогенного распространения, могут спокойно существовать непосредственно в организме хозяина при благоприятных условиях, формируя микобиоценоз, например в органах женской репродуктивной системы или желудочно-кишечном тракте, то плесневые грибы могут иметь несколько другой путь проникновения в человеческий организм. Например, *Aspergillus (flavus и/или fumigatus)* представляют собой организмы, обнаруженные в почве, разлагающихся веществах, воде и органических остатках. Их конидии — это бесполое споры, которые находятся в воздухе, поэтому их вдыхание является важным путем проникновения в организм человека. Когда конидии попадают в терминальные альвеолы легкого, они могут быть поглощены мононуклеарными фагоцитами. Если конидии не уничтожаются этой первой линией обороны, то они прорастают и расширяют мицеллярные структуры, вызывая активную тканевую инвазию. Нейтрофилы составляют вторую линию обороны и убивают мицелий. Если этого не происходит, возникает гематогенное распространение возбудителя — легочно-гематогенный сепсис, приводящий в последующем к высокому риску проникновения грибкового эмбола в хориоидею [28].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что эндогенная грибковая инфекция, способная вызвать ЭФ, инициируется, как правило, двумя классами грибов: дрожжевыми и плесневыми. Распространение инфекции всегда проходит в провокационном поле выраженной иммунной супрессии, которая может быть вызвана абсолютно любыми факторами. При этом течение ЭФ, спровоцированного плесневой микобиотой, имеет более короткий инкубационный период, приводя к тяжелым негативным последствиям со стороны зрительного анализатора. При этом основным отличием эндогенного грибкового эндофтальмита от экзогенного, о котором речь пойдет далее, является отсутствие внешнего фактора воздействия (операция или травма) на орган зрения.

Экзогенное интраокулярное распространение грибковой инфекции невозможно рассматривать без первичного вовлечения в процесс роговичной ткани, будь то кератопластика с длительным периодом применения топикальных кортикостероидов [32], лазерные рефракционные операции на роговице, например LASIK [33, 34], травма роговицы, полученная вне дома (проникающая или абразивная) [35].

Во всех случаях повреждения роговицы ее аваскулярная зона является субстратом для размножения грибковой флоры, при этом процесс, как правило, заканчивается разрушением десцеметовой мембраны с переходом состояния в кератоувеит, а затем в грибковый ЭФ.



**Рис. 3.** Фундус-снимок глазного дна с признаками кандидозного нейрохориоретинита у ВИЧ-инфицированной пациентки [24]

**Fig. 3.** Fundus image of the fundus with signs of *Candida* neurochorioretinitis in an HIV-infected patient [24]

Особую сложность создает дифференциальная диагностика между бактериальным и грибковым процессом, особенно когда речь идет о плесневых грибах, которые имеют схожую клиническую симптоматику с бактериальным кератитом и высокую скорость распространения [36].

При этом неплохую поддержку может оказать конфокальная микроскопия, позволяющая в некоторых случаях обнаружить грибковый мицелий в виде нитчатых структур в слоях пораженной роговицы [18].

Тем не менее клинические проявления при поражении плесневыми и дрожжеподобными грибами имеют некоторые особенности. Инфекции роговицы, вызванные дрожжеподобными грибами, характерны крайне медленным прогрессированием процесса — на протяжении нескольких недель. При формировании язвы роговицы есть тенденция к процессу в пределах одного и того же диаметра. Язва редко расширяется по окружности и, как правило, никогда не доходит до лимба. При этом пациенту крайне сложно сказать, когда начался патологический процесс, так как отсутствует выраженная боль, однако бывают и исключения. При этом кератиты, вызванные мицелиарными (плесневыми) грибами, как правило, являются причиной глубокого стромального абсцесса и последующей перфорации роговицы, в таких случаях клиническая картина может напоминать бактериальный кератит, причиной которого являются относительно низко вирулентные микроорганизмы [36, 37].

Полостные хирургические вмешательства, в особенности при катаракте [42] и дренажной операции при глаукоме [41], также могут служить причиной развития грибкового эндофтальмита, однако процент их встречаемости крайне низкий и в основном связан с интраоперационным заносом бактериальных спор с инструментария, расходных материалов, рук персонала или кожных покровов пациента [38–40].

Основными возбудителями послеоперационных грибковых эндофтальмитов также являются *Candida spp.* и плесневые грибы, такие как *Aspergillus spp.* и *Fusarium spp.* [38].

Особенностью течения послеоперационных грибковых ЭФ является их распространение из места первичного заноса или контакта с тканью, что может выглядеть как небольшое облаковидное скопление в области хирургического доступа или в области клапана дренажного устройства, также оно может выглядеть как патологический феномен Тиндаля при отсутствии явного очага в передней камере или витреальной полости. В действительности очаг размножения может располагаться за радужной оболочкой или пристеночно [7].

Лечение грибковых эндофтальмитов поддается тем же общим стандартам, которые используются при ведении острого бактериального послеоперационного эндофтальмита с точки зрения стандартной хирургической тактики [43–45], при этом всегда дополняется системным применением фунгицидных препаратов при подтверждении генерализованного микоза с гематогенной

диссеминацией в интраокулярные структуры (эндогенный ЭФ).

Хирургическая часть лечения заключается в заборе содержимого витреальной полости и передней камеры на посев микрофлоры, включая, естественно, посев на специальные среды (Чапека-Докса, Сабуро, мясопептонный агар), с обязательным соблюдением индивидуального режима культивирования, который может быть различным для каждого класса грибов (для дрожжевой микофиты и сахаромикетов — 30–37 °С, для плесневых грибов — 22–28 °С) [46, 47]. Продолжение хирургического вмешательства включает в себя этап создания прозрачности оптических сред, в том числе восстановление прозрачности роговицы при ее отеке (закапывание 10%-ной глюкозы или скарификация эпителия), обязательное промывание передней камеры, удаление экссудативных мембран с радужной оболочки, ИОЛ (при артифакции), удаление нативного хрусталика, если прозрачность оптических сред не позволяет визуализировать витреальную полость должным образом. Удаление стекловидного тела должно проводиться постепенно, начиная с передних отделов, постепенно продвигаясь в глубокие слои. Рекомендовано выделение задней гиалоидной мембраны и удаление СТ на периферии со склеродепрессией, но при хорошей визуализации, поскольку риск ятрогенного повреждения сетчатки при этом гораздо выше и крайне нежелателен<sup>1</sup>.

Завершающим этапом операции является введение в витреальную полость и/или переднюю камеру (в зависимости от локализации первичного очага) фунгицидных препаратов, что требует детального разбора.

Наибольший клинический опыт накоплен в отношении применения различных типов Амфотерицина-В на основе дезоксихолата (Амф-В-д), на основе липидного комплекса (Амф-В-лд) или липосомального комплекса (Амф-В-лс). Американское общество инфекционных болезней (IDSA) по ведению грибкового ЭФ рекомендует внутривенный Амф-В-д в сочетании с пероральным приемом Флюцитозина, который обладает фунгицидным действием в отношении *Candida spp.*, фунгистатическим действием при аспергиллезном поражении, но не проявляет активности в отношении *Fusarium spp.* При этом отмечено, что Флюцитозин в сочетании с Амф-В-д обладает синергизмом и достигает высоких концентраций в витреальной полости у подопытных животных и людей [50, 51]. В ситуациях, угрожающих потерей зрительных функций, рекомендована витрэктомия с интравитреальным введением Амф-В-д. При этом в качестве заменителя Флюцитозина целесообразно применение Флуконазола, который используется в менее тяжелых случаях системной инфекции кандидозной этиологии [48]. Флуконазол зарекомендовал себя как неплохой препарат для достижения высоких пиковых концентраций

<sup>1</sup> Пономарев В.О. Экспериментальное обоснование персонализированного дозирования антибактериальных препаратов для интравитреального введения в лечении острых послеоперационных эндофтальмитов: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2019.

в витреальной полости, которые могут достигать 50 % от пиковой концентрации в плазме крови [60]. В литературе имеются единичные публикации об исследовании токсичности Флуконазола при интравитреальном введении, при этом исследование на кроликах демонстрирует безопасную дозу в 100 мкг / 0,1 мл [61].

Обычно рекомендуемая доза Амф-Б-д для интравитреального введения составляет 5–10 мкг, так как ранние исследования на кроликах продемонстрировали токсичность доз свыше 10 мкг [55]. При этом в некоторых работах гистопатологические изменения в ретинальных структурах были обнаружены даже при дозе в 1 мкг [56]. Однако дозы, вводимые в витреальную полость людям без получения выраженной токсичности, составляли, по данным исследований, от 20 до 100 мкг [52–54]. Системное применение Амф-Б-д не имеет большого смысла из-за его слабого проникновения даже через поврежденный гематоэнцефалический барьер [50, 57] с достигаемой концентрацией около 16 мкг/мл. При этом Амф-Б-лс имеет несколько большую биодоступность с достигаемой концентрацией около 47 мкг/мл [58].

С точки зрения химической структуры наименьшей дозозависимой токсичностью обладает Амф-Б-лс, за ним следуют Амф-Б-лд и Амф-Б-д [59]. Однако Амф-Б-д имеет самый низкий период полувыведения в классе. После интравитреальной инъекции в здоровом кроличьем глазу период полувыведения составляет 7–15 дней, а в авитреальном глазу — всего около двух дней [62].

При аспергиллезном или фузариозном поражении IDSA рекомендуют системное и интравитреальное применение Вориконазола, который обладает наиболее выраженной способностью к ингибированию деметилирования 14 $\alpha$ -стерола, опосредованного цитохромом P-450 чувствительных грибов [49]. В отличие от Флуконазола, большая часть экспериментальных исследований, направленных на оценку эффективности и токсичности Вориконазола, проводилась на людях, что дает, несомненно, более достоверные результаты. Интерес к Вориконазолу возрос в мире после многократных вспышек фузариозного кератита у носителей контактных линз в 2004–2005 годах.

Системное применение Вориконазола оправдывает себя, т. к. его концентрация в витреальной полости приближена к 40 % от плазменной концентрации и составляет в среднем около 80 мкг/мл [47]. В свою очередь, интравитреальное введение Вориконазола набирает популярность вследствие высокой биодоступности и относительно низкой токсичности. Считается, что дозы до 250 мкг/мл не оказывают токсического повреждения в отношении клеток пигментного эпителия сетчатки *in vitro* [63]. Однако в результате исследований, проведенных на лабораторных животных, были выявлены очаговые некротические повреждения наружных слоев сетчатки при концентрации Вориконазола в витреальной полости свыше 50 мкг/мл, что обосновало необходимость снижения пороговой концентрации до 25 мкг/мл.

Из этого расчета и была определена рекомендованная доза Вориконазола, равная 100 мкг, которая при введении в витреальную полость в объеме, равном примерно 4 мл, составит рекомендованные 25 мкг/мл [64].

При всех достоинствах Вориконазола, особенно в отношении высокой эффективности против плесневых грибов, у него имеется недостаток, связанный с коротким периодом полувыведения, который у лабораторных животных составляет 2,5 часа, что обосновывает увеличение кратности интравитреальных инъекций у пациентов с аспергиллезным и фузариозным поражением [65].

Одними из относительно современных перспективных фунгицидных препаратов являются Позаконазол и Луликоназол, ингибирующие фермент ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазу (CYP51), который катализирует важный этап биосинтеза эргостерола, основного компонента цитоплазматической мембраны грибов. Вследствие этого данные препараты отличаются широким спектром противогрибкового действия: активны против возбудителей дрожжевых и плесневых микозов, включая штаммы, резистентные к другим противогрибковым препаратам, в частности к Вориконазолу. Немногочисленные публикации говорят о клинической эффективности системного применения Позаконазола по 200 мг 4 раза в день в сочетании с витреотомией при лечении фузариозного эндофтальмита [66].

В свою очередь, Луликоназол показывает прекрасную биодоступность и низкую минимальную ингибирующую концентрацию *in vitro* в отношении *Fusarium spp.* в сравнении с Позаконазолом и другими антифунгальными препаратами [67]. Однако данные о клинической эффективности данных препаратов оказались неубедительными.

Из препаратов, обладающих преимущественной активностью против дрожжевых грибов, стафилококков и стрептококков и ряда других грибковых возбудителей, следует рассмотреть синтетическое противогрибковое средство с фунгицидным или фунгистатическим действием — Кетоконазол, относящийся к группе производных имидазолдиоксолана. Механизм его действия заключается в угнетении биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов. По данным многочисленных исследований на лабораторных животных, безопасная доза для интравитреального введения Кетоконазола варьирует в районе 500 мкг. Особенность данного препарата состоит в том, что небольшое превышение дозировки на 0,1–0,2 мг способно привести к необратимой дегенерации колбочек [68].

Отдельной группой противогрибковых веществ являются препараты, препятствующие синтезу глюканов клеточной стенки через неконкурентное ингибирование фермента 1,3- $\beta$ -глюкан-синтазы, которые называют противогрибковыми пенициллинами [69]. Такие препараты, как Микафунгин, Каспофунгин и Анидулафунгин, прекрасно проявляют себя при системном использовании в отношении дрожжевых грибов, однако крайне плохо

Drug	Class of antifungal	Mechanism of action	Route of administration	Systemic dose	Ocular penetration on systemic administration	Intravitreal dose	Extent of activity	Major drawbacks	Major side effects	Ref.
Amphotericin B	Polyene	Changes the permeability of the cell membrane by sterol binding	Intravenous	0.5–1.0 mg/kg	Poor	5–10 µg/0.1 ml	Broad-spectrum, drug of choice for severe invasive fungal infection	Renal toxicity	Renal damage	[19,31]
Ketoconazole	Imidazole	Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability	Oral	200–800 mg/day; 6–12 h	Poor	Not available	Active against <i>Candida</i> and <i>Fusarium</i>	Limited activity against <i>Aspergillus</i> , liver toxicity	Liver toxicity and drug interactions	[16]
Fluconazole	Triazole	Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability	Oral	200–400 mg/day in one dose	Excellent	Not available	Active against <i>Aspergillus</i>	Not effective against <i>C. glabrata</i> and <i>C. krusei</i>	Gastro-intestinal side effects	[19,31,55]
Itraconazole	Triazole	Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability	Oral	200–400 mg/day in two divided doses	Poor	Not available	Active against <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> and <i>Aspergillus</i>	Poor ocular penetration	Hepatic toxicity and gastro-intestinal disturbances	[19,30]
Voriconazole	Triazole	Inhibits ergosterol synthesis causing an increase in fungal cell membrane permeability	Intravenous/ Oral	Intravenous = 6 mg/kg every 12 h for two doses, then a maintenance dose of 4 mg/kg intravenously every 12 h Oral = 200 mg every 12 h	Excellent	100 µg/0.1 ml	Broad spectrum including fluconazole-resistant <i>Candida glabrata</i> and <i>Candida krusei</i>		Hepatotoxicity and transient visual disturbances	[31,38]

**Рис. 4.** Схема использования фунгицидных препаратов [72]

**Fig. 4.** Scheme of use of fungicides [72]

проникают через гематоэнцефалический барьер, выдавая концентрации в витреальной полости не более 0,35 мкг/мл [70]. Тем не менее исследования, посвященные токсическому воздействию Микофунгина, показали безопасную дозу для интравитреального введения, равную всего 15 мкг [71].

Наиболее систематизированную схему применения современных фунгицидных препаратов представляет J. Chhablani (рис. 4) [72], в которой указаны класс препарата, механизм его действия, путь доставки, режимы дозирования, уровень проницаемости через гематоэнцефалический барьер, дозы для интравитреального введения и побочные эффекты со стороны внутренних органов и систем, которые, возможно, будут полезны при подборе эффективной терапии в лечении грибковых поражений.

Таким образом, подводя итог рассмотрения грибковых ЭФ как отдельной нозологической единицы, можно отметить следующее: грибковый ЭФ так же, как и бактериальный, является угрожающей патологией, способной привести не только к потере глаза как органа, но в некоторых случаях и к гибели пациента. Грибковый эндофтальмит можно отнести к болезни с «маской» в некоторых его проявлениях, так как он зачастую может имитировать бактериальное воспаление или атипичную

реакцию сосудистой оболочки после хирургического вмешательства. Вопросы диагностики, а тем более дифференциальной диагностики, развиты крайне слабо — от рутинного бактериологического исследования до высокоспецифичных ИФА или ПЦР. При этом в большинстве клиник, даже в крупных городах, в силу редкости патологии механизмы взаимодействия между службами (отправка материала) не отработаны должным образом. Для практикующего хирурга, не занимающегося инфекционными заболеваниями глаза, а тем более воспалительной ретинологией, правильно поставить диагноз крайне затруднительно, что, к сожалению, очень часто направляет врача по ложному пути диагностики и лечения. А заболевание это является гораздо более тяжелым в плане лечения и прогноза по сравнению с бактериальными эндофтальмитами. Кроме того, современные фунгицидные препараты, к сожалению, не имеют разрешительных документов для их активного изучения и применения в офтальмологической клинике. Эти факторы могут значительно сдерживать научно-клинический прогресс в лечении этого грозного и зачастую трагического заболевания.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Казайкин В.Н. — научное редактирование;  
Пономарев В.О. — написание текста.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Недзвецкая О.В. Инфекционный эндофтальмит (внутриглазная раневая инфекция). *Медицина неотложных состояний*. 2010;31(6):34–37. [Nedzvec-kaja O.V. Infectious endophthalmitis (intraocular wound infection). *Emergency medicine = Medicina neolozhnyh sostojanij*. 2010;(31)6:34–37 (In Russ.)].
- Бельй Ю.А., Терещенко А.В., Юдина Н.Н. Экспериментальное обоснование безопасных концентраций электролизатного раствора гипохлорида натрия для интраокулярного введения. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;4:191–195. [Belyj Yu.A., Tereshhenko A.V., Judina N.N. Experimental justification of safe concentrations of sodium hypochlorite electrolytic solution for intraocular administration. *Bulletin of Orenburg state University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2004;4:191–195 (In Russ.)].
- Южаков А.М., Гундорова Р.А., Нероев В.В., Степанов А.В. *Внутриглазная раневая инфекция: Руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007:83. [Juzhakov A.M., Gundorova R.A., Neroyev V.V., Stepanov A.V. *Intraocular wound infection: A guide for doctors*. Moscow: Medical information Agency; 2007:83 (In Russ.)].
- Barry P, Cordoves L, Gardner S. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery*. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1–22.
- Durand M.L. The post — Endophthalmitis Vitrectomy Study era. *Arch. Ophthalmol*. 2002;120(2):233–234.
- Flinn H.W. Jr., Batra N.R. Endophthalmitis in Clinical Practice. *Springer*. 2017:1–18.
- Durand M.L. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin. Microbiol. Rev*. 2017;30(3):597–613. DOI: 10.1128/CMR.00113-16
- Fazakas A. Summarizing report on the personal ophthalmological examinations of the fungi. *Ophthalmologica*. 1953;126(2):91–109.
- Hammeke J.C., Ellis P.P. Mycotic flora of the conjunctiva. *Am. J. Ophthalmol*. 1960;49:1174–1178. DOI: 10.1016/0002-9394(60)91632-9
- Ainley R., Smith B. Fungal flora of the conjunctival sac in healthy and diseased eyes. *Br. J. Ophthalmol*. 1965;49(10):505–515. DOI: 10.1136/bjo.49.10.505
- Ando N., Takatori K. Fungal flora of the conjunctival sac. *Am. J. Ophthalmol*. 1982;94(1):67–74. DOI: 10.1016/0002-9394(82)90193-3
- Toth J., Bausz M., Imre L. Unilateral Malassezia furfur blepharitis after perforating keratoplasty. *Br. J. Ophthalmol*. 1996;80(5):488. DOI: 10.1136/bjo.80.5.488
- Pine L., Shearin W.A., Gonzales C.A. Mycotic flora of the lacrimal duct. *Am. J. Ophthalmol*. 1961;52:619–625.
- Muccioli C., Belfort R. Jr., Neves R., Limbal and choroidal Cryptococcus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol*. 1995;120(4):539–540. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72677-7
- Jani B.R., Rinaldi M.G., Reinhart W.J. An unusual case of fungal keratitis: *Metarrhizium anisopliae*. *Cornea*. 2001;20(7):765–768. DOI: 10.1097/00003226-200110000-00020
- Hemady R., Sainz de la Maza M., Raizman M.B., Six cases of scleritis associated with systemic infection. *Am. J. Ophthalmol*. 1992;114(1):55–62. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77413-6
- Sinskey R.M., Anderson W.B. Miliary blastomycosis with metastatic spread to posterior uvea of both eyes. *AMA Arch. Ophthalmol*. 1955;54(4):602–604.
- Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Окунева М.В. Грибковый эндофтальмит. *Офтальмохирургия*. 2019;2:70–75. [Tereshhenko A.V., Trifanenkova I.G., Okuneva M.V. Fungal endophthalmitis. *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgija*. 2019;2:70–75 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-70-75
- McLaughlin D.J., Spathofora J.W. (eds). *The Mycota 7. Systematics and Evolution* part A. Springer, Heidelberg. 2014.
- Tedersoo L., Sanchez-Ramirez S., Koljalg U. High-level classification of the Fungi and a tool for evolutionary ecological analyses. *Fungal Diversity*. 2018;90:135–159. DOI: 10.1007/s13225-018-0401-0
- Baron S. *Medical Microbiology 4th Edition*. Univ. of Texas Medical Branch. 1996:1273.
- Essman T.F., Flynn H.W. Jr., Smiddy W.E., Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg. Lasers*. 1997;28(3):185–194.
- Сомов Е.Е. *Клиническая офтальмология*. М.: МЕДпресс-информ, 2008:392. [Somov E.E. *Clinical ophthalmology*. Moscow: MEDpress-inform, 2008:392 (In Russ.)].
- Sridhar J., Flynn H., Jr., Kuriyan A. Endogenous fungal endophthalmitis: risk factors, clinical features, and treatment outcomes in mold and yeast infections. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect*. 2013;3(1):60. DOI: 10.1186/1869-5760-3-60
- Rao N.A., Hidayat A.A. Endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared with aspergillosis. *Am. J. Ophthalmol*. 2001;3(2):244–251. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00968-0
- Schiedler V., Scott I.U., Flynn H.W. Jr. Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Am. J. Ophthalmol*. 2004;3(4):725–731. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.11.013
- Klotz S.A., Penn C.C., Negvesky G.J., Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin. Microbiol. Rev*. 2000;13(4):662–685. DOI: 10.1128/cmr.13.4.662-685.2000
- Rao N.A., Hidayat A. A. Comparative clinicopathologic study of endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared to aspergillosis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2000;98:183–193. Discussion 193–194.
- Lundquist O., Osterlin S. Glucose concentration in the vitreous of nondiabetic and diabetic human eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1994;32(2):71–74. DOI: 10.1007/BF00171666
- Kato H., Yoshimura Y., Suido Y. Prevalence of, and risk factors for, hematogenous fungal endophthalmitis in patients with Candida bloodstream infection. *Infection*. 2018;46(5):635–640. DOI: 10.1007/s15010-018-1163-z
- Lei B., Jiang R., Gu R. Endogenous Fungal Endophthalmitis Associated with Genitourinary Procedures. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2019;27(5):747–755. DOI: 10.1080/09273948.2018.1465100
- Kloess P.M., Stulting R.D., Waring G.O. 3rd. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am. J. Ophthalmol*. 1993;115(3):309–316. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)73580-9
- Solomon R., Donnenfeld E.D., Azar D.T. Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: results of an ASCRS survey // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2003; 29(10): 2001–2006. DOI: 10.1016/s0886-3350(03)00512-1
- Sridhar M.S., Garg P, Bansal A.K. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2000;26(4):613–615. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00459-9
- Gupta A., Srinivasan R., Kaliaperumal S., Post-traumatic fungal endophthalmitis — a prospective study. *Eye (Lond)*. 2008;22(1):13–17. DOI: 10.1038/sj.eye.6702463
- Naumann G., Green W.R., Zimmerman L.E. Mycotic keratitis. A histopathologic study of 73 cases. *Am. J. Ophthalmol*. 1967;64(4):668–682.
- Chang S.W., Tsai M.W., Hu F.R. Deep Alternaria keratomycosis with intraocular extension. *Am. J. Ophthalmol*. 1994;117(4):544–545. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70025-x
- Smith T.C., Benefield R.J., Kim J.H. Risk of Fungal Endophthalmitis Associated with Cataract Surgery: A Mini-Review. *Mycopathologia*. 2015;180(5–6):291–297. DOI: 10.1007/s11046-015-9932-z
- Mikosz C.A., Smith R.M., Kim M. Fungal endophthalmitis associated with compounded products. *Emerg. Infect. Dis*. 2014;20(2):248–256. DOI: 10.3201/eid2002.131257
- Strausbaugh L.J., Sewell D.L., Ward T.T. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J. Clin. Microbiol*. 1994;32:2299–2300.
- AlHaddaq A., AlMalki S., AlShahwana S. Late onset endophthalmitis associated with unexposed glaucoma valved drainage device. *Saudi J. Ophthalmol*. 2016;30(2):125–127. DOI: 10.1016/j.sjopt.2015.12.005
- Paliourea S., Relhan N., Leung E. Delayed-onset Candida parapsilosis cornea tunnel infection and endophthalmitis after cataract surgery: Histopathology and clinical course. *Am. J. Ophthalmol. Case. Rep*. 2018;11:109–114. DOI: 10.1016/j.ajoc.2018.06.011
- Бхавсар А.Р. *Витреоретинальная хирургия*. М.: Логосфера; 2013:259–264. [Bhavsar A.R. *Vitreoretinal'naja hirurgija*. Moscow: Logosfera; 2013:259–264 (In Russ.)].
- Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. *Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты*. М.: Офтальмология; 2010:14–15. [Maljugin B.E., Shpak A.A., Morozova T.A. *Pharmacological support of modern cataract surgery*. Moscow: Ophthalmology; 2010:14–15 (In Russ.)].
- Barry P, Cordoves L, Gardner S. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery*. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1–22.
- Новицкая И.В., Сомова В.В. К вопросу выявления грибковой инфекции глаз. *Успехи медицинской микологии*. 2005;14:156–159. [Novickaja I.V., Somova V.V. On the issue of detecting fungal eye infection. *Advances in medical Mycology = Uspehi medicinskoj mikologii*. 2005;14:156–159 (In Russ.)].
- Breit S.M., Hariprasad S.M., Mieler W.F. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am. J. Ophthalmol*. 2005;139(1):135–140. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.08.077
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect Dis*. 2009;48:503–535. DOI: 10.1086/596757
- Walsh T.J., Anaisie E.J., Denning D.W. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2008;46:327–360. DOI: 10.1086/525258
- O'Day D.M., Head W.S., Robinson R.D. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr. Eye Res*. 1985;4(2):131–134. DOI: 10.3109/02713688508999978
- Louie A., Liu W., Miller D.A. Efficacies of high-dose fluconazole plus amphotericin B and high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthalmitis, and pyelonephritis due to *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999;43(12):2831–2840.
- Naidoff M.A., Green W.R. Endogenous Aspergillus endophthalmitis occurring after kidney transplant. *Am. J. Ophthalmol*. 1975;79(3):502–509. DOI: 10.1016/0002-9394(75)90628-5
- Roney P, Barr C., Chun C. Endogenous Aspergillus endophthalmitis. *Rev. Infect. Dis*. 1986;8(6):955–958. DOI: 10.1093/clindis/8.6.955
- Weishaar P.D., Flynn H.W., Jr, Murray T.G. Endogenous Aspergillus endophthalmitis: clinical features and treatment outcomes. *Ophthalmology*. 1998;105(1):57–65. DOI: 10.1016/s0161-6420(98)71225-3
- Axelrod A.J., Peyman G.A., Apple D.J. Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. *Am. J. Ophthalmol*. 1973;76(4):578–583. DOI: 10.1016/0002-9394(73)90753-8
- Souri E.N., Green W.R., Intravitreal amphotericin B toxicity. *Am. J. Ophthalmol*. 1974;78(1):77–81. DOI: 10.1016/0002-9394(74)90012-9
- Green W.R., Bennett J.E., Goos R.D. Ocular penetration of amphotericin B: a report of laboratory studies and a case report of postsurgical Cephalospor-

- rium endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 1965;73:769-775. DOI: 10.1001/archophth.1965.00970030771004
58. Goldblum D., Rohrer K., Frueh B.E. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(12):3719-3723. DOI: 10.1128/AAC.46.12.3719-3723.2002
59. Cannon J.P., Fiscella R., Pattharachayakul S. Comparative toxicity and concentrations of intravitreal amphotericin B formulations in a rabbit model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44(5):2012-2017. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.02-1020>
60. O'Day D.M., Foulds G., Williams T.E., Ocular uptake of fluconazole following oral administration. *Arch. Ophthalmol.* 1990;108(7):1006-1008. DOI: 10.1001/archophth.1990.01070090108050
61. Schulman J.A., Peyman G., Fiscella R. Toxicity of intravitreal injection of fluconazole in the rabbit. *Can. J. Ophthalmol.* 1987;22(6):304-306.
62. Wingard L.B., Jr., Zuravleff J.J., Doft B.H. Intraocular distribution of intravitreal administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989;30:2184-2189.
63. Kernt M., Neubaer A.S., De Kaspar H.M. Intravitreal voriconazole: in vitro safety-profile for fungal endophthalmitis. *Retina.* 2009;29(3):362-370. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31818d4b9b
64. Gao H., Pennesi M.E., Shah K. Intravitreal voriconazole: an electroretinographic and histopathologic study. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122(11):1687-1692. DOI: 10.1001/archophth.122.11.1687
65. Shen Y.C., Wang M.Y., Wang C.Y. Clearance of intravitreal voriconazole. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(5):2238-2241. DOI: 10.1167/iovs.06-1362
66. Sponsel W.E., Graybill J.R., Nevarez H.L. Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86(7):829-830. DOI: 10.1136/bjo.86.7.829-a
67. Gharaghani M., Hivary S., Taghipour S. Luliconazole, a highly effective imidazole, against *Fusarium* species complexes. *Med. Microbiol. Immunol.* 2020. [Epub ahead of print].
68. Yoshizumi M.O., Banihashemi A.R. Experimental intravitreal ketoconazole in DMSO. *Retina.* 1988;8(3):210-215. DOI: 10.1097/00006982-198808030-00012
69. Morris M.I., Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2006;63(18):1693-1703. DOI: 10.2146/ajhp050464.p1
70. Groll A.H., Gullick B.M., Petraitiene R. Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45(2):596-600. DOI: 10.1128/AAC.45.2.596-600.2001
71. Harrison J.M., Glickman R.D., Ballentine C. Retinal function assessed by ERG before and after induction of ocular aspergillosis and treatment by the anti-fungal, micafungin, in rabbits. *Doc. Ophthalmol.* 2005;110(1):37-55. DOI: 10.1007/s10633-005-7342-0
72. Chhablani J. Fungal endophthalmitis. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2011;9(12):1191-1201. DOI: 10.1586/eri.11.139

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Казайкин Виктор Николаевич  
доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий витреоретинальным отделением  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Пономарев Вячеслав Олегович  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий диагностическим отделением  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Center IRTC "Eye Microsurgery"  
Kazaykin Viktor N.  
MD, eye surgeon, Head of Vitreoretinal Department  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Ekaterinburg Center IRTC "Eye Microsurgery"  
Ponomarev Vyacheslav O.  
PhD, eye surgeon, Head of Diagnostic Department  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

# БЕРЕЖНО ЗАЩИТИМ ТО, ЧТО ДАЛА ПРИРОДА



Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29  
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrikhin.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## Персонализированный подход к лечению пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы

Е.И. Беликова<sup>1,2</sup>Г.А. Шарова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»  
пр. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):566–571

Латентная стадия закрытоугольной глаукомы — функциональный ангулярный блок, приводящий к прогрессированию глаукомы при отсутствии лечения. **Цель:** определить тактику и оценить результаты персонализированного подхода к хирургическому лечению пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы. **Пациенты и методы.** Был проведен анализ результатов хирургического лечения 35 пациентов (56 глаз) с латентной стадией закрытоугольной глаукомы. Первая группа (I) включала пациентов с аккомодирующим прозрачным хрусталиком, отсутствием либо наличием аметропии не более 1,0 диоптрии, высоким рейтингом качества жизни по опроснику VF14 (Visual Function). Всем пациентам I группы выполнена персонализированная комбинированная лазерная иридэктомия с предварительной коагуляцией радужной оболочки. Вторая группа (II) включала пациентов с мало аккомодирующим по причине пресбиопии, прозрачным либо непрозрачным хрусталиком, отсутствием либо наличием аметропии выше 1,0 D, низким рейтингом качества жизни. Пациенты второй группы были разделены на две подгруппы: II A — всем пациентам выполнена персонализированная комбинированная лазерная иридэктомия с предварительной коагуляцией радужной оболочки, II B — всем пациентам выполнена фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы. Результат хирургического лечения оценивали по динамике глубины передней камеры, степени открытия угла передней камеры в соответствии с классификацией Ван-Бойнингена, по данным опросника качества жизни VF14. **Результаты.** Во всех группах увеличилась степень открытия угла передней камеры глаза и глубина передней камеры, но показатели варьировали. В группе II B результаты были достоверно максимально эффективными. В I группе рейтинг качества жизни после лазерной иридэктомии не изменился и остался стабильно высоким, во II B — значительно повысился, а во II A остался сниженным. **Заключение.** Персонализированная комбинированная лазерная иридэктомия с предварительной коагуляцией радужной оболочки и фактоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ являются эффективными методами лечения латентной стадии закрытоугольной глаукомы. В случае сохраненной аккомодации, прозрачного хрусталика, отсутствия аметропии, высокого рейтинга качества жизни по опроснику VF14 достаточно выполнения персонализированной лазерной иридэктомии для лечения латентной стадии закрытоугольной глаукомы. В случае аметропии, отсутствия или слабой аккомодации по причине пресбиопии, а тем более катарактальных изменений в хрусталике, низкого рейтинга качества жизни необходима фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы.

**Ключевые слова:** закрытоугольная глаукома и катаракта, лазерная иридэктомия, фактоэмульсификация при глаукоме, аметропия и закрытоугольная глаукома

**Для цитирования:** Беликова Е.И., Шарова Г.А. Персонализированный подход к лечению пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(3S):566–571. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-566-571>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# A Personalized Approach to the Treatment of Patients with Latent Stage Angle-Closure Glaucoma

E.I. Belikova<sup>1,2</sup>, G.A. Sharova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Institute of the Professional Development  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup> Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova  
Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):566–571**

A latent stage of angle-closure glaucoma is a functional unit, which leads to the progression of glaucoma in the absence of treatment. **Purpose.** To determine tactics and to evaluate the results of a personalized approach to treatment in patients with a latent stage of angle-closure glaucoma. **Patients and methods.** An analysis of surgical treatment of 35 patients (56 eyes) with latent stage of angle-closure glaucoma has been carried out. The first group (I) included patients with accommodative a transparent lens, the absence or the presence of ametropia is not more than 1.0 diopter, a high rating for the quality of life according to the questionnaire VF14 (Visual Function). All patients in group I were treated with a personalized combined laser iridectomy with a preliminary coagulation of the iris. The second group (II) included patients with a little accommodative, transparent or opaque lens, the absence or presence of ametropia more than 1.0 D, a low ranking for the quality of life. The second group of patients was divided into two subgroups: IIA — all the patients underwent personalized combined laser iridectomy with a preliminary coagulation of the iris; IIB — all the patients underwent phacoemulsification with intraocular lens implantation. The result of surgical treatment was evaluated in terms of the depth of the anterior chamber, the degree of opening of the anterior chamber angle in accordance with the classification of van-Beuningen, according to the questionnaire of quality of life VF14. **Results.** The degree of opening of the eye anterior chamber angle and anterior chamber depth have been increased in all the groups, but the indicators have varied. In group IIB the results were significantly effective and credible. In group I, the ranking of quality of life after laser iridectomy was not changed, remained consistently high; in the IIB it was significantly increased, while in the IIA it remained low. **Conclusion.** Personalized combined laser iridectomy with a preliminary coagulation of the iris and phacoemulsification with IOL implantation are effective methods of treatment the latent stage of angle-closure glaucoma. The laser iridectomy as a treatment of latent stage of angle-closure glaucoma is sufficient in the case of conserved accommodation, of the crystalline lens, the absence of ametropia and the high rating for the quality of life questionnaire VF14. Phacoemulsification with intraocular lens implantation is required in the case of ametropia, poor accommodation or its absence and especially cataract changes in the lens, the low for the quality of life.

**Keywords:** angle-closure glaucoma and cataract, laser iridectomy, phacoemulsification and glaucoma, ametropia and angle-closure glaucoma

**For citation:** Belikova E.I., Sharova G.A. A Personalized Approach to the Treatment of Patients with Latent Stage Angle-Closure Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):566–571. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-566-571>

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

**There is no conflict of interests**

Латентная стадия закрытоугольной глаукомы (ЛСЗУГ) — предпатологическое состояние, встречающееся в литературе под названием функциональный ангулярный блок [1], приводящее при отсутствии адекватного лечения к развитию глаукомной оптической нейропатии. Лечение ЛСЗУГ имеет свою историю. Первоначально использовался пилокарпина гидрохлорид. Смещение радужной оболочки за счет миоза, вызванного действием м-холиномиметика, способствует открытию шлеммова канала и нормализации оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть. Общеизвестны побочные эффекты пилокарпина и осложнения, вызванные длительным применением этого препарата, поэтому в настоящее время его применение ограничено. С внедрением лазерной иридэктомии (ЛИЭ) проблема лечения закрытоугольной глаукомы (ЗУГ), казалось бы, решилась. Открытие угла передней камеры (УПК) с визуализацией трабекулы после лазерных операций создает благоприятные гидродинамические условия [2], избавляет пациента от необходимости постоянно закапывать гипотензивные препараты. Однако ЗУГ часто сочетается

с аметропией, особенно гиперметропией. Короткому переднезаднему размеру глазного яблока соответствует мелкая передняя камера и закрытый угол. В связи с активным образом жизни и профессиональными требованиями зачастую пациенты не хотят использовать дополнительные средства коррекции. Кроме того, возможные катарактальные изменения в хрусталике, помимо снижения качества жизни, также вызывают переднее смещение иридохрусталиковой диафрагмы и сужение УПК, что повышает риск развития ЗУГ.

На современном этапе фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭ + ИОЛ) при ангулярном блоке, индуцированном хрусталиком в связи с набухающей катарактой или гиперметропией, позволяет восстановить функциональное пространство для структур иридоцилиарной зоны, нормализовать гидродинамику и улучшить зрительные функции [3]. Наряду с этим желание пациента в пресбиопическом возрасте избавиться от первичной аномалии рефракции (гиперметропии) и от пресбиопии с одномоментной профилактикой развития вторичной глаукомы является серьезным показанием

E.I. Belikova, G.A. Sharova

Contact information: Sharova Galina A. [galina.shar@mail.ru](mailto:galina.shar@mail.ru)

567

к ФЭ и логичной альтернативой профилактической ЛИЭ [4, 5]. В настоящее время в доступной литературе нет четких клинических рекомендаций по тактике ведения таких пациентов и последовательности лечебных мероприятий для получения оптимального результата с минимальным процентом возможных осложнений, что явилось основанием для проведения данного исследования и оценки эффективности нашей тактики лечения.

**Цель** настоящей работы — определить тактику и оценить результаты персонализированного подхода к лечению (комбинированная лазерная иридэктомия с предварительной коагуляцией радужной оболочки или фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы) пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов хирургического лечения 35 пациентов (56 глаз) с ЛСЗУГ (11 (31 %) мужчин и 24 (69 %) женщины) в срок от момента обращения до 3 месяцев после хирургического лечения. Возраст пациентов варьировал от 38 до 69 лет, в среднем составляя  $51,34 \pm 10,09$  года (мужчины  $51,45 \pm 11,26$ , женщины  $51,29 \pm 9,75$ ). Были проведены следующие офтальмологические исследования: визометрия, авторефрактометрия, определение запаса абсолютной аккомодации, пневмотонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, оптическая биометрия с акцентом на глубину передней камеры и переднезадний размер глазного яблока, офтальмоскопия, компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография. Дополнительно использовали способ прогнозирования функционального ангулярного блока передней камеры глаза на латентной стадии закрытоугольной глаукомы [6].

Пациенты были разделены на две группы с учетом оценки прозрачности хрусталика, наличием либо отсутствием аметропии, аккомодации, а также с учетом тестирования по опроснику качества жизни VF14 (Visual Function) [7–9] при разных видах деятельности до и после лечения (чтение, вождение, спорт и т.д.). Объем абсолютной аккомодации определяли монокулярно с помощью измерительной линейки, оптометров для близи и набора пробных стекол, а при недостаточных зрительных функциях — по возрасту пациента. В исследование не включали пациентов с другими стадиями ЗУГ, зрелой катарактой, заболеваниями сетчатки и другими тяжелыми заболеваниями глаз, при которых невозможно исследовать аккомодацию.

Первая группа (I) включала: 11 пациентов (17 глаз) с прозрачным хрусталиком, отсутствием аметропии либо ее наличием не более 1,0 диоптрии (D), запасом абсолютной аккомодации выше 1,0 D. Рейтинг, отражающий взгляд пациента на состояние своих зрительных функций, по результатам опросника качества жизни в этой группе, составлял не ниже 70 баллов. Всем пациентам первой группы была выполнена персонализированная методика

комбинированной лазерной иридэктомии с предварительной коагуляцией радужной оболочки (ПКЛИЭ).

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕТОДИКА КОМБИНИРОВАННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ИРИДЭКТОМИИ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КОАГУЛЯЦИЕЙ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ

В отличие от стандартной методики<sup>1</sup>, использовали унифицированную анкету для оценки состояния здоровья пациента, возможных иммунологических, инфекционных, аллергических нарушений соматического статуса, требующих дополнительного медикаментозного сопровождения до и после операции, консультации узких специалистов. Персонализированный подход продиктован более высоким уровнем реактивной гипертензии после лазерной иридэктомии у пациентов с сопутствующей соматической патологией [10]. ПКЛИЭ выполняли двухэтапно в один визит. Первый этап — коагуляция радужки при мощности 400–600 мВт с экспозицией 0,1–0,15 с при диаметре светового пятна в фокальной плоскости от 100 до 500 мкм. На 11 и 13 часах по периферии радужной оболочки, предпочтительно в проекции лакун, формировали два участка уплощения овальной формы с последующим развитием локальной зоны атрофии. Был использован офтальмологический лазер Visulas 532s (Carl Zeiss, Germany). На втором этапе в подготовленных участках с помощью излучения YAG-лазера Optimis II (Quantel Medical, France) формировали два сквозных отверстия. Перфорация радужки достигалась 2–5 импульсами с энергией в импульсе 3–5 мДж длительностью 4 нс при диаметре светового пятна в фокальной плоскости системы наведения щелевой лампы 10 мкм. Медикаментозное сопровождение лазерного вмешательства выполняли в соответствии со способом определения тактики ведения пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы и синдромом пигментной дисперсии [11].

Вторая группа (II) включала 24 пациентов (39 глаз) с нижеперечисленными признаками: помутнение в хрусталике, аметропия выше 1,0 D, запас абсолютной аккомодации менее 1,0 D по причине пресбиопии, удовлетворенность качеством жизни по опроснику VF-14 менее 70 баллов. Пациенты второй группы были разделены на две подгруппы:

II А — 9 пациентов (13 глаз), которым выполнена ПКЛИЭ, так как больные данной группы по психологическим и материальным причинам не были готовы к ФЭ + ИОЛ;

II В — 15 пациентов (26 глаз), которым выполнена ФЭ с имплантацией однофокальной либо мультифокальной ИОЛ в соответствии с рефракцией цели. ФЭ выполняли с применением модифицированной одномоментной трабекулопластики *ab interno* для достижения оптимального анатомо-реконструктивного эффекта [12].

<sup>1</sup> Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Шуко. М., 2008. 136 с.

**Таблица.** Оценка параметров глаза до и после персонализированной комбинированной лазерной иридэктомии (I и II A), до и после фанкоэмульсификации с имплантацией ИОЛ (II B)

**Table.** Assessment of eye parameters before and after personalized combined laser iridectomy (I and II A), before and after phacoemulsification with IOL implantation (II B)

Показатели / Indicators		Группы исследования / Groups of exploration		
		I (n = 17)	II A (n = 13)	II B (n = 26)
Глубина передней камеры, мм / ACD, mm (min-max)	до операции <sup>1</sup> / before surgery	2,56 ± 0,16 (2,19–2,87)	2,6 ± 0,18 (2,21–2,79)	2,6 ± 0,15 (2,18–2,79)
	после операции <sup>2</sup> / after surgery	2,65 ± 0,14 (2,3–2,92)	2,67 ± 0,19 (2,23–2,89)	4,53 ± 0,29 (3,95–5,11)
	средний прирост / average increase	0,09	0,07	1,93
	p value <sub>2</sub>	p < 0,001	p = 0,017	p < 0,001
Степень открытия УПК Van Boiningen / Degree of anterior chamber angle	до операции <sup>3</sup> / before surgery	0–1	0–1	0–1
	после операции <sup>4</sup> / after surgery	2–3	2–3	3–4
	p value <sub>4</sub>	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
УПК в верхнем секторе / Anterior chamber angle in the upper sector	до операции <sup>5</sup> / before surgery	8,47 ± 2,13°	8,46 ± 1,83°	8,40 ± 2,28°
	после операции <sup>6</sup> / after surgery	16,26 ± 2,74°	16,20 ± 3,13°	27,33 ± 5,27°
	средний прирост / average increase	7,79°	7,77°	18,93°
	p value <sub>6</sub>	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

Результат оценивали на 3-м месяце после операции по четырем параметрам: динамика глубины передней камеры (использовали оптический биометр NIDEK AL-Scan), степень ширины УПК в соответствии с классификацией Ван-Бойнингена, рекомендованной национальным руководством по глаукоме, изменение ширины УПК в верхнем секторе и данные опросника качества жизни VF-14.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics версия 26. Исследования предусматривали определение средних, максимальных и минимальных показателей, стандартное отклонение, значение *t*-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при значении *p* < 0,05.

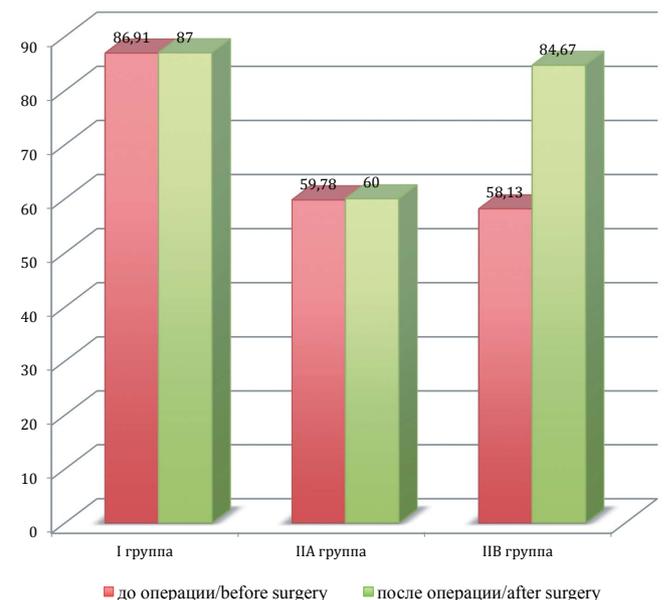
## РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе у всех пациентов после ПКЛИЭ по данным гониоскопии достоверно (*p* < 0,001) увеличился УПК глаза от 0–1-й до 2–3-й степени, достоверно (*p* < 0,001) возросла глубина передней камеры глаза с 2,56 ± 0,16 до 2,65 ± 0,14 мм, средний прирост составил 0,09 мм, достоверно (*p* < 0,01) увеличилась ширина УПК в верхнем секторе с 8,47 ± 2,13° до 16,26 ± 2,74°, средний прирост составил 7,79° (табл.).

Показатель рейтинга качества жизни после операции практически не изменился, остался стабильно высоким (до операции 86,91 ± 4,11 балла, после операции 87,00 ± 4,18 балла, улучшение качества жизни по опроснику V14 статистически достоверно не доказано, *p* = 0,902) (рис.).

Во II A группе УПК по Ван-Бойнингену достоверно (*p* < 0,001) увеличился с 0–1-й до 2–3-й степени, достоверно (*p* = 0,017) возросла глубина передней камеры глаза с 2,60 ± 0,18 до 2,67 ± 0,19 мм, средний прирост составил 0,07 мм, достоверно (*p* < 0,01) увеличилась ширина УПК в верхнем секторе с 8,46 ± 1,83° до 16,20 ±

3,13°, средний прирост составил 7,77°. Показатель рейтинга качества жизни после операции остался стабильно сниженным (до операции 59,78 ± 5,35 балла, после операции 60 ± 4,89 балла), улучшение качества жизни по V14 статистически достоверно не доказано, достоверность *p* = 0,871. Во II B группе у всех пациентов на гониоскопии достоверно (*p* < 0,001) открылся УПК от 0–1-й до 3–4-й степени, достоверно (*p* < 0,001) возросла глубина передней камеры глаза с 2,60 ± 0,15 до 4,53 ± 0,29 мм, средний прирост составил 1,93 мм, достоверно (*p* < 0,01) увеличилась ширина УПК в верхнем секторе с 8,40 ± 2,28° до 27,33 ± 5,27°, средний прирост составил 18,93°. Показатель рейтинга качества жизни после операции



**Рис.** Оценка качества жизни по опроснику VF14

**Fig.** Assessment for the quality of life according to the VF14 questionnaire

значительно возрос (с  $58,13 \pm 5,45$  до  $84,67 \pm 5,42$  балла), статистическая достоверность доказана ( $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех трех группах наблюдалась положительная динамика относительно глубины передней камеры и открытия УПК, но в разной степени. Закономерно лучшие топографические показатели достигнуты после ФЭ + ИОЛ, чем после ПКЛИЭ. Создание дополнительного пути оттока внутриглазной жидкости из передней камеры в заднюю путем формирования лазерной колобомы в радужке — это временная профилактическая мера, так как при увеличении плотности ядра и массы хрусталика с возрастом дистанция «радужка—хрусталик» уменьшается [3]. Кроме того, пациенты после ЛИЭ нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении по причине нерадикального решения проблемы, что не всегда их устраивает и может привести к дальнейшему закрытию УПК. В исследованиях, проведенных на глазах с хроническим процессом, количество задних синехий было меньше в группе пациентов, прооперированных по поводу ЗУГ методом ФЭ + ИОЛ, чем в группе с предшествующей ЛИЭ [13]. Впервые лечение первичной ЗУГ путем замены нативного прозрачного и непрозрачного хрусталика на искусственный в 1988 г. предложил Erik L. Greve [14]. Современная хирургия катаракты методом ФЭ завоевывает все больше прав как гипотензивная операция, так как происходит оптимизация внутриглазной топографии и гидродинамики [15]. Эффективность данной методики подтверждена неоднократно [3–5, 13, 16–18], но исследования в основном проводились без учета латентной стадии глаукомы, уже при наличии явной клинической картины вплоть до приступа ЗУГ и при хронической ЗУГ. Дополнительно результат оценивали по уровню снижения внутриглазного давления и по уменьшению количества принимаемых гипотензивных препаратов.

Наше исследование проведено именно на стадии латентного закрытия УПК. В настоящее время нет единого мнения по поводу выделения отдельной стадии ЗУГ как латентной доклинической стадии, а также по поводу единой тактики лечения данного состояния. В качестве критериев, необходимых для выбора тактики именно на латентной стадии, необходимо обращать внимание на наличие пресбиопических проблем с аккомодацией, а также на субъективную оценку качества жизни. Использование опросника VF14 позволяет проводить психологическую предоперационную подготовку пациентов и помогает в выборе метода лечения ЛСЗУГ. В случае прозрачного хрусталика, при отсутствии аметропии и пресбиопических проблем с аккомодацией, вполне достаточно выполнения ПКЛИЭ для устранения функционального ангулярного блока, так как именно в латентную стадию еще отсутствуют гониосинехиальная облитерация, эксфолиации, склероз, пигмент в УПК, вызванные хроническим течением заболевания.

По результатам нашего исследования после ПКЛИЭ глубина передней камеры и степень открытия УПК достоверно увеличились. Субъективная оценка качества жизни у таких пациентов изначально высокая, что накладывает элемент сложности в отношении коммуникации с пациентом и объяснения необходимости каких-либо хирургических вмешательств при высокой остроте и качестве зрения и отсутствии симптомов заболевания. При наличии пресбиопических проблем с аккомодацией, аметропии, а тем более катарактальных изменений в хрусталике проведение ФЭ + ИОЛ несомненно показано, так как субъективная оценка качества жизни уже снижена, а дальнейшее увеличение хрусталика с возрастом неизбежно приведет к переходу глаукомы из доклинической латентной стадии в явную хроническую с органическими изменениями в области УПК. По данным нашего исследования, после ФЭ + ИОЛ пациенты имеют лучшие показатели анатомии УПК и выше балл качества жизни по опроснику VF14, чем после ПКЛИЭ.

Таким образом, по нашему мнению, хирургическая тактика (ПКЛИЭ или ФЭ + ИОЛ) необходима уже на латентной стадии ЗУГ, иначе при затягивании сроков оперативного лечения не всегда достигается полный анатомо-реконструктивный эффект [1], а образование в дальнейшем гониосинехий создает интраоперационные риски, в том числе в глазах с предшествующей ЛИЭ [10].

## ВЫВОДЫ

1. Персонализированная комбинированная лазерная иридэктомия и факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы являются эффективными методами лечения латентной стадии закрытоугольной глаукомы и профилактикой развития острого приступа глаукомы.
2. Персонализированный подход в оценке функциональных и анатомических параметров глазного яблока, прогноза зрительных функций, а также качества жизни пациентов и соматического статуса является определяющим в тактике лечения данной патологии и позволяет получить наиболее эффективный результат.
3. Персонализированная комбинированная лазерная иридэктомия — метод первого выбора при наличии прозрачного хрусталика, при сохранной аккомодации, высоком рейтинге качества жизни и отсутствии аметропии.
4. Факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы — метод первого выбора при наличии катаракты, аметропии, низкого рейтинга качества жизни и невозможности аккомодации в полном объеме по причине пресбиопии.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Беликова Е.И. — научное редактирование, написание текста, выполнение факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ, расчет ИОЛ, консультирование пациентов;

Шарова Г.А. — выполнение персонализированной комбинированной лазерной иридэктомии, консультирование, подбор пациентов, написание текста, статистический анализ, подготовка иллюстраций, техническое редактирование, оформление библиографии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шуко А.Г., Чешейко Е.Ю., Юрьева Т.Н. Критерии дифференциальной диагностики функционального ангулярного блока — латентной стадии закрытоугольной глаукомы. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2012;148(12):239–243. [Shchuko A.G., Chesheyko Ye.Yu., Yuryeva T.N. Criteria for differential diagnostics of functional angular block — latent stage of closed — angle glaucoma. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennoy universiteta*. 2012;148(12):239–243 (In Russ.).]
2. Даниленко О.В., Большунов А.В., Ильина Т.С. Влияние лазерной иридэктомии на анатомо-функциональные показатели при первичной закрытоугольной глаукоме с относительным зрачковым блоком. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(4):48–55. [Danilenko O.V., Bol'shunov A.V., Il'ina T.S. Laser iridectomy influence on anatomical and functional characteristics in primary angle-closure glaucoma and relative papillary block. *National Journal of Glaucoma = Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2014;13(4):48–55 (In Russ.).]
3. Егорова Э.В., Файзиева У.С. Фактоэмulsionификация — операция первого выбора при первичной закрытоугольной глаукоме, индуцированной хрусталиком. *Глаукома*. 2012;3:12–17. [Egorova E.V., Fayzieva U.S. Phacoemulsification is an operation of choice in primary angle closure glaucoma with block induced by the lens. *Glaucoma = Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2012;3:12–17 (In Russ.).]
4. Jacobi P.C., Dietlein T.S., Leuke C. Primary phacoemulsification and intraocular lens implantation for acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1597–1603. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01123-5
5. Lam D.S., Leung D.Y., Tham C.C., Li F.C., Kwong Y.Y. Randomized trial of early phacoemulsification versus peripheral iridotomy to prevent intraocular pressure rise after acute primary angle closure. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1134–1140. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.033
6. Беликова Е.И., Шарова Г.А. Способ прогнозирования функционального ангулярного блока передней камеры глаза на латентной стадии закрытоугольной глаукомы. *Патент RU 2730971*, 19.03.2020. [Belikova E.I., Sharova G.A. A method for diagnosing the functional angular block of the anterior chamber of the eye in the latent stage of angle-closure glaucoma. *Patent RU 2730971*, 19.03.2020 (In Russ.).]
7. Alonso J., Espallargues M., Andersen T.F., Cassard S.D., Dunn E., Bernth-Petersen P. International applicability of the VF-14. An index of visual function in patients with cataracts. *Ophthalmology*. 1997;104(5):799–807. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30230-9
8. Linder M., Chang T.S., Scott I.U., Hay D., Chambers K., Sibley L.M. Validity of the visual function index (VF-14) in patients with retinal disease. *Arch. Ophthalmol.* 1999;117(12):1611–1616. DOI: 10.1001/archoph.117.12.1611
9. Либман Е.С., Гальперин М.Р., Гришина Е.Е., Сенкевич Н.Ю. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных. *Российский офтальмологический журнал. Клиническая офтальмология*. 2002;3(3):119–121. [Libman E.S., Galperin M.R., Grishina E.E., Senkevich N.Yu. Methods for evaluation of the life quality in ophthalmologic patients. *Russian ophthalmological journal. Clinical ophthalmology = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2002;3(3):119–121 (In Russ.).]
10. Беликова Е.И., Шарова Г.А. Реактивная гипертензия после комбинированной лазерной иридэктомии с адекватным медикаментозным сопровождением. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(21):6–11. [Belikova E.I., Sharova G.A. Reactive hypertension after combined laser iridectomy with adequate medication. *Effective pharmacotherapy = Effektivnaya farmakoterapiya* 2020;16(21):6–11 (In Russ.).] DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-21-6-11
11. Беликова Е.И., Шарова Г.А. Способ определения тактики ведения пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы и синдромом пигментной дисперсии. *Патент RU 2726404*, 19.03.2020. [Belikova E.I., Sharova G.A. Method for determining the management approach to patients with a latent stage of closed-angle glaucoma and syndrome of pigment dispersion. *Patent RU 2726404*, 19.03.2020 (In Russ.).]
12. Трубилин В.Н., Каира Н.А. Новая комбинированная методика одномоментной фактоэмulsionификации и вакуумной трабекулопластики ab interno. *Офтальмология*. 2014;11(1):28–36. [Trubilin V.N., Kaira N.A. A novel method of combined phacoemulsification and vacuum trabeculectomy ab interno. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2014;11(1):28–36 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2014-1-28-37
13. Imaizumi M., Takaki Y., Yamashita H. Phacoemulsification and intraocular lens implantation for acute angle closure not treated or previously treated by laser iridotomy. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2006;32(1):85–90. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.11.014
14. Greve E.L. Primary angle closure glaucoma: extracapsular cataract extraction or filtering procedure? *Int. Ophthalmol.* 1988;12 (3):157–162. DOI: 10.1007/bf00129999
15. Комарова М.Г. Операции Greve 30 лет. Где мы сейчас? *Новости глаукомы*. 2019;49(1):61–63. [Komarova M.G. Where are we now? *Glaucoma News = Novosti glaukomy*. 2019;49(1):61–63 (In Russ.).]
16. Azuara-Blanco A., Burr J., Ramsay C., et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1389–1397. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30956-4
17. Комарова М.Г. Смена парадигмы хирургического лечения глаукомы — антиглаукоматозная хирургия хрусталика как операция первого выбора. *Новости глаукомы*. 2016;37(1):112–117. [Komarova M.G. Changing the paradigm of surgical treatment of glaucoma — antiglaucomatous lens surgery, as the operation of the first choice. *Glaucoma News = Novosti glaukomy*. 2016;37(1):112–117 (In Russ.).]
18. Мошетьова Л.К., Кочергин С.А., Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Бейсекеева Ж.С. Анатомо-функциональные изменения переднего отрезка после фактоэмulsionификации катаракты при первичной закрытоугольной глаукоме. *Глаукома*. 2011;2:44–51. [Moshetova L.K., Kochergin S.A., Alekseev I.B., Samoylenko A.I., Beisekeeva J.S. Anatomic-functional changes in anterior chamber after phacoemulsification in eyes with primary angle-closure glaucoma. *Glaucoma = Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2011;2:44–51 (In Russ.).]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»

Беликова Елена Ивановна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии

главный врач клиники доктора Беликовой

ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

пр. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»

Шарова Галина Аркадьевна

врач-офтальмолог

пр. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Federal Institute of the Professional Development

Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova

Belikova Elena I.

MD, professor, head of the department of ophthalmology

chief physician of the clinic

Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

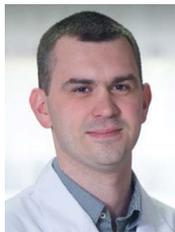
Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova

Sharova Galina A.

ophthalmologist

Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

## К вопросу о необходимости «высушивания» сетчатки при хирургии макулярного разрыва

А.Ю. Клеймёнов<sup>1</sup>В.Н. Казайкин<sup>1</sup>М.Б. Матевосян<sup>1</sup>Г.В. Чаццин<sup>1</sup>А.В. Пестов<sup>2</sup>, И.С. Пузырев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
ул. Академика Бардина, 4А, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» Уральского отделения Российской академии наук  
ул. Софьи Ковалевской, 22, Екатеринбург, 620990, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):572–576

**Цель:** на основании экспериментального исследования и расчета геометрических размеров капли влаги, образующейся в макулярной области, определить актуальность «высушивания» сетчатки во время проведения витрэктомии на этапе обмена инфузионного раствора на воздух. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 10 пациентов (10 глаз), у которых на одном глазу выполняли витрэктомию по поводу макулярного разрыва с введением воздуха. Возраст пациентов составлял от 50 до 78 лет ( $64,0 \pm 3,1$ ), размер макулярного разрыва —  $250\text{--}631$  ( $431,6 \pm 44,3$ ) мкм. После проведения субтотальной витрэктомии 27G был выполнен забор жидкости, образующейся после обмена BSS/воздух, и измерен ее объем за равные промежутки времени: 3 забора с интервалом 3 минуты. Следующим этапом для определения формы капли внутриглазной жидкости (ВГЖ), которая образуется на поверхности сетчатки во время обмена BSS/Воздух, на кадаверном глазу было исследовано смачивание поверхности сетчатки тем объемом жидкости, который был получен во время операции, и измерен ее краевой угол смачивания. Далее рассчитывали диаметр капли ВГЖ, образующейся в течение 3 минут. Учитывая то обстоятельство, что ВГЖ во время операции формируется из двух источников: в результате продукции цилиарного тела (ЦТ) ( $2,5\text{--}4,0$  мкл/мин) и дегидратации стекловидного тела (СТ) за счет давления воздуха, подаваемого в витреальную полость, был рассчитан диаметр капли ВГЖ, во-первых, при продукции ЦТ и дегидратации СТ (ЦТ + СТ); во-вторых, только при продукции ЦТ. Это дало возможность понять, каким образом образующаяся во время операции капля ВГЖ будет проецироваться на поверхность макулы. **Результаты.** Объем полученной при заборе внутриглазной жидкости составил  $60\text{--}80$  мкл ( $68,1 \pm 2,8$ ) за 3 минуты, скорость образования —  $22,7$  мкл/мин, при этом скорость образования ВГЖ в течение 9 мин снижалась на  $18\text{--}25$  %. Краевой угол смачивания составил  $14,5^\circ$ . Диаметр капли ВГЖ, образовавшейся в результате выработки ЦТ и дегидратации остатков волокон СТ, составил  $17,98$  мм. Диаметр капли, образовавшейся в результате только выработки цилиарным телом, составил  $2,6$  мм. **Выводы.** «Высушивание» сетчатки при хирургии макулярного разрыва нецелесообразно, поскольку на поверхности сетчатки постоянно образуется ВГЖ, объем которой имеет достаточные размеры, чтобы вызвать разгерметизацию разрыва. Отказ от этой манипуляции не повлияет на анатомическую эффективность операции и снизит операционную травму.

**Ключевые слова:** внутриглазная жидкость, витрэктомия, макулярный разрыв, угол смачивания

**Для цитирования:** Клеймёнов А.Ю., Казайкин В.Н., Матевосян М.Б., Чаццин Г.В., Пестов А.В., Пузырев И.С. К вопросу о необходимости «высушивания» сетчатки при хирургии макулярного разрыва. *Офтальмология*. 2020;17(3S):572–576. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-572-576>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Need for the Retina's Surface "Drying" during Macular Hole Surgery

A.Yu. Kleymentov<sup>1</sup>, V.N. Hazaykin<sup>1</sup>, M.B. Matevosyan<sup>1</sup>, G.V. Chashchin<sup>1</sup>, A.V. Pestov<sup>2</sup>, I.S. Puzyrev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ekaterinburg Center IRTC "Eye Microsurgery"  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

<sup>2</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis  
Sofii Kovalevskoy str., 22, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):572-576**

**Purpose:** to determine the relevance of retina's surface "drying" during vitrectomy at the stage of exchange of infusion solution for air based on an experimental study and calculation of the geometric dimensions of a drop of moisture formed in the macular region. **Patients and Methods.** There were 10 patients (10 eyes), who had a vitrectomy for a macular tear with air injection in one eye. Their age was from 50 to 78 ( $64.0 \pm 3.1$ ), the size of the macular tear 250–631 ( $431.6 \pm 44.3$ )  $\mu\text{m}$ . After 27G subtotal vitrectomy intake of fluid formed after fluid-air exchange was performed and its volume was measured in equal time intervals 3 times. The next step is to determine the shape of a drop of intraocular fluid (IOF) that forms on the surface of the retina during BSS exchange. For example, in the cadaveric eye, the wetting of the retinal surface was studied with the volume of liquid that was obtained during the operation, and its edge wetting angle was measured. Given the fact that INFLOW during surgery formed from two sources: the result of the production of the ciliary body (CB) (2.5–4.0  $\mu\text{l}/\text{min}$ ) and dehydration of the vitreous body (VB) due to the pressure of the air supplied in the vitreal cavity was calculated drop diameter INFLOW first, when the product of TST and dehydration VB (CB + VB); second, only if the production CT. This made it possible to understand how a drop of HGH formed during the operation will be projected onto the surface of the macula. **Results.** Volume of intraocular fluid taken during surgery was 60–80 microliters ( $68.1 \pm 2.8$ ) for 3 minutes, or 22.7 microliters per minute. Rate of fluid formation decreased by 18–25 % for 9 minutes. Contact angle of wetting made 14.5°. Drop diameter calculated for ciliary body secretion and vitreous remnants dehydration equals 17.98 mm. Drop diameter calculated for ciliary body secretion alone equals 2.6 mm. **Conclusions.** "Drying" of the retina during macular hole surgery is impractical as intraocular fluid is constantly formed on the retina surface. Its volume is sufficient to cause opening of the hole. Refusal from this manipulation would not influence anatomic efficacy of the operation and would reduce surgical trauma.

**Keywords:** intraocular fluid, vitrectomy, macular hole, wetting angle

**For citation:** Kleymentov A.Yu., Hazaykin V.N., Matevosyan M.B., Chashchin G.V., Pestov A.V., Puzyrev I.S. The Need for the Retina's Surface "Drying" during Macular Hole Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):572-576. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-572-576>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned  
**There is no conflict of interests**

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Макулярный разрыв (МР) является одной из ведущих причин выраженного снижения зрительных функций, в первую очередь центрального зрения. Распространенность данной патологии составляет приблизительно 3,3 на 10 000 населения, у людей старше 65 лет этот показатель увеличивается в 10 раз, у женщин данное состояние встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин [1]. В настоящее время общепринятым способом лечения макулярных разрывов является 3-портовая витрэктомия 25–27G с удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и последующей газовой тампонадой витреальной полости. По современным данным, частота закрытия МР после витреальной хирургии варьирует от 68 до 98 %, наилучшие результаты обычно наблюдаются у пациентов с большими МР (более 400  $\mu\text{m}$ ) и при высокой миопии (ПЗО более 26 мм) [6, 7]. Технология лечения МР постоянно развивается, в последние годы разработаны новые интраоперационные приемы, в частности метод перевернутого лоскута ВПМ и метод аппликации аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови [2–5].

Во время операции на этапе замены инфузионного раствора на воздух хирурги сталкиваются с таким явлением, как появление жидкости в заднем сегменте поверхности сетчатки, что, как правило, вызывает смыкание краев разрыва. Размыкание краев разрыва на заключительном этапе операции вызывает дискомфорт у хирурга, и возникает вопрос — а нужно ли удалять появляющуюся жидкость, т.е. «сушить» сетчатку? Процедура удаления жидкости и каждое повторное смыкание краев разрыва сопряжены с риском травмы пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов, поэтому, когда речь идет о достижении максимально возможных зрительных функций, эта манипуляция уже не кажется совершенно безобидной.

Можно предположить, что если появление влаги на сетчатке во время обмена жидкости на воздух связано только с дегидратацией не удаленного в процессе витрэктомии стекловидного тела, то процедура «высушивания» может иметь успешное завершение и удаление влаги с поверхности сетчатки для интраоперационного смыкания краев разрыва имеет смысл. Если же появление влаги связано с продукцией цилиарным телом внутриглазной жидкости (ВГЖ), то эта процедура

A.Yu. Kleymentov, V.N. Hazaykin, M.B. Matevosyan, G.V. Chashchin, A.V. Pestov, I.S. Puzyrev

Contact information: Kleymentov Andrey Yu. [kley\\_82@mail.ru](mailto:kley_82@mail.ru)

The Need for the Retina's Surface "Drying" during Macular Hole Surgery

теряет смысл, поскольку продукция ВГЖ происходит непрерывно.

**Цель:** на основании экспериментального исследования и расчета геометрических размеров капли влаги, образующейся в макулярной области, определить актуальность «высушивания» сетчатки в процессе витрэктомии на этапе обмена инфузионного раствора на воздух.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа проведена на базе Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» и Института органического синтеза УрО РАН в период с мая 2016 по апрель 2017 г. В исследование были включены 10 пациентов (10 глаз), у которых на одном глазу выполняли витрэктомию по поводу макулярного разрыва с введением воздуха. Возраст пациентов составил от 50 до 78 лет ( $64,0 \pm 3,1$ ), размер макулярного разрыва — 250–631 ( $431,6 \pm 44,3$ ) мкм. Исследование состояло из двух этапов: клинического и лабораторного.

**Клиническое исследование.** Пациентам проводили стандартную 3-портовую витрэктомию 25–27G с окрашиванием и удалением внутренней пограничной

мембраны в макулярной области и последующей тампонадой витреальной полости воздухом. После завершения обмена инфузионного раствора на воздух выполняли забор жидкости, появляющейся на поверхности сетчатки, и измеряли ее объем за равные промежутки времени: три забора с интервалом 3 минуты.

В конце операции выполняли однократное пассивное подтягивание краев макулярного разрыва к отверстию экстраузионной канюли при подаче воздуха в витреальную полость под давлением 25–30 мм рт. ст. Подтягивание проводили без контакта канюли с сетчаткой или пигментным эпителием. Операция завершалась во всех случаях тампонадой воздухом. Срок диспансерного наблюдения составил 6 месяцев.

**Лабораторное исследование.** Был проведен математический расчет размеров капли ВГЖ, образующейся при работе цилиарного тела и дегидратации СТ (ЦТ + СТ) в лабораторных условиях. Для расчета ВГЖ, образующейся только цилиарным телом (ЦТ), использовались данные литературы [8].

Для определения формы и объема капли ВГЖ, образующейся на поверхности сетчатки после обмена BSS/Воздух, на кадаверном глазу было исследовано смачивание поверхности сетчатки тем объемом жидкости, который был получен во время операции, и далее измерен краевой угол смачивания поверхности сетчатки внутриглазной жидкостью. Измерение краевого угла смачивания и высоты капли жидкости выполняли методом фотографирования сидячей капли (каплю воды помещали на горизонтальную твердую поверхность, фотографировали и изучали параметры капли) с последующей компьютерной обработкой данных (рис. 1). Далее из формулы объема шарового сегмента были рассчитаны радиус и диаметр этих капель.



Рис. 1. Измерение краевого угла смачивания  $\theta$  (угол смачивания составил  $14,5^\circ$ )

Fig. 1. Measurement of the wetting edge angle  $\theta$  (wetting angle was  $14,5^\circ$ )

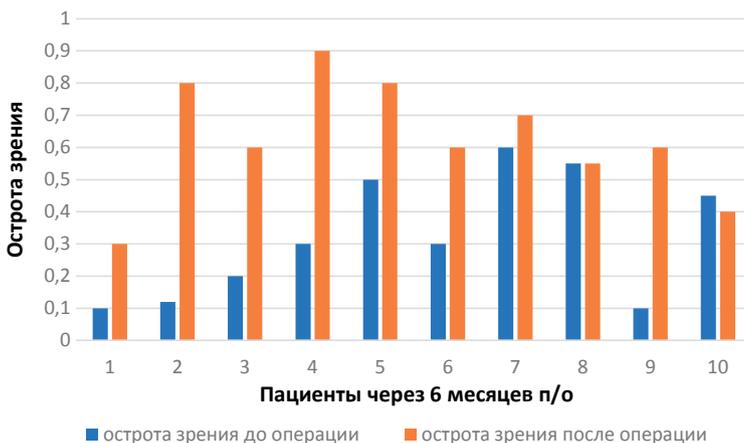


Рис. 2. График динамики остроты зрения

Fig. 2. Graph of visual acuity dynamics

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты клинического исследования

У всех пациентов макулярный разрыв через 6 месяцев после операции был закрыт. Динамика остроты зрения за этот период была следующей: при поступлении максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) варьировала от 0,1 до 0,6 ( $0,32 \pm 0,06$ ), через 6 месяцев после операции — от 0,3 до 0,9 ( $0,62 \pm 0,06$ ) (рис. 2).

### Результаты лабораторного исследования

При заборе ВГЖ с поверхности сетчатки ее объем составил 60–80 мкл ( $68,1 \pm 2,8$ ) за 3 минуты, т.е. скорость образования ВГЖ оказалась равной 22,7 мкл/мин. Причем скорость образования ВГЖ в течение 9 мин снизилась на 18–25 %.

Скорость продукции водянистой влаги цилиарным телом, по данным литературы, составляет 2,5–4,0 мкл/мин, т.е. за 3 минуты объем ВГЖ из ЦТ равен 7,5–12 мкл [9]. В минуту происходит замена 3 % объема задней камеры и 1 % объема передней камеры (от 3 до 9 мл в сутки).

Таким образом, минимальный объем внутриглазной жидкости ( $V_{\min}$ ), выделенной при дегидратации СТ за 3 минуты, составил:  $V_{\min} = 60 \text{ мкл} - 12 \text{ мкл} = 48 \text{ мкл}$ . Максимальный объем (за 3 минуты):  $V_{\max} = 80 \text{ мкл} - 7,5 \text{ мкл} = 72,5 \text{ мкл}$ .

Величина краевого угла смачивания была равной  $14,5^\circ$  (рис. 1). Высота капли, образующейся в результате только продукции цилиарным телом, равна 1–2 мм. Высота капли жидкости, образующейся в результате продукции цилиарным телом и дегидратации волокон стекловидного тела — СТ:  $h = 1,5 \text{ мм}$ .

Зная объем капли, образующейся в результате продукции цилиарным телом и дегидратации волокон стекловидного тела:

$$V = \pi h^2 \left( R - \frac{1}{3} h \right),$$

находим радиус и диаметр капли:

$$R = \frac{V}{\pi h^2} + \frac{h}{3} = \frac{60}{3,14 \cdot 1,5^2} + \frac{1,5}{3} = 8,99 \text{ мм}.$$

Диаметр капли:  $D = 2R = 17,98 \text{ мм}$  (рис. 1).

Вычисляем диаметр капли, образующейся в результате продукции цилиарным телом:

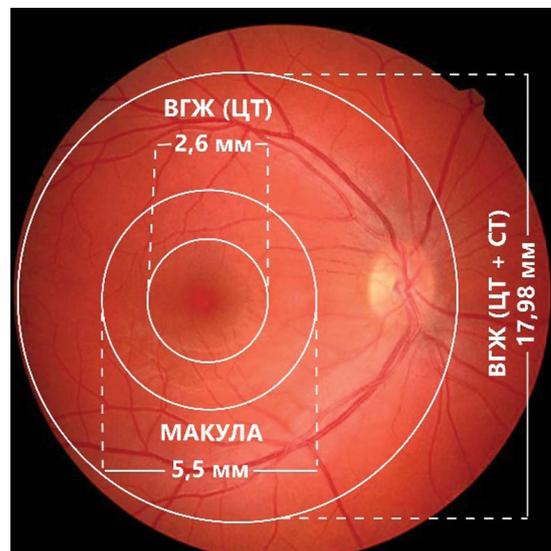
$$R = \frac{V}{\pi h^2} + \frac{h}{3} = \frac{7,5}{3,14 \cdot 2^2} + \frac{2}{3} = 1,3 \text{ мм}.$$

Диаметр капли:  $D = 2R = 2,6 \text{ мм}$ .

Визуальная оценка капли, образующейся в результате продукции цилиарным телом и при дегидратации СТ, представлена на рис. 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные размеры капли ВГЖ, даже той, которая получается только в результате работы цилиарного тела, в течение короткого промежутка времени полностью перекрывают края макулярного разрыва (еще до переворачивания пациента лицом вниз). Поскольку выработка ВГЖ цилиарным телом — непрерывный процесс, «высушивание» заднего сегмента сетчатки с целью смыкания краев макулярного разрыва характеризуется кратковременным эффектом, и целесообразность этой манипуляции имеет ограниченный характер, например для однократного центростремительного сближения краев разрыва при помощи пассивной аспирации экстрозионной канюлей (без контакта с тканью сетчатки) и последующей аппликацией на область разрыва обогащенной тромбоцитарной массы (ОТМ). Тем более что аппликация ОТМ сразу (интраоперационно) ограничивает доступ ВГЖ к разрыву, препятствуя его замыканию, а в послеоперационном периоде способствует регенерации ткани сетчатки [9].



**Рис. 3.** Визуальная оценка капли, образующейся на поверхности сетчатки в течение 3 минут. ВГЖ (ЦТ) — влага, образующаяся в результате продукции цилиарным телом, ВГЖ (ЦТ + СТ) — влага, образующаяся в результате продукции цилиарным телом и при дегидратации волокон СТ

**Fig. 3.** Visual assessment of a drop formed on the surface of the retina within 3 minutes. ВГЖ (ЦТ) — moisture formed as a result of production by the ciliary body, ВГЖ (ЦТ + СТ) — moisture formed as a result of production by the ciliary body and dehydration of vitreous body fibers

Таким образом, целесообразность длительного «высушивания» сетчатки для смыкания краев макулярного разрыва весьма сомнительна, а с учетом того, что любые механические действия с сетчаткой в этой зоне могут привести к ее необратимому повреждению, процедуру «высушивания» стоит проводить по ограниченным показаниям.

## ВЫВОДЫ

1. Во время первичной витрэктомии суммарный объем жидкости, который появляется на поверхности сетчатки за 3 минуты в результате дегидратации стекловидного тела и работы цилиарного тела, составляет 60 мкл и более (диаметр образующейся капли равен 17,98 мм), причем скорость ее образования снижается в течение 9 минут на 18–25 %.

2. Внутриглазная жидкость, которая образуется на поверхности сетчатки в результате работы только цилиарного тела в течение 3 минут, перекрывает разрыв макулы практически любого размера. Ее диаметр составляет 2,6 мм или более, поэтому «высушивание» сетчатки при хирургии макулярного разрыва нецелесообразно: отказ от этой манипуляции снизит операционную травму.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Клейменов А.Ю. — редактирование, написание текста;  
Казайкин В.Н. — научное редактирование;  
Матевосян М.Б. — математическое моделирование;  
Чашин Г.В. — техническое редактирование, оформление библиографии;  
Пестов А.В. — редактирование лабораторного исследования;  
Пузырев И.С. — проведение лабораторного исследования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алпатов С.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. Классификация идиопатических макулярных разрывов сетчатки. *Сибирский медицинский журнал*. 2004;6(47):56–59. [Alpatov S.A., Shchuko A.G., Malyshev A.A. Classification of idiopathic macular holes of the retina. *Siberian Scientific Medical Journal = Sibirskiy medicinskiy zhurnal*. 2004;6(47):56–59 (In Russ.).]
- Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А. Наш опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;1(9):245–246. [Shkvorchenko D.O., Zaharov A.D., Shpak A.A. Our experience with platelet-rich blood plasma in macular hole surgery. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;1(9):245–246 (In Russ.).]
- Арсюттов Д.Г. Хирургическое лечение неэкссудативных форм центральной хориоретинальной дистрофии сетчатки с использованием аутоплазмы крови с повышенным содержанием тромбоцитов (PRP-массы). *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;1(14):24–27. [Arsyutov D.G. Surgical treatment of non-exudative forms of central retinal chorioretinal dystrophy using autoplasm of blood with elevated platelet count (PRP-mass). *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2017;1(14):24–27 (In Russ.).]
- Иванов С.В., Гилязов Р.М., Коновалов М.Е. Первый опыт использования аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), в хирургии макулярных разрывов. *Точка зрения Восток — Запад*. 2017;2:95–97. [Ivanov S.V., Gilyazev R.M., Konovalov M.E. First experience of surgical treatment of macular holes using platelet-rich autoplasm (PRP)]. *Point of view East — West = Tochka zreniya Vostok — Zapad*. 2017;2:95–97 (In Russ.).]
- Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support use. *J Oral Maxillofac Surgery*. 2004; 62:489–496. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003
- Алпатов С.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. Патогенез в лечении идиопатических макулярных разрывов. Новосибирск: Наука, 2005. 192 с. [Alpatov S.A., Shchuko A.G., Malyshev A.A. *Pathogenesis in the treatment of idiopathic macular holes*. Novosibirsk: Science, 2005. 192 p. (In Russ.).]
- Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Шарафетдинов И.Х. Прогнозирование анатомического эффекта хирургического лечения идиопатического макулярного разрыва. *Офтальмохирургия*. 2015;2:55–61. [Shpak A.A., Shkvorchenko D.O., Sharafetdinov I.K. Predicting the results of surgical treatment of idiopathic macular hole] *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmohirurgiya*. 2015;2:55–61 (In Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2015-2-55-61
- Lee W.T., Forrester J., Dick A.D., McMenamin P.G. *The eye: basic sciences in practice*. Philadelphia: W.B. Saunders: 2002:192.
- Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Крупина Е.А., Письменная В.А., Какунина С.А., Норманн К.С., Петерсен Е.В. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия*. 2017;3:27–30. [Shkvorchenko D.O., Zaharov V.D., Krupina E.A., Pis'menskaya V.A., Kakunina S.A., Normann K.S., Petersen E.V. Surgical treatment of primary macular hole using platelet-rich plasma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmohirurgiya*. 2017;3:27–30 (In Russ.).]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Клейменов Андрей Юрьевич  
врач-офтальмохирург витреоретинального отделения  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Казайкин Виктор Николаевич  
доктор медицинских наук, заведующий витреоретинальным отделением, врач-офтальмохирург  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Матевосян Михаил Багратович  
доктор технических наук, научный консультант Екатеринбургского центра «Микрохирургия глаза»  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Чашин Геннадий Викторович  
кандидат биологических наук, инженер отдела координации и развития медицинской деятельности  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» Уральского отделения Российской академии наук  
Пестов Александр Викторович  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник  
ул. Софьи Ковалевской, 22, Екатеринбург, 620990, Российская Федерация

ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» Уральского отделения Российской академии наук  
Пузырев Игорь Сергеевич  
кандидат химических наук, научный сотрудник  
ул. Софьи Ковалевской, 22, Екатеринбург, 620990, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”  
Kleymenov Andrey Yu.  
ophthalmosurgeon, Vitreoretinal surgery department  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”  
Kazaykin Victor N.  
MD, head of Vitreoretinal surgery department, ophthalmosurgeon  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”  
Matevosyan Mihail B.  
doctor of technical science, scientific consultant  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”  
Chashchin Gennady V.  
Cand. in biological sciences, engineer of Coordination department  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Postovsky Institute of Organic Synthesis  
Pestov Alexander V.  
Cand. of Chem., senior researcher  
Sofii Kovalevskoy str., 22, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation

Postovsky Institute of Organic Synthesis  
Puzryev Igor S.  
Cand. of Chem., researcher  
Sofii Kovalevskoy str., 22, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation

## Сравнительная оценка вариантов хирургического лечения катаракты, осложненной слабостью связочного аппарата хрусталика



А.Н. Куликов



С.В. Чурашов



Е.В. Даниленко



Д.В. Шамрей

В.С. Кондратов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):577–584

**Цель:** оценить состояние иридохрусталикового комплекса у пациентов со слабостью связочного аппарата хрусталика разной степени до и после хирургического лечения катаракты. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 28 пациентов (29 глаз). Среди них 8 женщин и 20 мужчин в возрасте от 57 до 89 лет ( $74,13 \pm 8,48$ ). Во всех случаях планировалось проведение фактоэмульсификации с имплантацией ИОЛ и внутринапсального кольца при необходимости. До операции проводили оптическую биометрию, УБМ, тонометрию по Маклакову, выявляли наличие псевдоэкзофолий и глаукомы разной стадии, а также факт травмы глаза и орбиты в анамнезе. Через 1, 3 и 6 месяцев после операции проводили авторефрактометрию, визометрию, повторную биометрию и УБМ, ОКТ переднего сегмента глаза для определения наклона и степени децентрации оптической части ИОЛ. **Результаты.** Пациенты были разделены на 2 группы: I группа — 17 пациентов (17 глаз) со стандартной фактоэмульсификацией; II группа — 11 пациентов (11 глаз), которым, помимо ИОЛ, было имплантировано внутринапсальное кольцо. 1 пациент исключен из исследования по причине необходимости проведения экстракапсулярной экстракции катаракты. До операции II группа отличалась от I группы большим уровнем ВГД и углом наклона нативного хрусталика ( $3,62 \pm 0,34^\circ$  и  $1,78 \pm 0,27^\circ$  соответственно,  $p = 0,00$ ). К 6-му месяцу после операции во II группе некорригированная острота зрения была значимо больше ( $0,59 \pm 0,09$  и  $0,39 \pm 0,21$ ,  $p = 0,09$ ), вертикальный угол наклона ИОЛ по данным ОКТ ( $0,28 \pm 0,35^\circ$  и  $1,40 \pm 1,46^\circ$ ,  $p = 0,10$ ), суммарная протяженность цинновой связки ( $14,28 \pm 1,00$  и  $18,93 \pm 0,86$  мм,  $p = 0,00$ ) и степень децентрации ИОЛ ( $0,80 \pm 0,17$  и  $0,20 \pm 0,22$  мм,  $p = 0,04$ ) по данным УБМ — значимо меньше. **Заключение.** Угол наклона хрусталика по данным УБМ может быть важным диагностическим критерием необходимости имплантации внутринапсального кольца в ходе фактоэмульсификации. Устройство, стабилизирующее капсулу, за счет более равномерного распределения натяжения цинновой связки обеспечивает уменьшение угла наклона оптической части ИОЛ при ее лучшей центрации, а также увеличение некорригированной остроты зрения в послеоперационном периоде. Кроме того, использование ОКТ переднего отрезка и УБМ позволяют более точно судить о состоянии иридохрусталикового комплекса.

**Ключевые слова:** подвывих хрусталика, ультразвуковая биомикроскопия, низкокогерентная рефлектометрия, фактоэмульсификация

**Для цитирования:** Куликов А.Н., Чурашов С.В., Даниленко Е.В., Шамрей Д.В., Кондратов В.С. Сравнительная оценка вариантов хирургического лечения катаракты, осложненной слабостью связочного аппарата хрусталика. *Офтальмология*. 2020;17(3S):577–584. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-577-584>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Comparative Analysis of Cataract Phakoemulsification, Complicated with the Zonular Weakness

A.N. Kulikov, S.V. Churashov, C.V. Danilenko, D.V. Shamrey, V.S. Kondratov  
Medical Military Academy named after S.M. Kirov  
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):577–584

**Purpose:** To assess the iridocrystalline complex status in patients with cataract, complicated by zonular weakness, before and after surgical treatment. **Patients and Methods.** The study enrolled 28 patients (29 eyes) with cataract, complicated by zonular weakness (8 women, 20 men, 74.13 ± 8.48 years old). All patients undergone phacoemulsification with IOL implantation and a capsular tension ring (CTR) if it was necessary. In each case optical biometry, ultrasound biomicroscopy and applanation tonometry were provided. After 1, 3 and 6 months postoperatively refractometry, visual acuity measurement, optical biometry, ultrasound biomicroscopy and OCT of the anterior segment were carried out. **Results.** Patients were divided into 2 groups. In I group (17 eyes) standard phacoemulsification was provided. In II group (11 eyes) it was necessary to implant CTR. 1 patient was excluded due to the extracapsular cataract extraction. Preoperatively angle of the crystalline lens tilt ( $3.62 \pm 0.34^\circ$  and  $1.78 \pm 0.27^\circ$ ,  $p = 0.00$ ) and IOP were higher in group II. 6 months postoperatively UCVA was significantly higher in group II ( $0.59 \pm 0.09$  and  $0.39 \pm 0.21$ ,  $p = 0.09$ ), upright angle of IOL tilt ( $0.28 \pm 0.35^\circ$  and  $1.40 \pm 1.46^\circ$ ,  $p = 0.10$ ), total zonular length ( $14.28 \pm 1.00$  and  $18.93 \pm 0.86$  mm,  $p = 0.00$ ) and the value of IOL decentration ( $0.80 \pm 0.17$  and  $0.20 \pm 0.22$  mm,  $p = 0.04$ ) were significantly less in group II. **Conclusion.** The angle of crystalline lens tilt according to ultrasound biomicroscopy could be considered as an important diagnostic criterion for the CTR implantation necessity during phacoemulsification. CTR implantation provided decrease of IOL tilt and decentration due to a more regular distribution of zonular tension that increases the UCVA postoperatively in complicated cases. OCT of the anterior segment of the eye and ultrasound biomicroscopy application after phacoemulsification gives a great capacity in IOL-capsular complex visualization and measurement.

**Keywords:** zonular weakness, ultrasound biomicroscopy, low-coherence reflectometry, phacoemulsification

**For citation:** Kulikov A.N., Churashov S.V., Danilenko C.V., Shamrey D.V., Kondratov V.S. Comparative Analysis of Cataract Phakoemulsification, Complicated with the Zonular Weakness. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):577–584. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-577-584>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность катаракты остается чрезвычайно высокой во всем мире и занимает первое место среди причин снижения зрения. В настоящее время число пациентов с «обратимой» слепотой от катаракты в мире достигает 18 млн человек, а к 2025 году может составить 40 млн человек [1–3].

Повреждения связочного аппарата хрусталика наблюдаются в 3–15 % случаев и зачастую становятся одной из основных причин возникновения интра- и послеоперационных осложнений во время операции катаракты. Факторами риска, касающимися слабости или дефектов связочного аппарата хрусталика, являются наличие глаукомы, миопической болезни, псевдоэкзофалиативного синдрома, системных заболеваний соединительной ткани, травмы в анамнезе [4, 5]. Современные методы визуализации с высокой точностью позволяют диагностировать на дооперационном этапе патологию цинновой связки и составить прогноз на вероятность развития осложнений в ходе будущего вмешательства, а также подготовить необходимый расходный материал. Однако действующая классификация подвывиха хрусталика не оперирует достоверными количественными данными о протяженности повреждения связочного аппарата и не позволяет адекватно планировать хирургическое

вмешательство. Развитие технологий в катарактальной хирургии дало возможность использования интраоперационных способов стабилизации капсульного мешка хрусталика путем имплантации устройств различной модификации, стабилизирующих капсулу [6, 7].

Своевременное принятие решения о необходимости их использовании во время операции, выборе конкретного вида способа стабилизации капсульного мешка представляется возможным на дооперационном этапе, что крайне важно в потоковой плановой хирургии катаракты. Кроме того, исследование эффективности разных способов стабилизации капсульного мешка в послеоперационном периоде весьма актуально в связи с вероятностью смещений интраокулярной линзы как в раннем, так и в отдаленном периоде после факоэмульсификации. Таким образом, разработка дооперационных признаков патологии связочного аппарата хрусталика может быть крайне важной как для принятия решения о необходимости имплантации подобных устройств и определения вида стабилизации, так и для прогноза развития интраоперационных осложнений и вероятности дислокации ИОЛ в послеоперационном периоде.

Целью данного исследования являлась оценка состояния иридохрусталикового комплекса у пациентов со слабостью связочного аппарата хрусталика разной степени до и после хирургического лечения катаракты.

А.Н. Куликов, С.В. Чурашов, Е.В. Даниленко, Д.В. Шамрей, В.С. Кондратов

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании рассмотрены результаты хирургического лечения 28 пациентов (29 глаз) с катарактой, осложненной слабостью связочного аппарата хрусталика различной степени, выявленной на диагностическом этапе, поступивших в клинику офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Среди них было 8 женщин и 20 мужчин в возрасте от 57 до 89 лет ( $74,13 \pm 8,48$ ). Во всех случаях планировалось проведение факоэмульсификации (ФЭК) с использованием роговичного самогерметизирующегося разреза 2,2 мм с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) платформы AcrySof® (Alcon, США), а при необходимости — и интракапсульного кольца Reper («Репер-НН», Россия) диаметром 12,0 мм.

На дооперационном этапе всем пациентам была проведена биометрия Lenstar LS 900 (Haag-Streit, Швейцария), ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) Accutome UBM Plus (Accutome, США), тонометрия по Маклакову, выявление наличия псевдоэкзофолий и глаукомы разной стадии, а также факта травмы глаза и орбиты в анамнезе. Биометрические показатели представлены в таблице 1. Псевдоэкзофолии были выявлены в 76 % случаев, глаукома разной стадии присутствовала в 34 % глаз, а у 24 % пациентов была травма в анамнезе.

Во время операции измеряли диаметр капсулорексиса маркированным шпателем и фиксировали случаи установки интракапсульного кольца. Через 1, 3 и 6 месяцев после операции проводили авторефрактометрию с помощью Tonoref-II (Nidek, Япония) с определением показателей субъективной рефракции на проекторе знаков Nidek CP-690 (Nidek, Япония), повторную биометрию Lenstar LS 900 в режиме Pseudophakic acrylic, УБМ Accutome UBM Plus и оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего сегмента глаза Topcon 3D OCT-2000 (Topcon, Япония).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows (версия 10.0). Вычисление достоверности различий между показателями различных групп

осуществляли на основании *U*-критерия Манна — Уитни, различия считали статистически достоверными при  $p \leq 0,1$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам хирургического лечения все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 17 пациентов (17 глаз), которым удалось выполнить стандартную ФЭК. Во вторую группу были включены 11 пациентов (11 глаз), которым, помимо ИОЛ, было имплантировано интракапсульное кольцо, кроме того, в двух случаях (2 глаза) проведена передняя витректомия. В одном случае попытка ФЭК завершена интракапсулярной экстракцией катаракты с имплантацией переднекамерной ИОЛ Hanita OPAB 130 (Hanita Lenses, Израиль) из-за выраженной несостоятельности связочного аппарата. Данный случай был исключен при анализе результатов.

Проведено сравнение дооперационных данных пациентов в группах. По биометрическим параметрам, измеренным с помощью Lenstar LS 900, они были идентичны, статистически значимых отличий, касающихся ПЗО, глубины передней камеры, толщины хрусталика и диаметра роговичного сегмента, не найдено. Частота выявления псевдоэкзофолий в I группе составила 88 %, во II — 64 %, глаукомы — 41 и 27 % соответственно, наличие травмы было подтверждено в 12 и 36 % случаев соответственно. Важно отметить, что уровень ВГД у пациентов I группы составил  $20,0 \pm 2,8$  мм рт. ст. ( $16-29$  мм рт. ст.) и в среднем был значимо меньше, чем у пациентов II группы, в которой он был равен  $21,7 \pm 3,5$  мм рт. ст. ( $18-30$  мм рт. ст.),  $p < 0,1$ .

По результатам УБМ на предоперационном этапе был измерен угол наклона нативного хрусталика в четырех меридианах условного циферблата ( $6-12$ ,  $3-9$ ,  $11^{30}-4^{30}$  и  $1^{30}-7^{30}$ , рис. 1) и определен наибольший. Средний максимальный угол наклона хрусталика в I группе составил  $1,78 \pm 0,27^\circ$  и был достоверно меньше степени люксации во II группе, в которой он составил  $3,62 \pm 0,34^\circ$  ( $p = 0,00$ ). Средняя общая протяженность связок в рассматриваемых меридианах на факичном глазу в I и II группах составила  $7,86 \pm 1,41$  мм ( $5,74-10,93$  мм) и  $8,40 \pm 2,39$  мм

**Таблица 1.** Биометрические показатели факичных глаз, вошедших в исследование

**Table 1.** Biometry parameters of phakic eyes, enrolled in the study

Показатель / Parameter	n	Среднее значение / Average value	Минимальное значение / Minimum value	Максимальное значение / Maximum value
Длина глазного яблока, мм / Axial length, mm	25*	$23,14 \pm 0,83$	22,16	24,75
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	29	$3,03 \pm 0,74$	1,90	5,16
Толщина хрусталика, мм / Lens thickness, mm	28**	$4,21 \pm 0,90$	1,67	5,95
Горизонтальный диаметр роговицы, мм / White-to-white diameter, mm	29	$11,91 \pm 0,46$	11,20	12,78
ВГД, мм рт. ст. / Intraocular pressure, mm Hg	29	$21,00 \pm 3,10$	16	30
Диаметр капсулорексиса, мм / Capsulorhexis diameter, mm	28	$5,06 \pm 1,11$	4	6,5

Примечание: \* В 3 случаях измерение ПЗО не было возможным из-за выраженного помутнения хрусталика. \*\* В 1 случае измерение толщины хрусталика не было возможным из-за его выраженного помутнения.

Note: \* In 3 cases, the measurement of anterior-posterior axis of the eye was not possible due to the pronounced clouding of the lens. \*\* In 1 case, measuring the thickness of the lens was not possible due to its pronounced clouding.

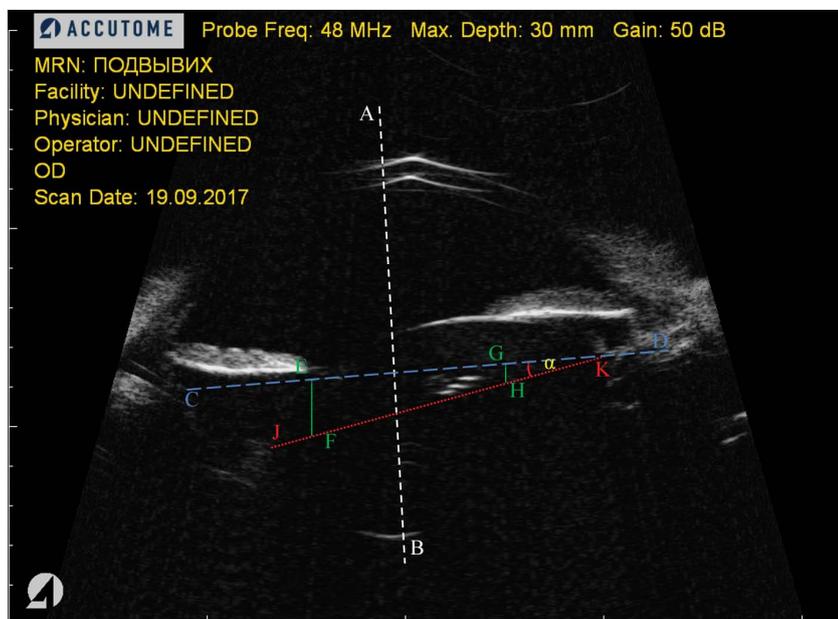


Рис. 1. Определение угла наклона нативного хрусталика по данным УБМ

Fig. 1. Determination of the crystalline lens angle tilt according to UBM

Примечание / Note: AB — анатомическая ось глаза / anatomical axis of the eye; CD — перпендикуляр относительно анатомической оси глаза / perpendicular to the anatomical axis of the eye; EF, GH — расстояние от перпендикуляра до оси хрусталика / distance from perpendicular to the axis of the lens; JK — ось хрусталика / lens axis;  $\alpha$  — угол наклона хрусталика / lens tilt angle

(5,86–13,61 мм) соответственно, что указывает на наличие тенденции к большей степени растяжения связочного аппарата в группе II. Однако статистически значимой разницы получено не было ( $p = 0,96$ ). Максимальный диастаз цинновой связки на дооперационном этапе для пациентов I группы составил  $1,36 \pm 0,11$  мм и был сопоставим с указанным показателем в группе II —  $1,29 \pm 0,14$  мм ( $p = 0,72$ ).

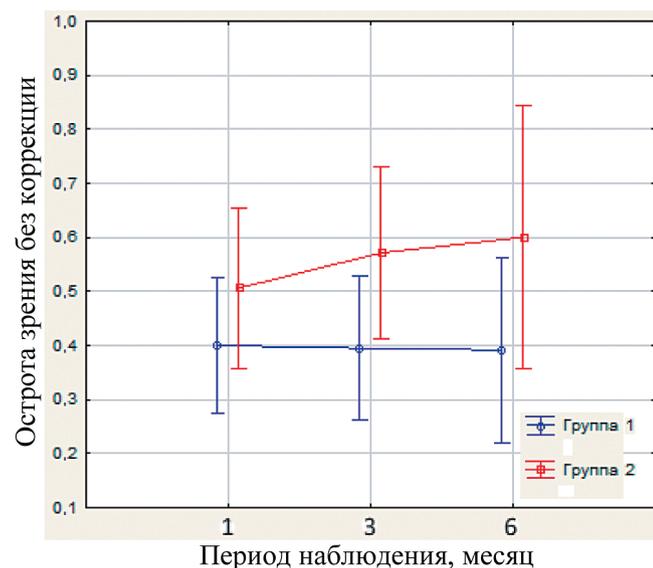


Рис. 2. Острота зрения без коррекции в 1-й, 3-й и 6-й месяц после операции в I и II группах

Fig. 2. Uncorrected visual acuity at 1, 3 and 6 months postoperatively in I and II group

В отдаленном послеоперационном периоде острота зрения без коррекции у пациентов I группы в среднем составила  $0,40 \pm 0,19$ ,  $0,39 \pm 0,16$  и  $0,39 \pm 0,21$  на 1-й, 3-й и 6-й месяц наблюдения соответственно. При этом у пациентов II группы данные показатели в указанные сроки составляли  $0,50 \pm 0,25$ ,  $0,57 \pm 0,25$  и  $0,59 \pm 0,09$  соответственно. Таким образом, при имплантации интраокулярного кольца в отдаленном периоде после факоэмульсификации отмечается достоверно более высокая некорригированная острота зрения ( $p_1 = 0,19$ ,  $p_3 = 0,04$ ,  $p_6 = 0,09$ ). Перечисленные показатели отображены на рисунке 2.

Для определения стабильности и правильности положения имплантированной интраокулярной линзы в послеоперационном периоде мы использовали расчет угла наклона ИОЛ относительно плоскости зрачка и радужки. По данным ОКТ его рассчитывали по выведенной ранее формуле в вертикальном и горизонтальном меридиане условного циферблата (рис. 3), а также

оценивали динамику данных показателей за весь период наблюдения [8].

По данным ОКТ в послеоперационном периоде у пациентов I группы горизонтальный угол наклона в среднем составил  $0,86 \pm 0,70^\circ$ , вертикальный —  $0,82 \pm 0,75^\circ$  через 1 месяц после оперативного вмешательства, и далее к 3-му и 6-му месяцу их динамика была статистически

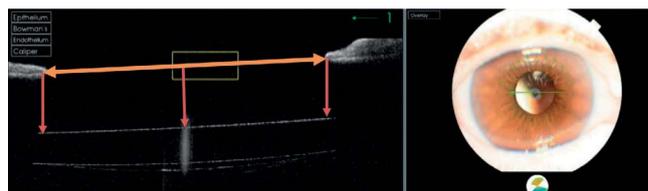


Рис. 3. Определение расстояний до оптической части ИОЛ от плоскости зрачка

Fig. 3. Determination of the distance to the IOL optical part to the pupil plane

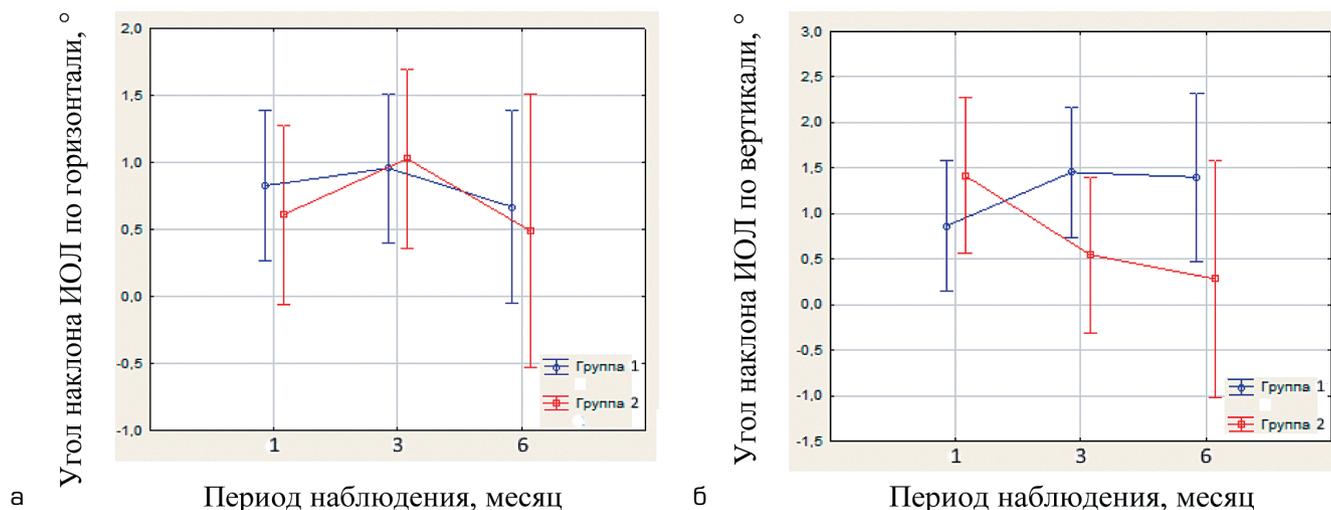
Примечание / Note:  $\emptyset$  — диаметр зрачка / pupil diameter, a и b — расстояния от края зрачка до оптической части ИОЛ / the distance from the edge of the pupil to the optical part of the IOL, c — расстояние от центра зрачка до оптической части ИОЛ / distance from the center of the pupil to the optical part of the IOL, c' — расстояние от центра зрачка до линии, соединяющей прямые a и b / distance from the center of the pupil to the line connecting the lines a and b,  $\alpha$  — угол между плоскостью зрачка и плоскостью ИОЛ

незначимой ( $0,95 \pm 0,97^\circ$  и  $1,45 \pm 1,54^\circ$ ,  $0,66 \pm 0,27^\circ$  и  $1,40 \pm 1,46^\circ$  соответственно). Во II группе данные показатели также были стабильными на протяжении всего периода наблюдения ( $0,60 \pm 0,85^\circ$  и  $1,41 \pm 1,12^\circ$ ;  $1,02 \pm 1,21^\circ$  и  $0,54 \pm 0,47^\circ$ ;  $0,48 \pm 0,55^\circ$  и  $0,28 \pm 0,35^\circ$  соответственно). Однако факт имплантации внутрикапсульного кольца достоверно значимо уменьшает преимущественно вертикальный угол наклона имплантированной линзы (рис. 4) к 3-му и 6-му месяцу наблюдения ( $p_3 = 0,17$ ,  $p_6 = 0,16$ ).

По биометрическим данным имеется тенденция к более глубокому расположению ИОЛ в задней камере у пациентов II группы в 1-й месяц после операции ( $4,50 \pm 0,43$  и  $4,70 \pm 0,37$  мм для I и II группы соответственно,  $p = 0,19$ ), тогда как в последующих отрезках измерений

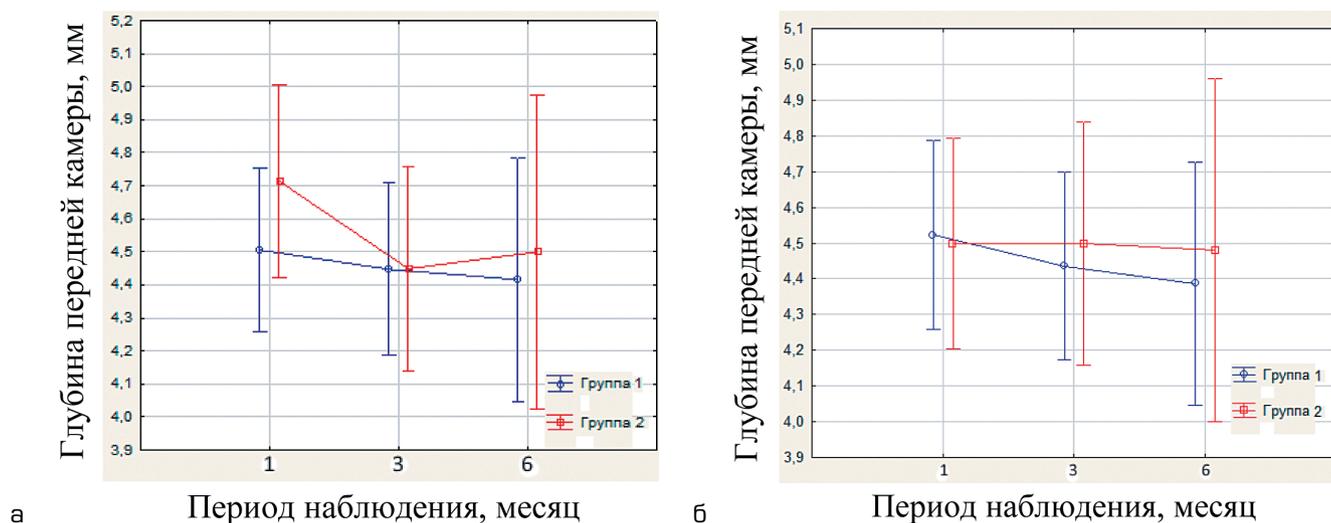
эти величины являются сравнимыми и статистически достоверно не различаются (рис. 5). Однако ультразвуковая биомикроскопия не показала значимой динамики относительно глубины передней камеры в указанные временные промежутки ( $p > 0,1$ ).

По величине максимального диастаза связок псевдофакичного глаза отмечались значимые различия к 3-му и 6-му месяцу наблюдения с наибольшими значениями у пациентов без стабилизации капсульного мешка в I группе (рис. 6а). УБМ показала растяжение связочного аппарата на уровне  $2,37 \pm 0,14$  и  $2,02 \pm 0,18$  мм ( $p = 0,13$ ) к 3-му месяцу у пациентов I и II группы соответственно, а к 6-му месяцу оно составило  $2,34 \pm 0,18$  и  $2,01 \pm 0,22$  мм ( $p = 0,13$ ).



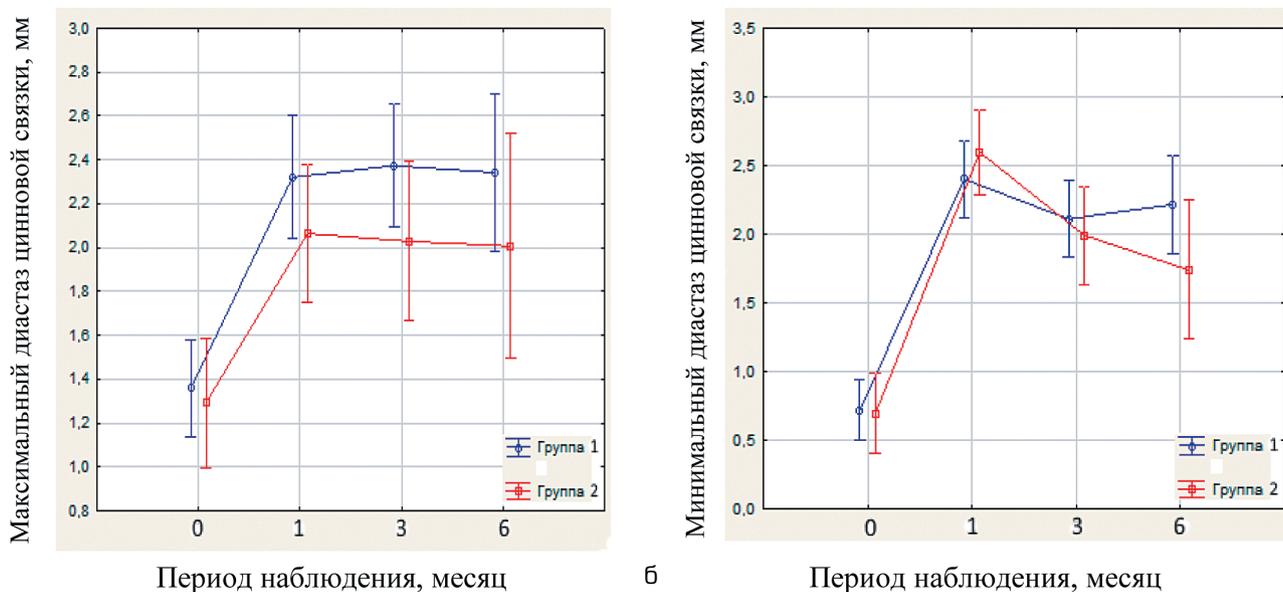
**Рис. 4.** Динамика горизонтального (а) и вертикального (б) угла наклона ИОЛ по данным оптической когерентной томографии переднего отрезка у пациентов I и II группы в 1-й, 3-й и 6-й месяц наблюдения

**Fig. 4.** Dynamics of horizontal (a) and vertical (б) angle of IOL tilt according to the optical coherence tomography data at 1, 3, and 6 months postoperatively in I and II group



**Рис. 5.** Динамика глубины передней камеры по данным Lenstar LS 900 (а) и Accutome UBM Plus (б) в 1-й, 3-й и 6-й месяц после факоэмульсификации

**Fig. 5.** Anterior chamber depth dynamics according to Lenstar LS 900 (a) and Accutome UBM Plus (б) at 1, 3, and 6 months after phacoemulsification



**Рис. 6.** Максимальный (а) и минимальный (б) диастаз цинновой связки у пациентов I и II групп на 1-й, 3-й и 6-й месяц наблюдения по данным ультразвуковой биомикроскопии

**Fig. 6.** Maximal (a) and minimal (б) zinn ligament length according to ultrasound biomicroscopy in I and II group 1, 3 and 6 months postoperatively

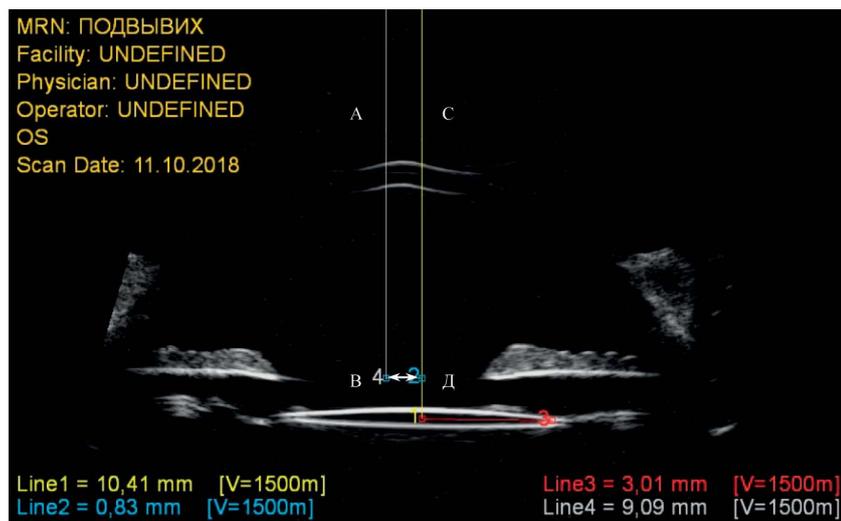
Средний минимальный диастаз связок в послеоперационном периоде (рис. 6б) у пациентов I группы на 1-й, 3-й и 6-й месяц наблюдения в среднем составил  $2,04 \pm 0,14$ ,  $2,11 \pm 0,14$ ,  $2,21 \pm 0,18$  мм, в то время как у пациентов II группы —  $2,59 \pm 0,15$ ,  $1,99 \pm 0,18$  и  $1,74 \pm 0,25$  мм соответственно. Очевидна тенденция к сокращению наиболее короткого отрезка связочного кольца в обеих группах в первые полгода наблюдения, однако статистически более выраженное укорочение

определялось на 6-м месяце наблюдения в группе II ( $p_1 = 0,30$ ,  $p_3 = 0,60$ ,  $p_6 = 0,13$ ).

По данным УБМ проведено измерение величины децентрации оптической части ИОЛ по описанной методике [9] в меридианах 6–12, 3–9, 10<sup>30</sup>–4<sup>30</sup> и 1<sup>30</sup>–7<sup>30</sup> условного циферблата (рис. 7). Определяли максимальную децентрацию ИОЛ, а полученное значение рассматривали как основное.

У пациентов I группы степень децентрации оставалась стабильной до 3-го месяца наблюдения включительно, а к шестому резко возрастала ( $0,46 \pm 0,12$ ,  $0,46 \pm 0,12$  и  $0,80 \pm 0,17$  мм на 1-й, 3-й и 6-й месяц соответственно). Во II группе в ходе наблюдения степень децентрации линзы значительно уменьшилась с  $0,56 \pm 0,14$  до  $0,43 \pm 0,16$  и  $0,20 \pm 0,22$  мм соответственно (рис. 8). Величина децентрации имела значимые отличия к 6-му месяцу в группах ( $p = 0,04$ ).

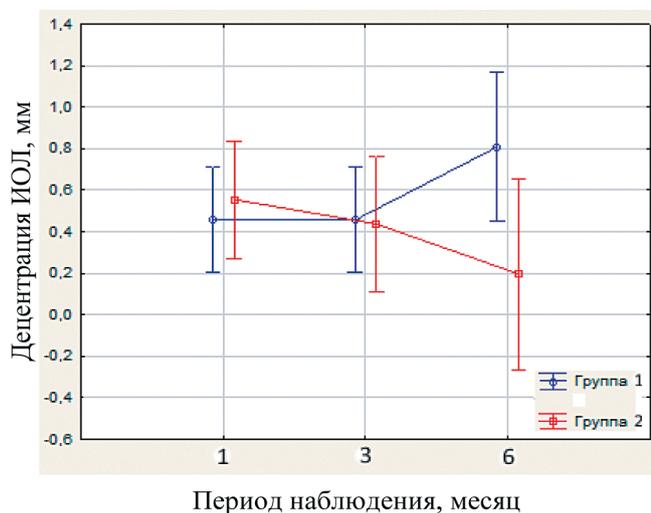
Кроме того, на фоне улучшения центрации комплекса капсульный мешок — кольцо — ИОЛ имело место значительное сокращение суммарной длины цинновой связки в рассматриваемых направлениях во II группе. Динамические показатели составили  $16,81 \pm 1,00$ ,  $13,73 \pm 1,00$  и  $14,28 \pm 1,00$  мм на 1-й, 3-й и 6-й месяц соответственно и имели статистически достоверные различия с теми же показателями в группе I (рис. 9):  $20,51 \pm 1,00$  ( $p_1 = 0,01$ ),



**Рис. 7.** Определение величины децентрации оптической части ИОЛ по данным ультразвуковой биомикроскопии

**Fig. 7.** Determination of IOL decentration value according to ultrasound biomicroscopy data

Примечание / Note: АВ — линия, проходящая через анатомическую ось глаза / line through the anatomical axis of the eye; СД — линия, проходящая через центр ИОЛ / line passing through the center of the IOL; ВД — величина децентрации / amount of decentration



**Рис. 8.** Динамика величины децентрации ИОЛ у пациентов I и II групп в 1-й, 3-й и 6-й месяц наблюдения по данным ультразвуковой биомикроскопии

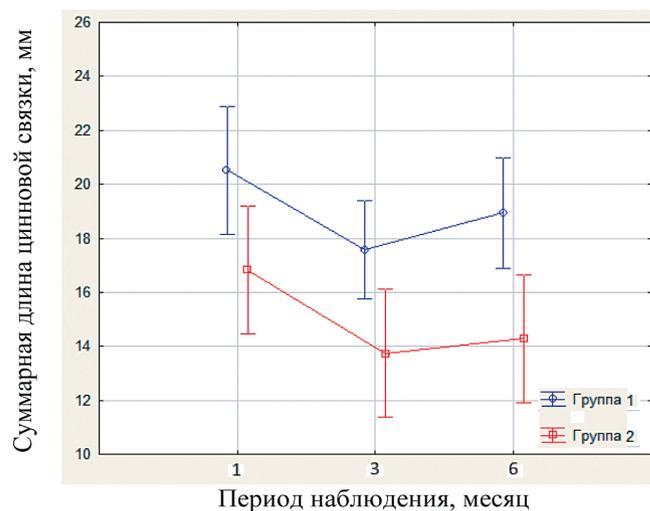
**Fig. 8.** IOL decentration value according to ultrasound biomicroscopy data in I and II group at 1, 3 and 6 months after phacoemulsification

17,58 ± 0,77 ( $p_3 = 0,01$ ) и 18,93 ± 0,86 мм ( $p_6 = 0,00$ ). Наклон оптической части ИОЛ у пациентов I группы был максимальным в 1-й месяц после операции (2,50 ± 0,40°), далее к 3-му месяцу уменьшался (1,85 ± 0,41°) и оставался стабильным к концу первого полугодия (1,62 ± 0,63°). У пациентов II группы на 1-м месяце послеоперационного периода он был максимальным и также уменьшался к 6-му месяцу наблюдения до уровня показателей группы (3,00 ± 0,38°, 1,85 ± 0,48°, 1,68 ± 0,53° на 1-й, 3-й и 6-й месяц соответственно).

Достоверной разницы угла наклона в группах выявлено не было ( $p_1 = 0,37$ ,  $p_3 = 0,99$ ,  $p_6 = 0,93$ ), однако имелась заметная тенденция к большим значениям на 1-м месяце во II группе (рис. 10). Таким образом, имплантация внутрикапсульного кольца приводит к уменьшению показателей наклона оптической части интраокулярной линзы при изначально больших степенях подвывиха хрусталика, показанных при ультразвуковой биомикроскопии.

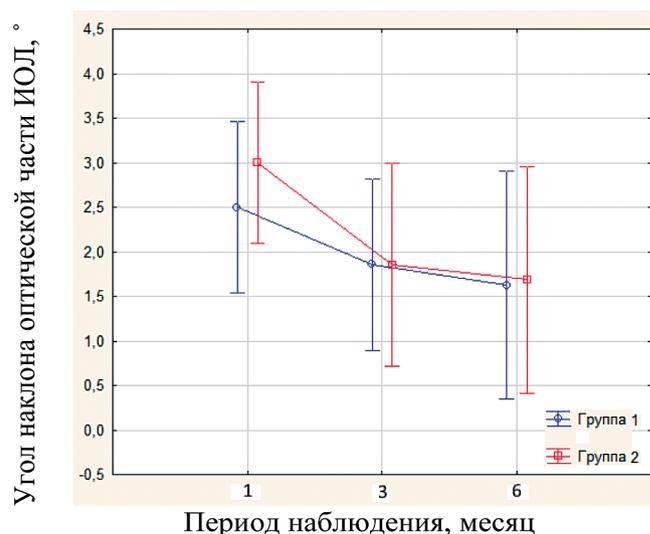
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокую вероятность необходимости имплантации внутрикапсульного кольца во время факоэмульсификации определяет величина угла наклона нативного хрусталика по данным ультразвуковой биомикроскопии и сопряженный с ним повышенный уровень офтальмотонуса. В свою очередь, использование устройств, стабилизирующих капсулу, обеспечивает большую величину некорригированной остроты зрения в послеоперационном периоде, что, вероятнее всего, связано с лучшей центрацией оптической части ИОЛ и уменьшением угла ее наклона при более равномерном распределении натяжения цинновой связки. Таким образом, ультразвуковая биомикроскопия при подозрении на наличие слабости связочного аппарата хрусталика может обеспечивать важные



**Рис. 9.** Динамика показателей суммарной длины связок у обследованных пациентов на 1-й, 3-й и 6-й месяц наблюдения по данным ультразвуковой биомикроскопии

**Fig. 9.** Dynamics of total length of the zinn ligament according to ultrasound biomicroscopy data at 1, 3 and 6 months postoperatively



**Рис. 10.** Динамика показателей угла наклона оптической части ИОЛ по данным ультразвуковой биомикроскопии у пациентов I и II групп на 1-й, 3-й и 6-й месяц

**Fig. 10.** IOL tilt dynamics according to ultrasound biomicroscopy in groups I and II at 1, 3 and 6 months postoperatively

данные, касающиеся необходимости установки внутрикапсульного кольца на дооперационном этапе, а в комплексе с оптической когерентной томографией переднего отрезка давать точные данные о степени наклона и децентрации оптической части линзы после операции.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куликов А.Н. — концепция и дизайн исследования;  
 Чурашов С.В. — концепция и дизайн исследования;  
 Даниленко Е.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, техническое редактирование;  
 Шамрей Д.В. — оформление библиографии, техническое редактирование;  
 Кондратов В.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, подготовка иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brian G., Taylor H. Cataract blindness — challenges for the 21 century. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:249–256.
2. Kupfer C. The conquest of cataract: A global challenge. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*. 1985;104:1–10. DOI: 10.1016/0039-6257(86)90127-X
3. Murthy G., Gupta S.K., John N., Vashist P. Current status of cataract blindness and Vision 2020: The right to sight initiative in India. *Indian J. Ophthalmol.* 2008;56:489–494.
4. Паштаев Н.П. Хирургия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика. Чебоксары: ГОУ ИУВ, 2007:11–13. [Pashtaev N.P. *Surgery of vitreous subluxation and dislocation of the crystalline lens*. Cheboksary: GOU IUV, 2007:11–13 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/9785902655060
5. Crema A.S. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in patients with Marfan syndrome and subluxated lens. *Journal of Refractive Surgery*. 2015;31(5):338–341. DOI: 10.3928/1081597X-20150424-02
6. Джаши Б.Г., Исакова И.А. Имплантация капсульных колец в хирургии катаракты на фоне дистрофических изменений и повреждения связочного аппарата хрусталика. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии*. 2013:59–62. [Jashi B.G., Isakova I.A. Implantation of capsular tension rings during cataract surgery in cases of zonula dystrophy and damage. *Modern technologies of cataract and refractive surgery = Sovremennye tekhnologii kataraktal'noi i refraktsionnoi khirurgii*. 2013:59–62 (In Russ.)].
7. Park H.J., Lee H., Kim Do W. Effect of Co-Implantation of a Capsular Tension Ring on Clinical Outcomes after Cataract Surgery with Monofocal Intraocular Lens Implantation. *Yonsei Med. J.* 2016;57(5):42. DOI: 10.3349/yjmj.2016.57.5.1236
8. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А. Исследование положения интраокулярной линзы с помощью оптической когерентной томографии и связанных с ним изменений рефракции после факоемульсификации. *Офтальмохирургия*. 2018;2:10–15. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Dzilikhov A.A. Intraocular lens position investigation with optical coherence tomography and induced refraction shift analysis after phacoemulsification. *Ophthalmosurgery = Oftalmokhirurgiya*. 2018;2:10–15 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2018-2-10-15
9. Аветисов С.Э., Амбарцумян А.Р. Способ оценки положения интраокулярной линзы. Патент на изобретение RU 2332932, 22.12.2006. [Avetisov S.E., Ambartsumian A.R. *The method of assessing intraocular lens position*. Patent RU 2332932, 22.12.2006 (In Russ.)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
Куликов Алексей Николаевич  
доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры офтальмологии, главный офтальмолог Министерства обороны Российской Федерации  
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
Чурашов Сергей Викторович  
доктор медицинских наук, полковник медицинской службы, профессор кафедры офтальмологии  
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-1197-9237>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
Даниленко Екатерина Владимировна  
кандидат медицинских наук, заведующая офтальмологическим отделением  
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-8211-6327>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
Шамрей Денис Владиславович  
кандидат медицинских наук, майор медицинской службы, преподаватель кафедры офтальмологии  
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-8517-7432>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
Кондратов Валерий Сергеевич  
слушатель клинической ординатуры при кафедре офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова, старший лейтенант медицинской службы  
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-3728-548X>

## ABOUT THE AUTHORS

Medical Military Academy named after S.M. Kirov  
Kulikov Aleksey N.  
MD, Associate Professor, Colonel of Medical Services, head of Ophthalmology Department, chief ophthalmologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation  
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

Medical Military Academy named after S.M. Kirov  
Churashov Sergey V.  
MD, Professor of Ophthalmology Department, Colonel of Medical Service  
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-1197-9237>

Medical Military Academy named after S.M. Kirov  
Danilenko Ekaterina V.  
PhD, head of the Ophthalmology Department  
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-8211-6327>

Medical Military Academy named after S.M. Kirov  
Shamrey Denis V.  
PhD, major of Medical Service, lecturer of the Department of Ophthalmology  
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-8517-7432>

Medical Military Academy named after S.M. Kirov  
Konratov Valerii S.  
resident trainee, senior lieutenant of Medical Service  
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-3728-548X>

## Варианты техники подшивания комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» III–IV степени дислокации



Д.И. Иванов



В.Н. Никитин

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):585–591

**Цель:** представить результаты различных вариантов технологии подшивания комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» при III–IV ст. дислокации и оценить их влияние на ВГД. **Пациенты и методы.** Проанализировано 42 случая дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок», осложненной отсутствием капсульной поддержки. Пациенты были разделены на три группы. Первая группа: 4 случая. Фиксация комплекса к склере (наличие капсульного кольца, ИОЛ с замкнутой гаптикой Т-26, Т-28, монолитные ИОЛ с массивной гаптикой Asphina). Проведено подшивание комплекса в проекции цилиарной борозды с захватом нитью гаптических элементов либо капсульного кольца и формирование погружных узлов в склеральных карманах. Вторая группа: 27 случаев. Фиксация к радужке за гаптические элементы либо фиброзированный капсульный мешок «на игле ЗОГ». Выполнена репозиция и поддержка дислоцированного блока «ИОЛ — капсульный мешок» с помощью изогнутой иглы ЗОГ, введенной через плоскую часть цилиарного тела. Третья группа: 11 случаев. Фиксация к радужке с дополнительными хирургическими манипуляциями (передняя витрэктомия, устранение передней и задней фиброзированной капсулы, полное удаление мешка с хрусталиковыми массами, регенераторная вторичная катаракта (РВК)). Отличительная особенность — использование витреотома как для центрации и поддержки комплекса, так и для дальнейшего устранения фиброза капсульного мешка, вторичной катаракты или при необходимости удаления хрусталиковых масс. **Результаты.** Среди интраоперационных осложнений отмечено 3 случая незначительного кровотечения в момент перфорации радужки из сосудов прикорневой зоны, из послеоперационных осложнений — 4 случая проявления воспалительной реакции в виде нитей фибрина в области зрачка. Не отмечалось ни одного случая гемофтальма, связанного с введением в полость глаза иглы ЗОГ либо с постановкой порта. У двух пациентов развилась псевдоэксфолиативная глаукома, купированная с помощью гипотензивных капель. В раннем и позднем послеоперационном периоде у всех пациентов исследуемых групп отмечено стабильное положение комплекса «ИОЛ — капсульный мешок». **Заключение.** Использование указанных техник позволило получить высокий визуальный прогноз, низкую вероятность повышения ВГД и стабильное положение комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» в послеоперационном периоде во всех трех группах.

**Ключевые слова:** катаракта, дислокация ИОЛ, капсульный мешок, осложнения, ВГД

**Для цитирования:** Иванов Д.И., Никитин В.Н. Варианты техники подшивания комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» III–IV степени дислокации. *Офтальмология*. 2020;17(3S):585–591. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-585-591>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Variants of Technologies of Suture Fixation in Case of IOL-Capsular Bag Complex III–IV Degree Dislocation

D.I. Ivanov, V.N. Nikitin

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):585–591**

**Purpose.** To present the results of several technologies for suture fixation in case of IOL-capsular bag complex III–IV-degree dislocation and to estimate their impact on IOP. **Patients and Methods.** We have analyzed 42 cases of IOL-capsular bag complex dislocation complicated by absence of capsular support which were divided into three groups. Group 1 included 4 cases of complex fixation to the sclera (presence of capsular ring, IOLs with closed loop haptics such as T-26, T-28, single-piece IOLs with massive haptics such as Asphina). Suture fixation was performed in the ciliary sulcus projection with capture of haptics or capsular ring and buried knots in capsular pockets. Group 2 included 27 cases with iris suture fixation with capture of haptics or fibrotic capsular bag on a 30G needle. Reposition and support of dislocated IOL-capsular bag complex was performed with a bent 30G needle inserted through pars plana. Group 3 included 11 cases with iris suture fixation with additional surgical manipulations (anterior vitrectomy, removal of fibrotic anterior and posterior capsules, complete removal of the capsular bag with cortex, surgical dissection of opacified posterior capsule). The specific feature was the use of vitreotome needle for IOL-capsular bag complex centration and fixation as well as for subsequent removal of capsular bag fibrosis, secondary cataract or cortex. **Results.** Intraoperative complications included 3 cases of slight bleeding during iris perforation. Postoperative complications included 4 cases of inflammatory reaction in the form of fibrin in the pupil. No cases of hemophthalmia associated with the insertion of 30 G needle or port in the eye cavity were marked. Two patients developed pseudoexfoliation glaucoma treated with hypotensive drops. In the early and late postoperative period in all patients of all the groups stable position of IOL-capsular bag complex was marked. **Conclusion.** Use of discussed techniques gives a possibility to obtain high visual prognosis, low probability of IOP elevation and stable position of IOL-capsular bag complex in all the three groups.

**Keywords:** cataract, dislocation of the IOL, capsular bag, complications, IOP

**For citation:** Ivanov D.I., Nikitin V.N. The Variants of Technologies of Suture Fixation in Case of IOL-Capsular Bag Complex III–IV Degree Dislocation. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):585–591. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-585-591>

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

**There is no conflict of interests**

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Поздняя дислокация ИОЛ является серьезным осложнением, которое может развиваться независимо от наличия или отсутствия осложнений в ходе первичной хирургии катаракты [1–3]. Разнообразие материалов и типов ИОЛ также не влияет на вероятность развития такого осложнения, как дислокация комплекса «Заднекамерная ИОЛ — капсульный мешок» [4]. Частота дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» колеблется от 0,2 до 2,8 % и возникает в различные сроки после операции [5–8]. Наличие прогрессирующего разрушения связочного аппарата на фоне псевдоэкзофалиативного синдрома является самой частой причиной поздней дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» [4, 9–14]. Псевдоэкзофалиативный синдром, сахарный диабет, пигментный ретинит, синдром сферофакии увеличивают риск развития фимоза капсульного мешка и, как следствие, люксации ИОЛ, децентрации ИОЛ, дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» [15–17]. В настоящее время существует классификация, в которой оценивается степень смещения комплекса «ИОЛ — капсульный мешок». Основным ее критерием является местонахождение комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» при положении пациента лежа на спине [18].

Выделяют V степеней дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок»:

- I. Пропалс комплекса в переднюю камеру.
- II. Псевдофакодонез.
- III. Задний вывих в переднюю порцию стекловидного тела в проекции зрачка.
- IV. Вывих (свисание в полость стекловидного тела).
- V. Наличие комплекса на глазном дне.

При явных дефектах либо слабости цинновых связок в целях профилактики дислокации можно использовать превентивную шовную фиксацию ИОЛ к радужке или склере [4]. Наиболее часто при слабости связочного аппарата имплантируют капсульное кольцо, наличие которого не исключает вариант дальнейшей дислокации комплекса [19, 20]. По данным литературы, большинство имплантируемых в настоящее время ИОЛ — монолитные акриловые линзы без жестких гаптических элементов. При этом часть авторов считает, что данные ИОЛ не подходят для репозиции путем наложения швов на склеру или радужную оболочку без надлежащей капсульной поддержки. Некоторые авторы предлагают в случаях дислокации комплекса с данными типами ИОЛ осуществлять их замену на модель ИОЛ другой конструкции либо другого типа крепления [21, 22]. Кроме того, при выборе типа фиксации ИОЛ существуют сомнения относительно отсроченного развития вторичной пигментной глаукомы. Однако длительный опыт применения техники подшивания дислоцированных комплексов «ИОЛ — капсульный мешок» (с различными типами

Д.И. Иванов, В.Н. Никитин

ИОЛ) на базе Екатеринбургского центра МНТК показал свою эффективность без необходимости их замены.

**Цель работы** — представить результаты различной технологии подшивания комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» дислокации III–IV ст., оценить функциональный результат и влияние на ВГД.

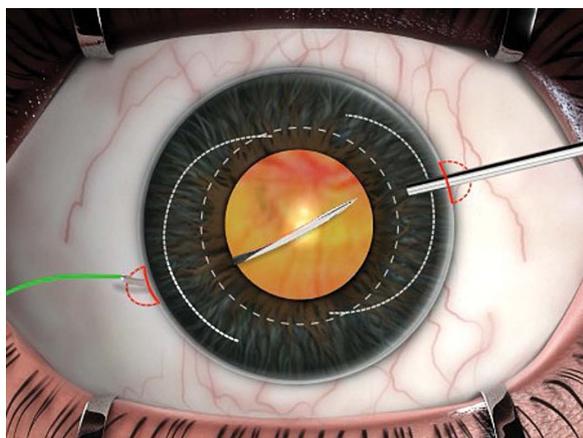
### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов у пациентов, поступивших в Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» в период 2013–2015 гг., с наличием дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок», осложненной отсутствием капсульной поддержки. Период наблюдения составил 5 лет. Измерение ВГД проводили индукционным тонометром ICare (Tiolat, Финляндия). Было проанализировано 42 случая (41 пациент): 22 мужчин, 20 женщин, в возрасте от 58 до 84 лет (в среднем  $72,9 \pm 12,6$ ). Срок развития дислокации после проведенной операции по поводу катаракты с имплантацией ИОЛ

составил  $7,7 \pm 3,7$  года (от 6 мес. до 17 лет). Наличие псевдоэксфолиативного синдрома выявлено у 86 %, наличие капсульного кольца — у 11 % пациентов. Были имплантированы следующие типы ИОЛ: 23 — гидрофильные монолитные, 8 — гидрофобные, 11 — жесткие (ПММА). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от используемой техники подшивания.

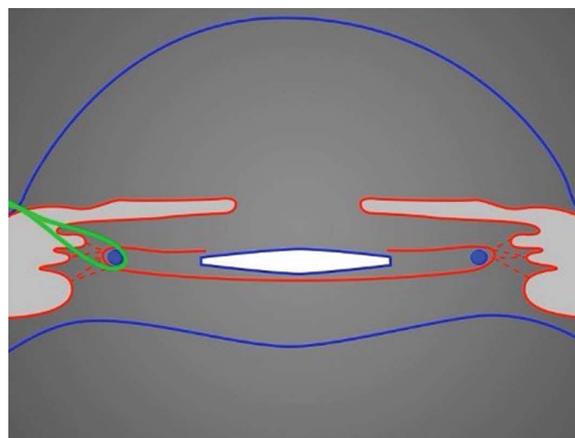
**1 группа.** 4 случая. Фиксацию комплекса к склере выполняли при следующих условиях: наличие капсульного кольца, ИОЛ с замкнутой гапстикой Т-26, Т-28, монолитные ИОЛ с массивной гапстикой Asphina.

Техника подшивания к склере: склеральные карманы формировали от лимба в противоположных секторах. Далее иглу с нитью проводили через карман в проекции цилиарной борозды внизу капсульного мешка и дужки ИОЛ (или внутрикапсульного кольца). Конец иглы выводили через зрачок в канюлю 20G, введенную через роговичный парацентез с противоположной стороны (рис. 1.1, 1.3). Затем иглу выводили



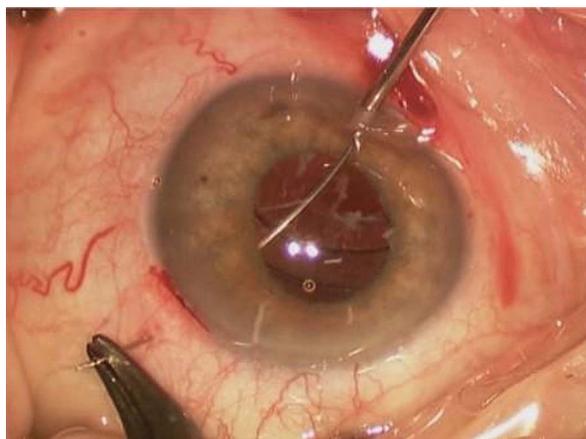
**Рис. 1.1.** Проведение иглы через склеральный карман (схема)

**Fig. 1.1.** Holding the needle through the scleral pocket (scheme)



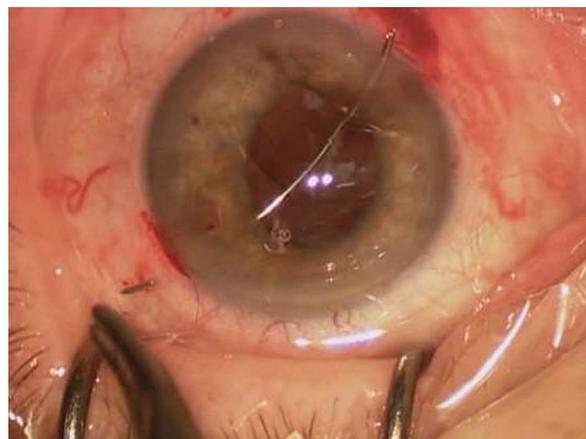
**Рис. 1.2.** Положение нити относительно капсульного кольца / гаптики ИОЛ (схема)

**Fig. 1.2.** Position of the filament relative to the capsular ring / haptic IOL (scheme)



**Рис. 1.3.** Выведение иглы из передней камеры при помощи канюли 20G

**Fig. 1.3.** Removing the needle from the anterior chamber using a 20G cannula



**Рис. 1.4.** Прошивание в проекции склерального кармана. Ход иглы над капсульным мешком

**Fig. 1.4.** Flashing in the projection of the scleral pocket. Needle stroke over capsular bag

D.I. Ivanov, V.N. Nikitin

Contact information: Nikitin Victor N. Wladimir.dok@gmail.com

587

из передней камеры и через тот же парацентез уводили под радужку, но сверху от гаптического элемента (рис. 1.2, 1.4). Те же манипуляции повторяли с другой стороны. Нити выводили из склерального кармана, отрезали, выводили наружу и завязывали с образованием погружных узлов.

**2 группа.** 27 случаев. Фиксация к радужке за гаптические элементы «на игле 30G».

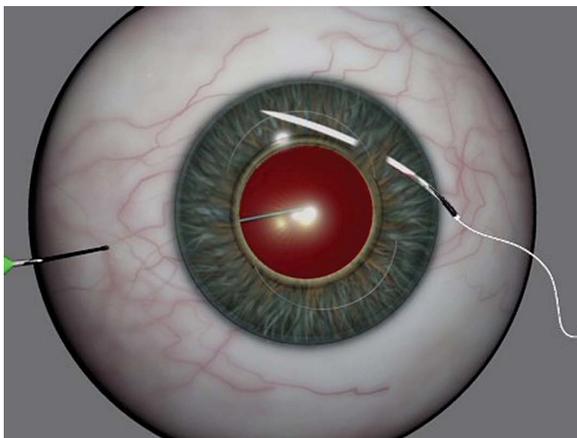
Репозицию моноблочной интраокулярной линзы (ИОЛ), дислоцированной вместе с капсульным мешком, осуществляли путем шовной фиксации блока «ИОЛ — капсульный мешок» к радужке. Для этого через плоскую часть цилиарного тела под блок заводили изогнутую инъекционную иглу 30G, с помощью которой сначала центрировали блок, а затем, поддавливая блок вверх, обнаруживали местоположение опорных элементов и с помощью атравматической изогнутой шовной иглы производили последовательное, за один подход, наложение транскорнеальных фиксирующих

швов сначала на один (рис 2.1, 2.3), а затем на другой опорный элемент на расстоянии 2,5–3,5 мм от края зрачка (рис 2.2, 2.4). После этого нить, проходящую снаружи между швами, рассекали, а концы нитей выводили в парацентезы, выполненные в проекции наложения швов, и завязывали узлы<sup>1</sup>. В случае затруднения локализации гаптических элементов комплекс можно подшить за фиброзированный мешок широкими петлями 2 мм.

**3 группа.** Фиксация к радужке с дополнительными хирургическими манипуляциями. Передняя витректомия, устранение fimоза капсулорексиса, хирургическая дисцизия задней капсулы — 11 случаев.

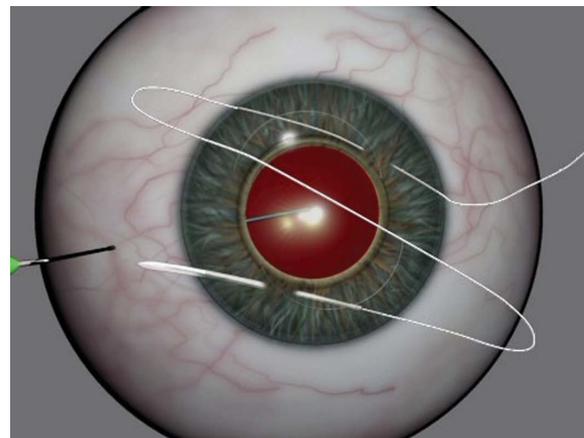
Репозицию интраокулярной линзы (ИОЛ), дислоцированной вместе с капсульным мешком, осуществляли путем шовной фиксации блока «ИОЛ — капсульный мешок» к радужке со стороны задней камеры. Для этого через плоскую часть цилиарного тела вводили

<sup>1</sup> Патент RU 527 912, 18.07.2013



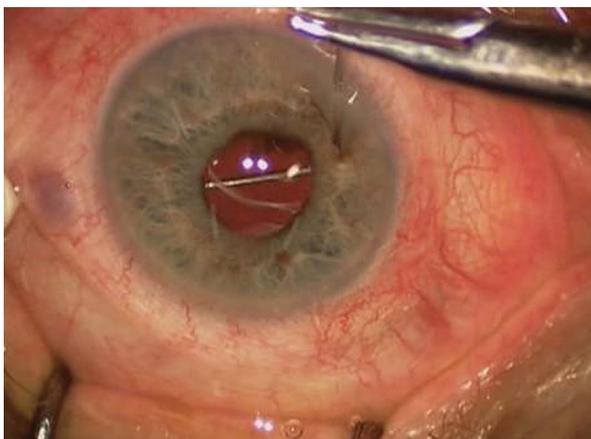
**Рис. 2.1.** Центрирование дислоцированного комплекса иглой 30G с прошиванием гаптических элементов через капсульный мешок (схема)

**Fig. 2.1.** Centering of the stationed complex with a 30G needle with flashing haptic elements through the capsular bag (scheme)



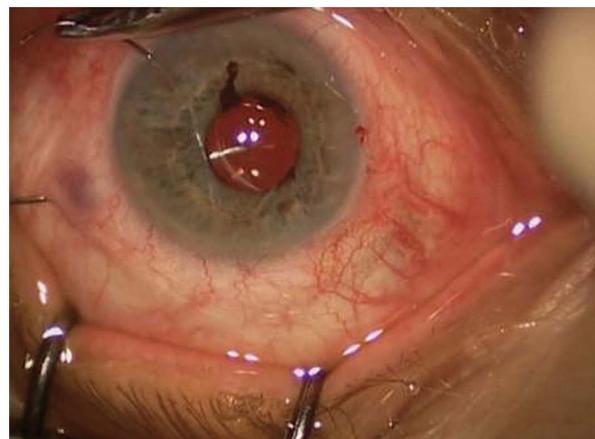
**Рис. 2.2.** Наложение транскорнеального шва на второй гаптический элемент (схема)

**Fig. 2.2.** Imposition of a transcorneal suture on the second haptic element (scheme)



**Рис. 2.3.** Подшивание первого гаптического элемента ИОЛ через капсульный мешок к радужке

**Fig. 2.3.** Filing the first haptic element of the IOL through the capsular bag to the iris



**Рис. 2.4.** Подшивание второго гаптического элемента ИОЛ через капсульный мешок к радужке

**Fig. 2.4.** Filing the second haptic element of the IOL through the capsular bag to the iris

изогнутую иглу 30G (рис. 3.3) либо порт 25G, через который вводили витреотом и им центрировали блок. Затем поддавливали блок вверх, визуализировали контуры опорных элементов на радужке (рис 3.1), затем накладывали транскорнеальный шов на один опорный элемент, а во время наложения шва на второй опорный элемент производили временную жесткую фиксацию второго опорного элемента с помощью иглы. Для этого выполняли транскорнеальный вкол атравматической иглой, схватывание иглой опорного элемента и неполный выкол: дистальный и проксимальный конец иглы оставляли снаружи глаза (рис. 3.2, 3.4). После этого включали витреотом и подводили режущее отверстие наконечника витреотома к фиброзно измененным тканям капсульного мешка, иссекали их. При этом через парацентез осуществляли подачу сбалансированного раствора для поддержания нормотонуса глаза, а завершив удаление фиброзных тканей мешка, выводили наконечник витреотома, удаляли порт, затем полностью выкалывали

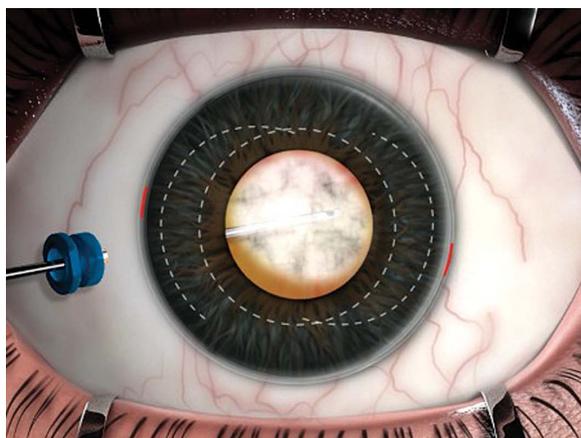
из роговицы атравматическую иглу, рассекали нить, проходящую снаружи между швами, и фиксировали каждый опорный элемент к радужке<sup>2</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех 42 случаях для фиксации комплексов «ИОЛ — капсульный мешок» использовали нить полипропилен 10-0.

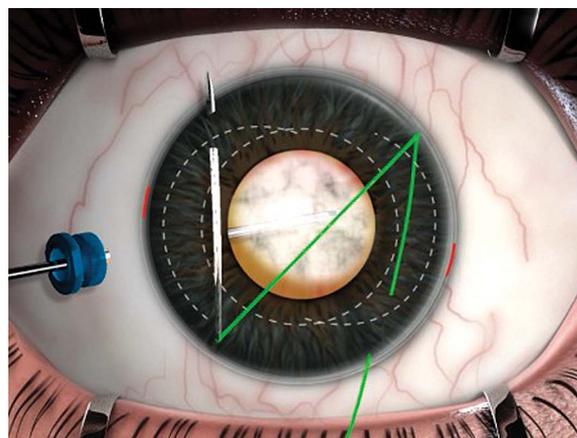
Технических сложностей во время операции отмечено не было. Среди интраоперационных осложнений 3 случая незначительного кровотечения в момент перфорации радужки из сосудов прикорневой зоны были остановлены повышением давления в передней камере путем введения сбалансированного раствора. Из послеоперационных осложнений отмечено: 4 случая проявления воспалительной реакции в виде нитей фибрина в области зрачка, что, в свою очередь, потребовало дополнительного использования стероидов (инъекции

<sup>2</sup> Патент RU 2 524 195, 26.02.2013.



**Рис. 3.1.** Центрация дислоцированного комплекса витреотомом [схема]

**Fig. 3.1.** Centering of the stationed complex by the vitreotome (scheme)



**Рис. 3.2.** Удаление фибрированных тканей капсульного мешка витреотомом. Фиксация комплекса за счет неполного выкола иглы [схема]

**Fig. 3.2.** Removal of fibrosing tissues of the capsular bag with a vitreotome. Fixation of the complex due to incomplete removal of the needle (scheme)



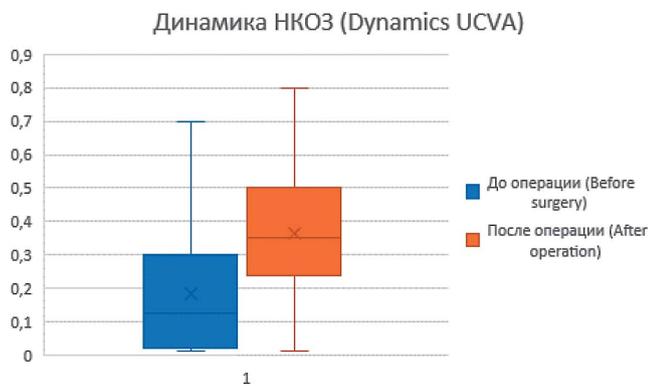
**Рис. 3.3.** Центрация комплекса иглой 30G

**Fig. 3.3.** Centering the complex with a 30G needle



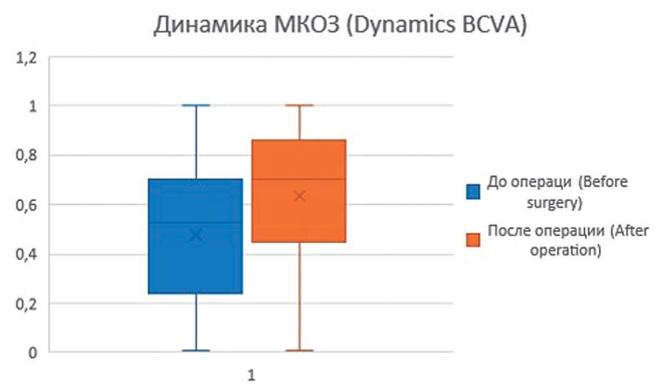
**Рис. 3.4.** Удаление фиброзных тканей капсульного мешка витреотомом, ирригационная подача в переднюю камеру

**Fig. 3.4.** Removal of the fibrous tissues of the capsular bag with the vitreotomy, irrigation flow into the anterior chamber



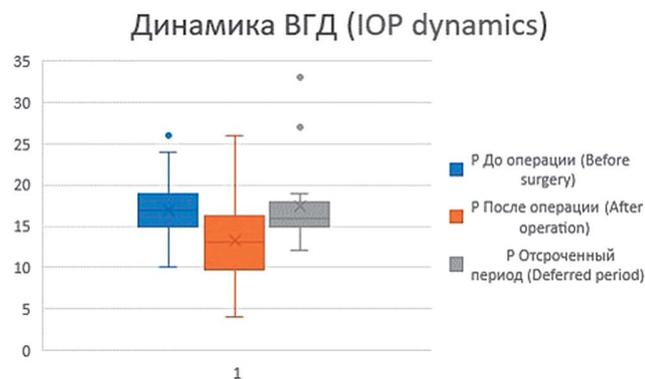
**Рис. 4.** Динамика НКОЗ в раннем послеоперационном периоде

**Fig. 4.** Dynamics UCVA in the early postoperative period



**Рис. 5.** Динамика МКОЗ в раннем послеоперационном периоде

**Fig. 5.** Dynamics of BCVA in the early postoperative period



**Рис. 6.** Динамика ВГД (мм рт. ст.) в раннем и отсроченном послеоперационном периоде

**Fig. 6.** Dynamics of IOP (mm Hg) in the early and delayed postoperative period

в течение 3–5 дней). Не отмечалось случаев гемофтальма, связанного с введением в полость глаза иглы 30G, атрофии радужки, синдрома пигментной дисперсии, увеита и кистозного макулярного отека.

НКОЗ до операции составляла от 0,01 до 0,7 ( $0,18 \pm 0,18$ ), после операции — от 0,01 до 0,8 ( $0,36 \pm 0,17$ ) (рис. 4).

МКОЗ до операции составляла от 0,01 до 1,0 ( $0,47 \pm 0,28$ ); после операции — от 0,02 до 1,0 ( $0,63 \pm 0,28$ ). Не отмечено снижения зрительных функций в исследуемых группах за период наблюдения (рис. 5).

Для оценки влияния техники подшивания на уровень ВГД из исследуемых групп заранее исключали пациентов с диагнозом глаукомы. Уровень ВГД в ранний послеоперационный период у всех пациентов был ниже исходного.

Р до операции составляло от 10 до 24 мм рт. ст. ( $16,8 \pm 4,3$ ); после операции — от 4 до 26 мм рт. ст. ( $12,9 \pm 4,3$ ); Р в период 5 лет составило от 12 до 19 мм рт. ст. ( $15,2 \pm 2,5$ ). У двух пациентов на фоне ПЭС развилась глаукома, купированная с помощью гипотензивных капель (рис. 6).

В раннем и позднем послеоперационном периоде у всех пациентов исследуемых групп отмечено стабильное положение комплекса «ИОЛ — капсульный мешок». В связи с имеющимися в литературе данными о биодеградации шовного материала в отдаленные сроки требуется дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами данных групп.

Анализ представленных случаев показывает, что использование описанных видов техники обеспечивает стабильное положение комплекса «ИОЛ — капсульный мешок», низкую вероятность повышения ВГД и восстановление зрительных функций за период наблюдения во всех трех группах.

В настоящее время нет единой системы хирургической техники, применяемой при дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок». Используемые в широкой практике варианты зависят от типа ИОЛ, мастерства хирурга, сложившихся хирургических традиций. Представленные варианты подшивания дислоцированного комплекса позволяют избежать замены ИОЛ, что, в свою очередь, уменьшает длительность и объем операции.

## ВЫВОДЫ

Представленные виды хирургической техники позволяют успешно осуществлять фиксацию дислоцированного комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» с различными типами заднекамерной ИОЛ без необходимости их замены. Применение данных видов технологии обеспечивает стабильное анатомическое положение комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» в отдаленном периоде и позволяет восстановить зрительные функции. Следует также отметить, что представленные методы подшивания не оказали существенного влияния на гидродинамику глаза.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Иванов Д.И. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Никитин В.Н. — сбор материала, статистическая обработка, написание текста.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Davis D., Brubaker J., Espandar L., Stringham J., Crandall A., Werner L., Mamalis N. Late in-the-bag spontaneous intraocular lens dislocation: evaluation of 86 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2008;116:664–670. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.11.018
- Pueringer S.L., Hodge D.O., Erie J.C. Risk of late intraocular lens dislocation after cataract surgery, 1980–2009: a population based study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:618–623. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.03.009
- Аветисов С.Э., Липатов Д.В. *Результаты интраокулярной коррекции афакии при несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика. Современные технологии хирургии катаракты. М., 2000:13–14.* [Avetisov S.E., Lipatov D.V. *The results of intraocular correction of aphakia in failure of the ligamentous capsular apparatus of the lens. Modern technologies of cataract surgery. Moscow, 2000:13–14* (In Russ.).]
- Шуко 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;1:21–25. [Schuko A.G., Mischenko O.P., Senchenko N.Ya., Yuryeva T.N. Risk factors and complications arising late spontaneous dislocations of the complex “posterior chamber IOL-capsule bag” in the vitreous body. *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgiya* 2017;1:21–25 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2017-1-21-26
- Krepste L., Kuzmiene L., Miliauskas A., Januleviciene I. Possible predisposing factors for late intraocular lens dislocation after routine cataract surgery. *Medicina*. 2013;49(5):229–234.
- Fernandez-Buenaga R., Alio J.L., Perez-Ardoy A.L., Larrosa-Quesada A., Pini-la-Cortes L., Barraquer R. Late in-the-bag intraocular lens dislocation requiring explantation: risk factors and outcomes. *Eye*. 2013;27(7):795–801, quiz 2. DOI: 10.1038/eye.2013.95
- Белоноженко Я.В., Терещенко Ю.А., Сорокин Е.Л. Исходы спонтанной дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» нетравматического генеза после ФЭ. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;2:24–27. [Belonozhenko Ya.V., Tereschenko Yu.A., Sorokin E.L. Outcomes of a spontaneous dislocation of the complex “IOL — capsular bag” of non-traumatic origin after FE. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2014;2:24–27 (In Russ.).]
- Терещенко Ю.А., Кривко С.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Спонтанная дислокация заднекамерных интраокулярных линз в позднем послеоперационном периоде: частота, причины, осложнения. *Клиническая офтальмология*. 2010;3:100–102. [Tereschenko Yu.A., Krivko S.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Spontaneous dislocation of posterior chamber IOLs in remote postoperative period: frequency and causes. *Clinical ophthalmology = Klinicheskaya oftalmologiya*. 2010;3:100–102 (In Russ.).]
- Егоров В.В., Федяшев Г.А., Смолякова Г.П. Региональные особенности эпидемиологии псевдоэкзофоллиативного синдрома при возрастной катаракте у жителей Хабаровского края. Ч. I: Клинико-эпидемиологический анализ распространенности псевдоэкзофоллиативного синдрома при возрастной катаракте. *Офтальмология*. 2009;4:24–28. [Egorov V.V., Fedyashev G.A., Smolyakova G.P. Regional features of the epidemiology of pseudoexfoliative syndrome in the age-related cataracts in residents of the Khabarovsk territory. Part I: Clinical and epidemiological analysis of the prevalence of pseudoexfoliative syndrome in the age-related cataracts. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2009;4:24–28 (In Russ.).]
- Брежнев А.Ю. Клинический портрет пациента с псевдоэкзофоллиативным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;10(2):45–47. [Brezhnev A.Yu. Clinical portrait of a patient with pseudoexfoliative syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan = Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2015;10(2):45–47 (In Russ.).]
- Жабоедов Д.Г. Причины и факторы риска дислокации ИОЛ в позднем послеоперационном периоде хирургии катаракты. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;3(2):61–64. [Zhaboedov D.G. Causes and risk factors of IOL dislocation in the late postoperative period of cataract surgery. *Taurida medico-biological Bulletin = Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2013;3(2):63–64 (In Russ.).]
- Юрьева Т.Н. Закономерности и механизмы формирования билатерального псевдоэкзофоллиативного синдрома. *Офтальмохирургия*. 2011;2:74–80. [Yurieva T.N. Regularities and mechanisms of formation of bilateral pseudoexfoliative syndrome. *Ophthalmic Surgery = Oftalmohirurgiya*. 2011;2:74–80 (In Russ.).]
- Dabrowska-Kloda K., Kloda T., Boudiaf S. Incidence and risk factors of late in-the-bag intraocular lens dislocation: evaluation of 140 eyes between 1992 and 2012. *J. Cataract Refract. Surg*. 2015;41:1376–1382. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.10.040
- Gimbel H.V., Condon G.P., Kohlen T. Late in-the-bag intraocular lens dislocation: incidence, prevention, and management. *J. Cataract Refract. Surg*. 2005;31:2193–2204. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.06.053
- Hayashi H., Hayashi K., Nakao F., Hayashi F. Anterior capsule contraction and intraocular lens dislocation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:1429–1432.
- Hayashi H., Hayashi K., Nakao F., Hayashi F. Area reduction in the anterior capsule opening in eyes of diabetes mellitus patients. *J. Cataract Refract Surg*. 1998;24:1105–1110.
- Dabrowska-Kloda K., Kloda T., Boudiaf S., et al. Incidence and risk factors of late in-the-bag intraocular lens dislocation: evaluation of 140 eyes between 1992 and 2012. *J. Cataract Refract. Surg*. 2015;41:1376–1382. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.10.024
- Hayashi K., Ogawa S., Manabe S., Hirata A., Yoshimura K. A classification system of intraocular lens dislocation sites under operating microscopy, and the surgical techniques and outcomes of exchange surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:505–513. DOI: 10.1007/s00417-016-3273-6
- Иошин И.Э., Егорова Э.В. Внутрикапсульное кольцо — профилактика осложнений экстракции катаракты при подвывихе хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2002;1:25–28. [Ioshin I.E., Egorova E.V. Intracapsular ring — prevention of complications of cataract extraction in the subluxation of the lens. *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgiya*. 2002;1:25–28 (In Russ.).]
- Hakan Oner F., Kocak N., Osman Saatci A. Dislocation of capsular bag with intraocular lens and capsular tension ring. *J. Cataract Refract. Surg*. 2006;32(5):1756–1758. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.05.016
- Hayashi K., Hirata A., Hayashi H. Possible predisposing factors for in-the-bag and out-of-the-bag intraocular lens dislocation and outcomes of intraocular lens exchange surgery. *Ophthalmology*. 2007;114:969–975. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.09.017
- Shingleton B.J., Yang Y., O'Donoghue M.W. Management and outcomes of intraocular lens dislocation in patients with pseudoexfoliation. *J. Cataract Refract Surg*. 2013;39:984–993. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.01.044

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Иванов Дмитрий Иванович  
доктор медицинских наук, заведующий II хирургическим отделением, врач-офтальмохирург  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»  
Никитин Владимир Николаевич  
врач-офтальмохирург II хирургического отделения  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”  
Ivanov Dmitry I.  
MD, head of Surgery Department II, ophthalmosurgeon  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”  
Nikitin Victor N.  
ophthalmosurgeon, Surgery Department II  
Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

## Фемтолазерная факоэмульсификация перезрелой катаракты



Ю.Н. Юсеф



С.Н. Юсеф



А.С. Введенский



К.С. Аветисов



Л. Алхарки

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):592–596

**Цель:** разработка и клиническое изучение оптимизированной методики фемтолазерной факоэмульсификации (ФЭ) у пациентов с перезрелой катарактой. **Пациенты и методы.** Фемтолазерная ФЭ перезрелой катаракты выполнена у 72 пациентов (72 глаза). В 1-ю группу вошли 45 пациентов (45 глаз), которым был выполнен фемтолазерный капсулорексис с мощностью импульсов 6700 наноджоулей (оптимизированная методика фемтолазерной ФЭ). Во 2-ю группу вошли 27 пациентов (27 глаз), которым был выполнен фемтолазерный капсулорексис с мощностью импульсов 7000 наноджоулей. **Результаты.** Применение фемтосекундного лазера для выполнения переднего капсулорексиса при ФЭ перезрелой катаракты позволяет получать капсулорексис идеальной круглой формы с высокой точностью диаметра, что невозможно при мануальном капсулорексисе у пациентов с перезрелой катарактой. В 1-й группе во всех случаях получен капсулорексис с ровным краем без радиальных надрывов. Во 2-й группе радиальный надрыв края капсулорексиса отмечен в 2 (7,4 %) случаях. В послеоперационном периоде во всех случаях в 1-й группе периферия оптической части ИОЛ была покрыта ровным краем капсулорексиса правильной круглой формы по всей окружности. Во 2-й группе в 2 (7,4 %) случаях отмечен выход края оптической части ИОЛ из-под края капсулорексиса вследствие его радиального надрыва со смещением оптической части ИОЛ вперед, что может негативно отражаться на точности рефракционного результата при имплантации ИОЛ. Показатели остроты зрения без коррекции и с максимальной коррекцией не имели существенных различий в обеих группах и зависели от состояния нейрорецепторного аппарата. Средняя потеря клеток эндотелия роговицы составила  $5,7 \pm 1,4$  % в 1-й группе и  $8,7 \pm 1,8$  % во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Использование фемтосекундного лазера для выполнения переднего капсулорексиса при ФЭ перезрелой катаракты является эффективной методикой ее хирургического лечения, что обеспечивает полностью внутрикапсульное положение ИОЛ в послеоперационном периоде. Оптимизация энергетических параметров фемтосекундного лазера способствует предупреждению надрывов края капсулорексиса у больных с перезрелой катарактой.

**Ключевые слова:** катаракта, факоэмульсификация, капсулорексис, фемтосекундный лазер

**Для цитирования:** Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Введенский А.С., Аветисов К.С., Алхарки Л. Фемтолазерная факоэмульсификация перезрелой катаракты. *Офтальмология*. 2020;17(3S):592–596. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-592-596>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Femtosecond Laser-Assisted Facoemulsification of Hypermature Cataract

Yu.N. Yusef, S.N. Yusef, A.S. Vvedenskiy, H.S. Avetisov, L. Alkharki

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):592–596**

**Aim.** The development and clinical study of optimized femtosecond laser-assisted phacoemulsification (PE) technology of hypermature cataract. **Patients and methods.** Femtosecond laser-assisted PE of hypermature cataract was performed in 72 patients (72 eyes). The 1st group included 45 patients (45 eyes) who underwent a femtolaser capsulorhexis with a pulse power of 6,700 nanojoules (optimized technique for femtosecond laser-assisted PE). The 2nd group included 27 patients (27 eyes) who underwent a femtolaser capsulorhexis with a pulse power of 7000 nanojoules. **Results.** The use of a femtosecond laser to perform anterior capsulorhexis in case of PE hypermature cataract is a technique that allows to obtain capsulorhexis of an ideal round shape with high diameter accuracy, which is not possible with manual capsulorhexis in patients with hypermature cataract. In the 2nd group, radial tear of the edge of capsulorhexis was noted in 2 (7.4 %) cases. In the postoperative period, in all cases in the 1st group, the periphery of the IOL optics was covered with a smooth edge of capsulorhexis of a regular round shape around the entire circumference. In the 2nd group, in 2 (7.4 %) cases, the exit of the edge of the IOL optics from under the edge of the capsulorhexis was noted due to its radial tear with the shift of the IOL optics anteriorly, which can negatively affect the accuracy of the refractive result of IOL implantation. Visual acuity without correction and with maximum correction did not have significant differences in both groups and depended on the state of the neuroreceptor apparatus. The average loss of corneal endothelial cells in the 1st group was  $5.7 \pm 1.4$  % and  $8.7 \pm 1.8$  % in the 2nd group ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** The use of a femtosecond laser to perform anterior capsulorhexis in PE of hypermature cataract is an effective surgical technique for the treatment of hypermature cataracts, which ensures a fully in-the-bag position of the IOL in the postoperative period. Optimization of the energy parameters of a femtosecond laser helps prevent capsulorhexis edge tears in patients with hypermature cataract.

**Keywords:** cataract, phacoemulsification, capsulorhexis, femtosecond laser

**For citation:** Yusef Yu.N., Yusef S.N., Vvedenskiy A.S., Avetisov H.S., Alkharki L. Femtosecond Laser-Assisted Facoemulsification of Hypermature Cataract. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):592–596. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-592-596>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Факоэмульсификация (ФЭ) при перезрелой катаракте, особенно при перезрелой набухающей катаракте, имеет существенные характеристики, чревата возникновением ряда проблем и связана с повышенным риском интраоперационных осложнений. Прежде всего это относится к выполнению кругового переднего капсулорексиса. Основными требованиями к передней капсулотомии на современном этапе развития факохирургии являются: круглая геометрическая форма капсулорексиса, полная сохранность и непрерывность его края, точность выполнения диаметра капсулорексиса, что обеспечивает по всей окружности покрытие периферии оптической части интраокулярной линзы (ИОЛ) лоскутом передней капсулы хрусталика [1–3].

В связи с отсутствием рефлекса глазного дна для визуализации переднего капсулорексиса большинство известных мануальных методик его выполнения связано с использованием специальных красителей передней капсулы хрусталика. Однако в ходе удаления перезрелой катаракты практически невозможно мануальными методами произвести передний капсулорексис с точным диаметром и правильной геометрической формой. При перезрелой катаракте с частичным лизисом кортикальных слоев (молочная катаракта), в особенности при ее набухании, чаще

всего после первой же пункции передней капсулы происходит ее неконтролируемый разрыв неправильной формы, зачастую распространяющийся в экваториальную зону, что связано с высоким риском тяжелых осложнений. Этому способствуют также и дистрофические изменения самой капсулы при перезревании катаракты, что негативно отражается на прочности края капсулорексиса и может приводить к децентрации и дислокации ИОЛ в послеоперационном периоде из-за увеличения первичных надрывов капсулы [1, 3].

Применение фемтосекундного лазера обеспечивает возможность воздействия на все слои хрусталика, что выводит хирургическое вмешательство на качественно новый уровень. Использование фемтосекундного лазера позволяет выполнять передний капсулорексис идеально круглой формы с высокой точностью диаметра и центрации [4–7].

Однако в ходе удаления перезрелой катаракты не представляется возможным фокусировать луч лазера с целью фрагментации ядра из-за полного помутнения всех слоев хрусталика, в связи с этим на ранних этапах развития методики было принято считать перезрелую катаракту противопоказанием к фемтолазерной ФЭ [4, 8]. В то же время помутнение всех слоев хрусталика, в том числе с его набуханием, не препятствует выполнению фемтолазерного переднего капсулорексиса.

Yu.N. Yusef, S.N. Yusef, A.S. Vvedenskiy, H.S. Avetisov, L. Alkharki

Contact information: Vvedenskiy Andrej S. [vvandrew@mail.ru](mailto:vvandrew@mail.ru)

**Femtosecond Laser-Assisted Facoemulsification of Hypermature Cataract**

В последние годы появились сообщения об успешном применении фемтосекундного лазера в ходе ФЭ с внутрикапсульной имплантацией ИОЛ у пациентов с перезрелой катарактой [9–11].

**Целью** настоящего исследования являлась разработка и клиническое изучение оптимизированной методики фемтолазерной факоэмульсификации у пациентов с перезрелой катарактой.

## **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Фемтолазерная ФЭ перезрелой катаракты выполнена у 72 пациентов (72 глаза) в возрасте от 66 до 78 лет. Пациентов с сопутствующей офтальмологической патологией, сахарным диабетом и другими тяжелыми соматическими заболеваниями в данное исследование не включали. Срок послеоперационного наблюдения составил от 1 до 3 лет. В 1-ю группу вошли 45 пациентов (45 глаз) в возрасте от 67 до 78 лет, которым была выполнена фемтолазерная ФЭ по разработанной модифицированной технологии<sup>1</sup>. У всех больных до операции имело место полное помутнение всех слоев хрусталика, отсутствие оптического среза при биомикроскопии, дистрофические изменения передней капсулы хрусталика. У 17 (37,7 %) пациентов была выявлена набухающая перезрелая катаракта, характеризовавшаяся уменьшением глубины передней камеры. У данных больных набухание хрусталика во всех случаях подтверждено результатами эхографического исследования, показавшего, помимо уменьшения глубины передней камеры, существенное увеличение толщины самого хрусталика. У 3 (6,7 %) пациентов отмечено повышение внутриглазного давления до 23–25 мм рт. ст. У 12 (26,7 %) больных с набухающей катарактой выявлялось разжижение кортикальных масс различной степени выраженности (молочная катаракта).

Во 2-ю группу вошли 27 пациентов (27 глаз) в возрасте от 66 до 76 лет, которым была выполнена фемтолазерная ФЭ по стандартной, рекомендованной производителем методике. У всех пациентов отмечено полное помутнение всех слоев хрусталика, отсутствие оптического среза при биомикроскопии, дистрофические изменения передней капсулы. В 8 (29,6 %) случаях диагностирована набухающая перезрелая катаракта, уменьшение глубины передней камеры и увеличение толщины хрусталика, что подтверждено результатами эхографического исследования. У 2 (7,4 %) больных имело место повышение внутриглазного давления до 23–24 мм рт. ст. В 6 (22,2 %) случаях определялось разжижение кортикальных масс различной степени выраженности (молочная катаракта).

Офтальмологическое обследование больных выполняли до операции, на 1-й и 3-й день после операции, через 1, 3 месяца, 1 год и далее ежегодно. Кроме стандартного офтальмологического обследования всем пациентам проводили оценку плотности клеток эндотелия роговицы до и через 3 месяца после операции, когда

отмечается стабилизация плотности эндотелия по всей поверхности роговицы.

Статистическую обработку результатов проводили стандартными статистическими методами Microsoft Office Excel, где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Считали различия статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **МЕТОДИКА ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ ПЕРЕЗРЕЛОЙ КАТАРАКТЫ**

Фемтолазерную ФЭ перезрелой катаракты в 1-й группе пациентов проводили по разработанной модифицированной технологии. На первом этапе хирургического вмешательства фемтолазерный капсулорексис диаметром 5,0 мм выполняли с помощью лазерной системы Victus (Technolas Perfect Vision, Германия). В 1-й группе с целью предупреждения такого нежелательного для хирурга явления, как коагуляция передних слоев коры хрусталика и прилипание их к внутренней поверхности передней капсулы хрусталика, что требует впоследствии длительных манипуляций по их ирригации-аспирации, а также чревато надрывом края капсулорексиса, уменьшали мощность импульсов фемтосекундного лазера с рекомендованных производителем 7000 до 6700 наноджоулей. Во 2-й группе выполняли фемтолазерный капсулорексис с мощностью лазерных импульсов 7000 наноджоулей. Интервал между фемтолазерным этапом и эмульсификацией ядра не превышал в обеих группах 15 минут. Это является важным фактором предупреждения интраоперационного миоза и снижения степени выраженности воспалительной реакции.

В связи с тем что фемтолазерная фрагментация ядра хрусталика при перезрелой катаракте была невыполнима из-за полного помутнения всех слоев хрусталика, фрагментацию и эмульсификацию ядра хрусталика в обеих группах проводили по предложенной нами ранее методике, получившей название «формирование пещеры», с использованием установки Infiniti Vision System [12]. В центральной зоне ядра хрусталика формировали узкую воронку диаметром до 2,5 мм и глубиной 90–95 % от толщины хрусталика. Оценку глубины сформированной воронки проводили по появлению розового рефлекса на дне воронки. Ядро хрусталика фиксировали ультразвуковым наконечником, используя высокий уровень вакуума, а затем чоппером выполняли фрагментацию ядра на мелкие фрагменты от центра к периферии. Фрагменты ядра эмульсифицировали непосредственно после их формирования. Далее производили ирригацию-аспирацию хрусталиковых масс. Во всех случаях выполняли внутрикапсульную имплантацию гидрофобной акриловой ИОЛ.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты использования фемтолазерной ФЭ у больных с перезрелой катарактой показали высокую

<sup>1</sup> Патент RU 2553188, 16.04.2014.

эффективность этой хирургической технологии. В 1-й группе пациентов снижение мощности фемтосекундного лазера в ходе выполнения переднего капсулорексиса с 7000 до 6700 наноджоулей позволило многократно снизить частоту коагуляции передних хрусталиковых масс и прилипания их к внутренней поверхности передней капсулы хрусталика. Данное нежелательное явление отмечено в 1-й группе в 1 (2,2 %) случае, в то время как во 2-й группе больных — в 4 (14,8 %) случаях. Слипание кортикальных масс с передней капсулой значительно затрудняло их ирригацию-аспирацию, увеличивало продолжительность манипуляций. Радиальных надрывов края капсулорексиса в 1-й группе пациентов не выявлено ни в одном случае. Во 2-й группе радиальный надрыв края капсулорексиса отмечен в 2 (7,4 %) случаях. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, где отмечено увеличение частоты нарушения целостности края капсулорексиса при повышении мощности фемтосекундного лазера в процессе выполнения переднего капсулорексиса [13, 14].

Во всех случаях в 1-й группе получен передний капсулорексис требуемого диаметра идеально круглой формы с ровным краем. В послеоперационном периоде во всех случаях в 1-й группе периферия оптической части ИОЛ была покрыта ровным краем капсулорексиса правильной круглой формы по всей окружности. Во 2-й группе в 2 (7,4 %) случаях отмечен выход края оптической части ИОЛ из-под края капсулорексиса вследствие его радиального надрыва со смещением оптики ИОЛ впереди, что может негативно отражаться на точности рефракционного результата имплантации ИОЛ. Правильное полностью внутрикапсульное расположение ИОЛ имеет существенное значение для точности рефракционного результата имплантации, что подтверждают и данные других исследований [15, 16].

Показатели остроты зрения без коррекции и с максимальной коррекцией не имели существенных различий в обеих группах и зависели от состояния нейрорецепторного аппарата. Острота зрения с максимальной коррекцией 0,8–1,0 получена у 43 (95,6 %) больных в 1-й группе и у 25 (92,4 %) пациентов во 2-й группе.

Сокращение продолжительности манипуляций в ходе ирригации-аспирации кортикальных масс и, возможно, уменьшение мощности импульсов фемтосекундного лазера при проведении переднего капсулорексиса,

что требует дополнительных исследований, способствовали существенному снижению потери клеток эндотелия роговицы в послеоперационном периоде. Средняя потеря клеток эндотелия роговицы составила  $5,7 \pm 1,4$  % в 1-й группе и  $8,7 \pm 1,8$  % во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). У всех больных с повышением внутриглазного давления до операции из-за набухания хрусталика в послеоперационном периоде отмечена нормализация офтальмотонуса.

Послеоперационное наблюдение сроком до 3 лет показало, что применение фемтосекундного лазера для выполнения переднего капсулорексиса при перезрелой катаракте обеспечивает формирование капсулорексиса правильной круглой формы с точно заданным диаметром, обеспечивающим полностью внутрикапсульное положение ИОЛ, чего невозможно получить при известных мануальных методиках выполнения капсулорексиса из-за его хаотичных разрывов у пациентов с перезрелой, в особенности с перезрелой, набухающей катарактой. При этом имеет существенное значение адекватный выбор параметров лазерного воздействия с целью предупреждения ряда проблем, характерных для фемтолазерной ФЭ. Уменьшение мощности лазерных импульсов в ходе проведения переднего фемтолазерного капсулорексиса способствует предупреждению радиальных надрывов края капсулорексиса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение фемтосекундного лазера для выполнения переднего капсулорексиса при ФЭ перезрелой катаракты является высокоэффективной методикой, которая позволяет получать капсулорексис идеальной круглой формы, с точностью диаметра до 0,1 мм, что невозможно при применении мануального капсулорексиса у пациентов с перезрелой катарактой. Покрытие периферии оптической части ИОЛ сохранным ровным краем капсулорексиса на протяжении всей окружности обеспечивает правильное внутрикапсульное положение ИОЛ. Оптимизация энергетических параметров фемтосекундного лазера способствует предупреждению надрывов края капсулорексиса у больных с перезрелой катарактой.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Ю.Н. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;  
Юсеф С.Н. — сбор и обработка материала;  
Введенский А.С. — сбор и обработка материала, техническое редактирование;  
Аветисов К.С. — сбор и обработка материала, написание текста;  
Алхарки Л. — подготовка и оформление библиографии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chan D.D., Ng A.C., Leung C.K., Tse R.K. Continuous curvilinear capsulorhexis in intumescent or hypermature cataract with liquefied cortex. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(3):431–434. DOI: 10.1016/s0886-3350(02)01449-9
- Nagy Z., Kránitz K., Takacs A., Miháلت K., Kovács I., Knorz M. Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J. Refract. Surg.* 2011;27(8):564–569. DOI: 10.3928/1081597X-20110607-01
- Robinson M., Olson R. Simple approach to prevent capsule tear-out during capsulorhexis creation in hypermature cataracts. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015;41:1353–1355. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.06.002
- Nagy Z., Takacs A., Filkorn T., Sarayba M. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J. Refract. Surg.* 2009;25(12):1053–1060. DOI: 10.3928/1081597X-20091117-04
- Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Трубилин В.Н., Новак И.В. Факоэмульсификация катаракты с фемтолазерным сопровождением. Первый отечественный опыт. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2012;3:7–10. [Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Trubilin V.N., Novak I.V. Femtolaser-assisted phacoemulsification. The first domestic experience. *Cataract and Refractive Surgery = Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2012;12(3):7–10 (In Russ.).]
- Анисимова С.Ю., Трубилин В.Н., Трубилин А.В., Анисимов С.И. Сравнение механического и фемтосекундного капсулорексиса при факоэмульсификации катаракты. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2012;12(4):16–18. [Anisimova S.Yu., Trubikin V.N., Trubilin A.V., Anisimov S.I. Compare mechanical and femtosecond capsulorhexis in phacoemulsification. *Cataract and Refractive Surgery = Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2012;12(4):16–18 (In Russ.).]

7. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Иванов М.Н., Аветисов К.С. Гибридная факоэмульсификация: новый этап в совершенствовании хирургии катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(2):4–7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Yusef Yu.N., Yusef S.N., Ivanov M.N., Avetisov K.S. Hybrid phacoemulsification: a new stage in the improvement of cataract surgery. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(2):4–7 (In Russ.).]
8. Donaldson K.E., Braga-Mele R., Cabot F., Davidson R., Dhaliwal D.K., Hamilton R., Jackson M., Patterson L., Stoncipher K., Yoo S.H. Femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(11):1753–1763. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.09.002
9. Conrad-Hengerer I., Hengerer F.H., Joachim S.C., Schultz T., Dick H.B. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in intumescent white cataracts. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(1):44–50. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.08.044
10. Titiyal J.S., Kaur M., Singh A., Arora T., Sharma N. Comparative evaluation of femtosecond laser-assisted cataract surgery and conventional phacoemulsification in white cataract. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1357–1364. DOI: 10.2147/OPTH.S108243
11. Chee S.P., Chan N.S., Yang Y., Ti S.E. Femtosecond laser-assisted cataract surgery for the white cataract. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):544–550. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312289
12. Юсеф С.Н., Юсеф Н.Ю. Сравнительная оценка новой методики фрагментации ядра хрусталика при факоэмульсификации плотных катаракт. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(5):18–20. [Yusef S.N., Yusef N.Yu. Comparison study of new nucleus fragmentation technique in dense cataract phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2012;128(5):18–20 (In Russ.).]
13. Packer M., Teuma E., Glasser A., Bott S. Defining the ideal femtosecond laser capsulotomy. *Br. J. Ophthalmol*. 2015;99(8):1137–1142. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306065
14. Toto L., Calienno R., Curcio C., Mattei P., Mastropasqua A., Lanzini M., Mastropasqua L. Induced inflammation and apoptosis in femtosecond laser-assisted capsulotomies and manual capsulorhexis: an immunohistochemical study. *J. Refract. Surg*. 2015;31(5):290–294. DOI: 10.3928/1081597X-20150423-01
15. Conrad-Hengerer I., Al Sheikh M., Hengerer F., Schultz T., Dick H. Comparison of visual recovery and refractive stability between femtosecond laser-assisted cataract surgery and standard phacoemulsification: six-month follow-up. *J. Cataract Refract. Surg*. 2015;41(7):1356–1364. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.10.044
16. Toto L., Mastropasqua R., Mattei P., Agnifili L., Mastropasqua A., Falconio G., Di Nicola M., Mastropasqua L. Postoperative IOL axial movements and refractive changes after femtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification. *J. Refract. Surg*. 2015;31(8):524–530. DOI: 10.3928/1081597X-20150727-02

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Юсеф Юсеф Наим

доктор медицинских наук, исполняющий обязанности директора, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии  
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Юсеф Саид Наим

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии  
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7819>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Введенский Андрей Станиславович

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии  
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-8134-8089>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Аветисов Константин Сергеевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии  
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-9195-8908>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Алхарки Лаис

научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии  
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

## ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases

Yousef Yousef Naim

MD, deputy director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456>

Research Institute of Eye Diseases

Yousef Said Naim

PhD, leading researcher of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7819>

Research Institute of Eye Diseases

Vvedenskiy Andrej S.

MD, senior researcher of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-8134-8089>

Research Institute of Eye Diseases

Avetisov Konstantin S.

PhD, senior researcher of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-9195-8908>

Research Institute of Eye Diseases

Alkharki Laïs

researcher of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

# Применение очков с красными защитными светофильтрами в качестве метода профилактики развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных

А.Н. Епихин<sup>1</sup>Ю.Н. Епихина<sup>1</sup>О.А. Ушникова<sup>2</sup>А.Н. Ушников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
пер. Нахичеванский, 24, Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница»  
ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14, Ростов-на-Дону, 344015, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(3S):597–603**

В условиях снижения рождаемости особое значение приобретает качество здоровья новорожденных, особенно недоношенных детей. Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое вазопрлиферативное заболевание, поражающее незрелую сосудистую систему сетчатки. В настоящее время это одна из главных причин, которая может привести к необратимой потере зрения у детей раннего возраста. С 2012 года на базе Областной детской клинической больницы организованы активный скрининг, диагностика и лечение РН. С 2016 года на базе этого учреждения, а также Перинатального центра применяются меры профилактики ретинопатии недоношенных с использованием очков с красными защитными светофильтрами. В 2016 году эффективность оперативного лазерного лечения составила 89 %, что связано с возросшим количеством детей с задней агрессивной РН (ЗАРН) и молниеносным течением данного заболевания при отсутствии мер профилактики в большинстве отделений выхаживания недоношенных детей. В 2017 году эффективность оперативного лазерного лечения составила 88 %, относительное снижение было связано с увеличением пороговых стадий. В 2018 году эффективность оперативного лазерного лечения составила 93 %, что обусловлено своевременным проведением оперативного лечения, улучшением качества выхаживания недоношенных детей, активным применением мер профилактики с использованием очков с красными защитными светофильтрами во многих отделениях выхаживания недоношенных детей. Применение очков с красными защитными светофильтрами является простым и доступным методом профилактики ретинопатии недоношенных, позволяющим снизить оперативное лазерное лечение и уменьшить количество неблагоприятных исходов данного заболевания.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных, методы профилактики ретинопатии недоношенных, очки с красными светофильтрами

**Для цитирования:** Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н. Применение очков с красными защитными светофильтрами в качестве метода профилактики развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2020;17(3S):597–603. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-597-603>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Use of Red Protective Filter Glasses as a Method of Preventing the Development and Progression of Retinopathy of Prematurity

A.N. Epikhin<sup>1</sup>, U.N. Epikhina<sup>1</sup>, O.A. Ushnikova<sup>2</sup>, A.N. Ushnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University  
Nakhichivan lane, 24, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital  
339 Strelkovy division str., 14, Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):597–603**

The quality of newborns' health, especially premature babies has the particular importance in the context of declining fertility. Retinopathy of prematurity (ROP) is a severe vasoproliferative disease affecting the immature vascular system of the retina in premature infants. This is one of the main reasons leading to irreversible vision loss in young children now. Since 2012, based on the State budgetary institution of Rostov region "Regional children's clinical hospital" organized active screening, diagnosis and treatment of ROP. Since 2016, based on this institution, as well as the Perinatal center of the Rostov region, measures for the prevention of retinopathy of prematurity using red protective filter glasses have been applied. In 2016, the effectiveness of surgical laser treatment was 89 %, due to the increased number of children with aggressive posterior ROP and lightning-fast course of the disease and the lack of preventive measures in most departments of nursing premature babies. In 2017, the effectiveness of surgical laser treatment was 88 %, the relative decrease was due to an increase in the threshold stages. In 2018, the operational effectiveness of laser treatment was 93 %, because of the timely surgical treatment, to improve the quality of nursing preterm infants, active application of measures of prevention with the use of red filter protective in many branches the care of premature infants. The use of red filter protective glasses is a simple and affordable method of preventing retinopathy of prematurity, which reduces the need for surgical laser treatment and the number of adverse outcomes of the disease.

**Keywords:** retinopathy of prematurity, methods of prevention of retinopathy of prematurity, red protective filter glasses

**For citation:** Epikhin A.N., Epikhina U.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. The Use of Red Protective Filter Glasses as a Method of Preventing the Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):597–603. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-597-603>

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

**There is no conflict of interests**

За последние десятилетия удалось снизить показатели младенческой смертности на 25 %. Это объясняется применением большого числа новых технологий для выхаживания недоношенных детей. Улучшение качества оказания медицинской помощи ведет к возрастанию количества детей с экстремально низкой массой тела, предрасположенных к высокому риску развития различных осложнений, влияющих на качество жизни в отдаленные периоды [1–13, 15].

Ретинопатия недоношенных (РН) — вазопротрофиеративное заболевание, поражающее незрелую сосудистую систему сетчатки у недоношенных детей, которое в тяжелых стадиях ведет к необратимой потере зрения [2, 3].

Доказано, что с 16-й недели гестации сосуды сетчатки растут от диска зрительного нерва по направлению к периферии, одновременно происходит формирование (созревание) сетчатки, к 36-й неделе гестации заканчивается васкулогенез в носовом отделе сетчатки, а в темпоральном отделе он завершается к моменту планового рождения в 40 недель гестации [2, 3, 5, 11, 14].

На глазном дне недоношенных детей всегда выявляются аваскулярные зоны по периферии сетчатки, причем их протяженность тем больше, чем меньше гестационный возраст ребенка на момент рождения. Наличие аваскулярных зон не является заболеванием,

это лишь свидетельство незавершенности васкулогенеза и, следовательно, возможности развития РН в дальнейшем [2, 3, 5, 9].

В исследованиях много внимания уделяется влиянию внутренних факторов на развитие РН: заболевания матери во время беременности, внутриутробное поражение плода, заболевания ребенка после рождения, влияние концентрации кислорода при искусственной вентиляции легких [3, 9, 10, 14]. Влияние же внешних факторов на развитие недоношенного ребенка мало изучено и является актуальным.

Недоношенный ребенок преждевременно попадает в среду обитания, отличную от среды, в которой находился в течение беременности, при этом его органы и системы еще не подготовлены к жизни в новых условиях.

Одним из внешних факторов, влияющих на развитие ребенка после рождения, является яркий дневной свет, особенно коротковолновая часть спектра, стимулирующая работу незрелой сетчатки, что приводит к компенсаторному ускоренному росту неполноценных сосудов — развитию РН. Ребенок в родильном отделении подвергается воздействию не только естественного света, проникающего через окна с нетонированными стеклами, а в большей степени яркого искусственного света, источниками которого являются лампы светильников

палат, а также диагностической аппаратуры — офтальмоскопов, ретинальных камер.

Заведующий кафедрой офтальмологии Ростовского ГМУ А.Н. Епихин в 2016 году предложил метод профилактики развития ретинопатии недоношенных, заключающийся в ограничении светового облучения сетчатки недоношенного ребенка как по мощности, так и по спектру. Для этого следует помещать ребенка в условия освещенности, приближенные к внутриутробным, в которых естественные световые фильтры матери — наполненные кровью кожа, мышцы брюшной стенки и матка — снижают интенсивность светового потока и пропускают длинноволновую часть спектра — красный свет. В этих условиях будет происходить соответственно возрасту физиологическое созревание хориоретинального комплекса. Таким образом, необходимо устранить внешние световые факторы, патологически влияющие на естественное созревание хориоретинального комплекса и приводящие к развитию РН.

С 2012 года на базе ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница» (ГБУ РО «ОДКБ») организованы активный скрининг, диагностика и лечение РН. Данное учреждение является центральным, куда направляют детей после выписки из родильных домов г. Ростова-на-Дону и Ростовской области.

Первичный осмотр проводился согласно срокам первичного скрининга в отделениях патологии новорожденных на базе родильных домов или перинатального центра. Отбор пациентов проходил совместно с неонатологом, учитывали общесоматическое состояние недоношенного ребенка. Критерии отбора соответствовали принятым стандартам — срок гестации менее 36 недель и масса менее 2500 г.

Повторные осмотры проходили с учетом незрелости сетчатки и признаков РН на базе данного учреждения, где родился недоношенный ребенок, либо после выписки — на базе ГБУ РО «ОДКБ».

При наличии аваскулярных зон и отсутствии признаков ретинопатии осмотры проводили 1 раз в 14 дней, при наличии ретинопатии 1-й стадии — 1 раз в 7 дней, при ретинопатии 2-й стадии — 1 раз в 3–5 дней, при 3-й стадии и задней агрессивной РН (ЗАРН) — 1 раз в 3 дня.

При пороговых стадиях заболевания и ЗАРН оперативное лечение выполняли в течение 72-х часов.

Так как раннее выявление и оперативное лечение при пороговых стадиях РН крайне важны, первичный осмотр глазного дна новорожденных проводился обученными специалистами с помощью ретинальной камеры с линзой 130 град. и фиксацией всех изображений сетчатки, а при появлении пороговых стадий заболевания при осмотре использовали бинокулярную офтальмоскопию с линзами 28 и 20 дптр.

С 2016 года впервые на базе перинатального центра Ростовской области и Детской областной клинической больницы с момента рождения и до полного созревания сетчатки или регресса заболевания после оперативного

лазерного лечения применяли очки с красными защитными светофильтрами. При нормальном созревании сетчатки и отсутствии признаков ретинопатии к 40-й неделе постконцептуального возраста (ПКВ) очки снимали. С 2017 года данный метод применяется также и на базе Городской больницы № 20.

В период с 2016 по 2018 год показатели заболеваемости (по данным Министерства труда и социального развития Ростовской области) были следующими: в 2016 году задней агрессивной РН страдали 45 226 детей, в 2017 году — 43 614 детей, в 2018 году — 41 587 детей.



Рис. 1. Очки с красными защитными светофильтрами

Fig. 1. Red protective filter glasses



Рис. 2. Применение очков с красными защитными светофильтрами

Fig. 2. The use of red protective filter glasses

**Таблица 1.** Сравнительные данные по РН за 2016–2018 гг.**Table 1.** A comparison of ROP for 2016–2018 years

Показатель (абс. число) / Indicator (abs. number)		2016	2017	2018
Кол-во осмотров / Quantity of inspections		1850	1910	1725
Выявлено РН / Revealed ROP		428	457	267
Из них / Of them	РН I (ROP)	335	371	197
	РН II (ROP)	54	58	53
	РН III (ROP)	27	22	14
	РН IV (ROP)	2	2	1
	РН V (ROP)	2	1	1
	ЗАРН (AP ROP)	8	3	1
Самопроизвольный регресс / Regression		384	404	250
Кол-во лазерных операций / Quantity of laser operations		44	44	15
Витреоретинальная хирургия / Vitreoretinal surgery		5	3	1
Эффективность лечения, % / Treatment effectiveness, %		89	88	93

В отделения выхаживания недоношенных детей поступило (данные Перинатального центра Ростовской области, Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Городской больницы № 20) в 2016 году 1810 детей, в 2017-м — 1717 детей, в 2018-м — 1617 детей.

В 2016 проведено 1850 осмотров, выявлена РН у 428 детей, из них РН 1-й стадии — 335 детей, 2-й стадии — 54, 3-й стадии — 27, 4-й стадии — 2, ЗАРН — 8, 5-й стадии — 2. Проведено 44 лазерные операции, 5 — витреоретинальных. В 2016 году эффективность оперативного лазерного лечения составила 89 %, что связано с возросшим количеством детей с ЗАРН и молниеносным течением данного заболевания, а также с отсутствием мер профилактики в большинстве отделений выхаживания недоношенных детей.

В 2017 году проведено 1910 осмотров, РН выявлена у 457 детей, из них РН 1-й стадии — 371, 2-й стадии — 58, 3-й стадии — 22, 4-й стадии — 2, ЗАРН — 3,

5-й стадии — 1. Проведено 44 лазерные операции на месте и 3 витреоретинальные операции в федеральных центрах. В 2017 году эффективность оперативного лазерного лечения составила 88 %, относительное снижение было связано с увеличением пороговых стадий.

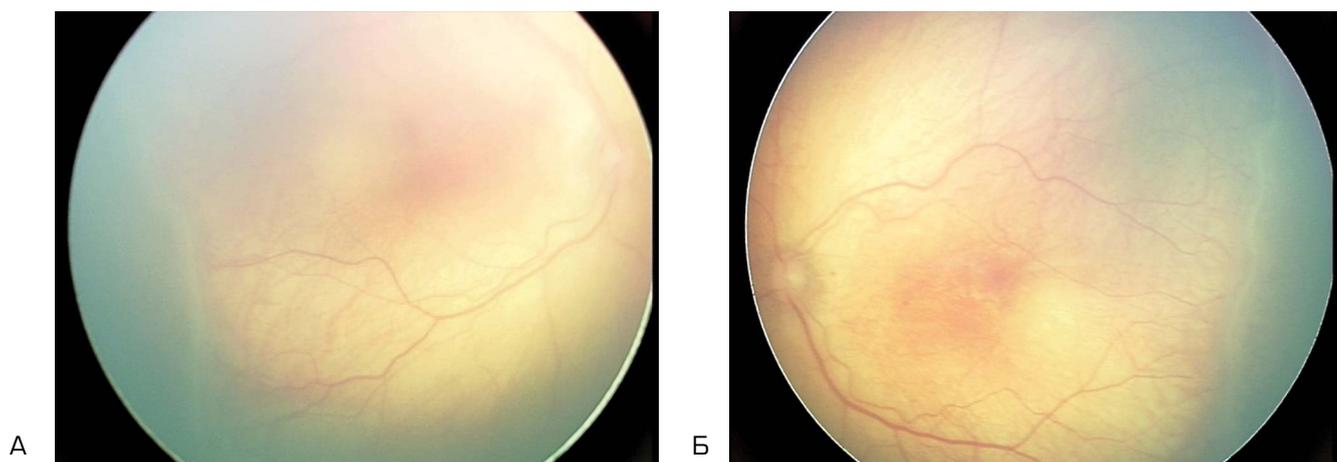
В 2018 году проведено 1725 осмотров, выявлено с РН 267 детей, из них РН 1-й стадии — 197, 2-й стадии — 53, 3-й стадии — 14, 4-й стадии — 1, ЗАРН — 1, 5-й стадии — 1. Проведено 15 лазерных операций и 1 витреоретинальная операция. В 2018 году эффективность оперативного лазерного лечения составила 93 %, что обусловлено своевременным проведением оперативного лечения, улучшением качества выхаживания недоношенных детей, активным применением мер профилактики с использованием очков с красными защитными светофильтрами во многих отделениях выхаживания недоношенных детей.

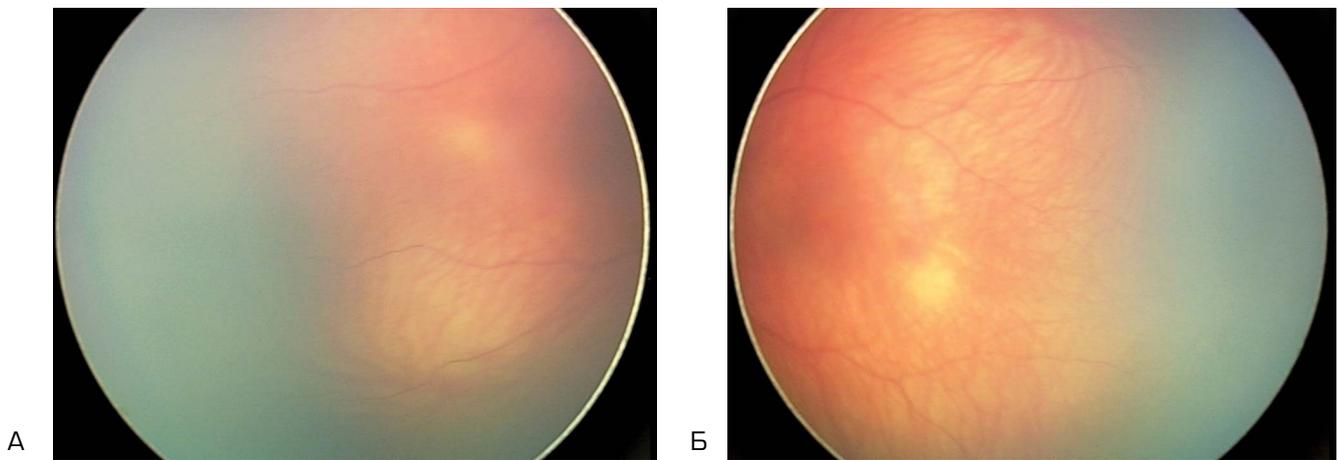
#### Клинические примеры применения разработанного офтальмологического метода профилактики развития РН

**Пример 1.** Ребенок родился в г. Ростове-на-Дону на 28-й неделе с массой 900 г. Первый осмотр проведен через 4 недели на ПКВ 32-й неделе. Далее осмотры проводились 1 раз в 5–7 дней. Выявлены первые признаки РН обоих глаз 2-й стадии — 3 зона 6 часового меридиана (рис. 3А, Б).

Очки со светофильтрами применены с момента рождения до 44-й недели ПКВ. Первые признаки регресса отмечались через 10–12 дней после первого осмотра, полностью регресс заболевания наступил на 43–44-й неделе ПКВ (рис. 4А, Б).

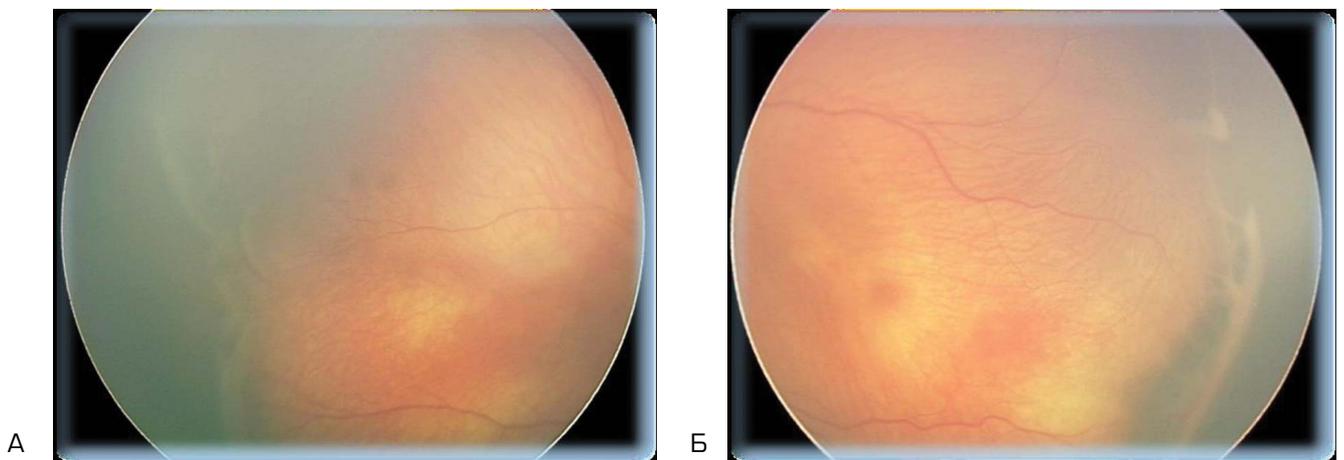
**Пример 2.** Ребенок родился в Ростовской области (г. Шахты) с массой 1800 г, на 30-й неделе. Первый осмотр проведен через 3 недели офтальмологом по месту жительства. Повторный осмотр после выписки на базе Детской областной клинической больницы г. Ростов-на-Дону. На ПКВ 35 недель отмечались первые признаки

**Рис. 3.** Состояние сетчатки до применения очков с красными защитными светофильтрами**Fig. 3.** Retina before the use of red protective filter glasses



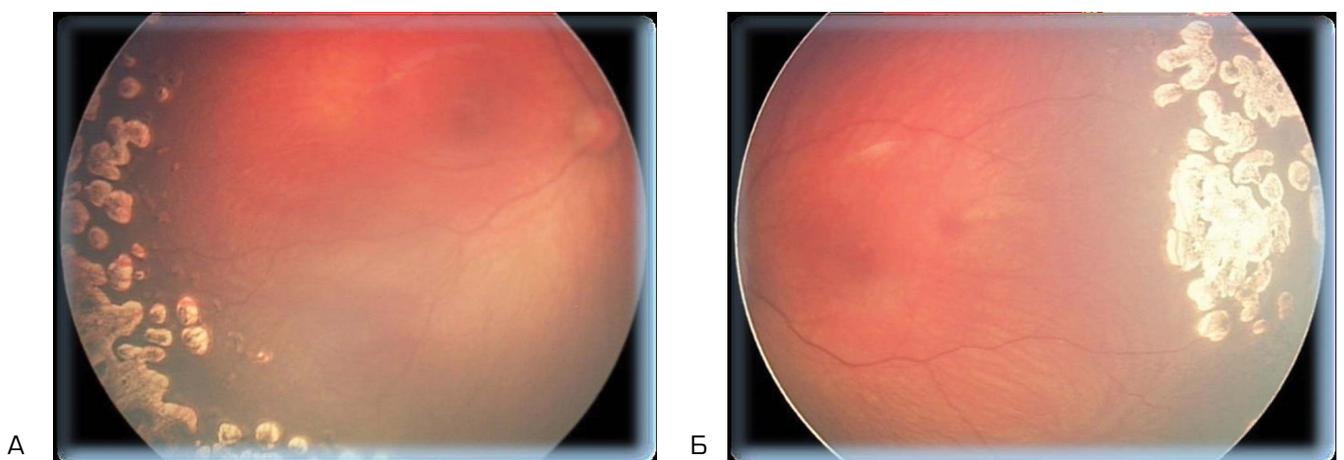
**Рис. 4.** Состояние сетчатки после применения очков с красными защитными светофильтрами

**Fig. 4.** Retina after the use of red protective filter glasses



**Рис. 5.** Состояние сетчатки до проведения оперативного лечения

**Fig. 5.** Retina before surgery



**Рис. 6.** Состояние сетчатки после проведения оперативного лечения

**Fig. 6.** Retina after surgery

ретинопатии обоих глаз 1-й стадии 3-я зона 6 часовых меридианов.

Применение очков со светофильтрами было начато с 35-й недели ПКВ. Осмотр проводился каждую неделю. В ПКВ 38 недель отмечалась РН 3-й стадии 3-я зона 6 часовых меридианов (рис. 5А, В). Оперативное лечение в ПКВ 38–39 недель — транспуиллярная лазеркоагуляция с помощью установки АЛЮД-01 («Алком Медика», Россия) с длиной волны 810 нм, мощностью 0,3 Вт и экспозицией 0,3 с, количество коагулятов на оба глаза составило 1850.

Очки со светофильтрами применяли до регресса заболевания, который наступил через 2 недели (рис. 6А, В).

## ВЫВОДЫ

1. Соблюдение всех необходимых правил при выхаживании недоношенных детей, применение профилак-

тических мер, совместная работа неонатологов и офтальмологов ведут к снижению риска развития ретинопатии недоношенных на этапе выхаживания.

2. Четкая маршрутизация пациентов, активный скрининг и соблюдение мер профилактики позволяют сократить проявления данного заболевания и снизить количество неблагоприятных исходов.

3. Применение очков с красными защитными светофильтрами является простым и доступным методом профилактики ретинопатии недоношенных, позволяющим уменьшить необходимость использования оперативного лазерного лечения и количество неблагоприятных исходов данного заболевания.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Епихин А.Н. — научное редактирование, написание текста;  
Епихина Ю.Н. — техническое редактирование, оформление библиографии;  
Ушникова О.А. — написание текста, подготовка иллюстраций;  
Ушников А.Н. — техническое редактирование, подготовка иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Розенталь П.В. Ретинопатия недоношенных как доминирующая проблема неонатальной офтальмологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;2(13):12–19. [Rosenthal P.V. Retinopathy of prematurity as the dominant problem of neonatal ophthalmology. *Problems of modern Pediatrics = Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;2(13):12–19 (In Russ.).]
- Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012;1:5–7. [Katargina L.A. Retinopathy of prematurity, the current state of the problem and the problem of organization of ophthalmological care for premature children in Russia. *Russian pediatric ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya* 2012;1:5–7 (In Russ.).]
- Сайдашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;2(10):28–32. [Saydasheva E.I., Gorelik Yu.V., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity: features of the course and results of treatment in children with a gestation period of less than 27 weeks. *Russian pediatric ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2015;2(10):28–32 (In Russ.).]
- Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В., Мамакаева И.Р. Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой и регрессивной ретинопатией недоношенных. *Клиническая офтальмология*. 2009;10(3):108–110. [Katargina L.A., Kogoleva L.V., Belova M.V., Mamakayeva I.R. Clinical outcomes and factors leading to impaired vision in children with scar and regressive retinopathy of prematurity. *Clinical ophthalmology = Clinical oftalmologiya*. 2009;10(3):108–110 (In Russ.).]
- Пасечникова Н.В. Ретинопатия недоношенных. *Новости медицины и фармации*. 2012;1(417):63–67. [Pasechnikova N.V. Retinopathy of prematurity. *News of medicine and pharmacy = Novosti mediciny i farmacii*. 2012;1(417):63–67 (In Russ.).]
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Алгоритм комплексного подхода оказания офтальмологической помощи недоношенным детям с ретинопатией недоношенных. *Офтальмология*. 2012;2(2):42–44. [Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. The Algorithm of the integrated approach of providing eye care to premature babies with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2012;2(2):42–44 (In Russ.).]
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Оптимизация тактики ведения и лечения детей с задней агрессивной ретинопатией недоношенных. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2008;(12):130–131. [Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenko M.S. Optimization of tactics of management and treatment of children with posterior aggressive retinopathy of prematurity. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2008;(12):130–131 (In Russ.).]
- Долгова И.Г., Малишеская Т.Н., Солошенко Н.Н., Рыжкова Е.В. Организация офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;2:108. [Dolgova I.G., Malishevskaya T.N., Soloshenko N.N., Ryzhkova E.V. Organization of ophthalmic care for children with retinopathy of prematurity. *Medical science and education of the Ural = Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2013;2:108 (In Russ.).]
- Сайдашева Э.И., Фомина Н.В. Лечебно-диагностическая помощь при ретинопатии недоношенных новорожденных с гестационным возрастом до 27 недель. Сравнительный анализ, проведенный в неонатальных центрах Санкт-Петербурга. *Офтальмология*. 2010;1(7):39–42. [Saydasheva E.I., Fomina N.V. Medical-diagnostic assistance in case of retinopathy of premature newborns with a gestational age of 27 weeks. Comparative analysis carried out in neonatal centers of St. Petersburg. *Ophthalmology = Oftalmologiya*. 2010;1(7):39–42 (In Russ.).]
- Сидоренко Е.И., Асташева И.Б., Аксенова И.И., Кан И.Г., Безенина Е.В., Ежова Н.Ю., Кузнецова Ю.Д., Павлюк Е.Ю. Анализ частоты ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах г. Москвы. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2009;4:8–11. [Sidorenko E.I., Astasheva I.B., Aksenova I.I., Kan I.G., Besedina E.V., Ezhova N.Yu., Kuznetsova Yu.D., Pavlyuk E.Yu. Analysis of the frequency of retinopathy of prematurity in the perinatal centers of Moscow. *Russian pediatric ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2009;4:8–11 (In Russ.).]
- Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 г.). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;1:5–10. [Katargina L.A., Mikhailova L.A. State of children's ophthalmological service in the Russian Federation (2012–2013). *Russian pediatric ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2015;1:5–10 (In Russ.).]
- Лебедев В.И., Шаманская Н.Н., Миллер Ю.В. Организация лазерной офтальмологической помощи недоношенным детям с ретинопатией недоношенных в неонатальном отделении. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014;34:31. [Lebedev V.I., Shamanskaya N.N., Miller Yu.V. Organization of laser ophthalmological care for premature infants with retinopathy of prematurity in the neonatal Department. *Russian pediatric ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2014;34:31 (In Russ.).]
- Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Рекомендации по организации раннего выявления и профилактического лечения активной РН. *Российский офтальмологический журнал*. 2008;3:43–48. [Katargina L.A., Kogoleva L.V. Recommendations on the organization of early detection and preventive treatment of active ROP. *Russian ophthalmological journal = Rossijskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2008;3:43–48 (In Russ.).]
- Коротких С.А., Степанова Е.А., Кулакова М.В. Злокачественная ретинопатия недоношенных: особенности перинатального анамнеза, клиники, эффективности лазерного лечения. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;4:11–14. [Korotkikh S.A., Stepanova E.A., Kulakova M.V. Malignant retinopathy of prematurity: features of perinatal history, clinic, effectiveness of laser treatment. *Russian pediatric ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2007;4:11–14 (In Russ.).]
- Усова К.С., Ипатова В.С., Доронина М.В. Преждевременно рожденные дети: особенности течения заболеваний неонатального периода. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2014;1(32):66–67. [Usova K.S., Ipatova V.S., Doronina M.V. Prematurely born children: features of the course of diseases of the neonatal period. *Bulletin of the Northern state medical University = Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2014;1(32):66–67 (In Russ.).]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Епихин Александр Николаевич  
 кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии пер. Нахичеванский, 24, Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-9514-5039>

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Епихина Юлия Николаевна  
 кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии пер. Нахичеванский, 24, Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-9065-8804>

ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница»  
 Ушникова Ольга Александровна  
 врач-офтальмолог  
 ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14, Ростов-на-Дону, 344015, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-5292-4123>

ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница»  
 Ушников Александр Николаевич  
 кандидат медицинских наук, директор офтальмологического центра ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14, Ростов-на-Дону, 344015, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-3730-1061>

**ABOUT THE AUTHORS**

Rostov State Medical University  
 Epikhin Alexander N.  
 PhD, Associate Professor, head of the department of ophthalmology Nakhichivan lane, 24, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-9514-5039>

Rostov State Medical University  
 Epikhina Ulya N.  
 PhD, Assistant Professor Nakhichivan lane, 24, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-9065-8804>

Regional Children's Clinical Hospital  
 Ushnikova Olga A.  
 ophthalmologist  
 339 Strelkovy division str., 14, Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-5292-4123>

Regional Children's Clinical Hospital  
 Ushnikov Alexander N.  
 PhD, director of ophthalmology center  
 339 Strelkovy division str., 14, Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-3730-1061>

**ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**

Комплексные поставки оборудования по стандартам оснащения врачебных кабинетов и ЛПУ по приказам Минздрава

**ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО  
ВЫГОДНЫЕ УСЛОВИЯ**

- Авторефкератометры
- Пневмотонометры
- Периметры
- Фундус-камеры
- Щелевые лампы
- Ультразвуковые аппараты
- Рабочие места офтальмолога
- Лечебное оборудование

Опыт работы с 1992 года  
 Более 2 000 клиентов  
 Лизинг  
 Участие в аукционах



г.Москва, Научный проезд, д.8, стр.1  
 +7 495 334 7344, [www.vidacom.ru](http://www.vidacom.ru)

# Мышца Мюллера верхнего века: патогистологические особенности при врожденном и приобретенном виде птоза



М.Г. Катаев



А.В. Шацких



М.А. Захарова

З.Р. Дзагурова, А.В. Шахматова, Н.М. Катаева

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

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(3S):604–609**

**Цель:** изучить гистологические особенности мышцы Мюллера верхнего века у пациентов с врожденным и приобретенным птозом с целью наиболее точного понимания механизма возникновения птоза. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 29 интраоперационно полученных биоптатов мышцы Мюллера верхнего века. Для исследования биоптаты были фиксированы в растворе нейтрального формалина и подготовлены методом парафинизации. После окрашивания гематоксилин-эозином и по методике Ван-Гизона препараты изучены при световой микроскопии при различных увеличениях. **Результаты.** При врожденном птозе верхнего века гистологически выявлена атрофия гладкомышечной ткани, что проявилось уменьшением количества мышечных волокон на фоне фиброзной трансформации мышечной ткани. В микропрепаратах пациентов с приобретенным птозом обнаружены жировые клетки, расположенные среди пучков гладкомышечных волокон, а также дисперсия миоцитов. Жировая инфильтрация мышцы Мюллера варьировала в 21–63 %. **Заключение.** Наличие дистрофических изменений мышцы Мюллера при врожденном и приобретенном птозе доказано при гистологическом исследовании. Выявленные особенности объясняют патогенетические механизмы формирования врожденного и приобретенного птоза. В случае приобретенного птоза жировая дистрофия является самостоятельным этиопатогенетическим фактором, в связи с этим необходима нестандартная тактика хирургического лечения с целью нивелирования риска рецидива в раннем и позднем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** мышца Мюллера, птоз, веки, гистологическое исследование

**Для цитирования:** Катаев М.Г., Шацких А.В., Дзагурова З.Р., Захарова М.А., Шахматова А.В., Катаева Н.М. Мышца Мюллера верхнего века: патогистологические особенности при врожденном и приобретенном виде птоза. *Офтальмология.* 2020;17(3S):604–609. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-604-609>

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

**Конфликт интересов отсутствует**

**Благодарность:** выражаем благодарность лаборантам патогистологической лаборатории ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Денисовой Людмиле Владимировне и Лебедевой Нелли Анатольевне.



# Muller Muscle of the Upper Eyelid: Histopathological Features of Congenital and Acquired Ptosis

M.G. Kataev, A.V. Shatskikh, Z.R. Dzagurova, M.A. Zaharova, A.V. Shahmatova, N.M. Kataeva

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

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):604-609

**Purpose:** to study the histological features of the Muller muscle of the upper eyelid in patients with congenital and acquired ptosis to understand the mechanism of ptosis. **Material and methods.** Retrospective analysis of 27 intraoperatively obtained biopsies of the Muller muscle of the upper eyelid. For the study, the biopsies were fixed in a formalin and prepared by paraffinization. After staining with hematoxylin and eosin and Van Gieson, the preparations were studied in a light microscope. **Results.** In congenital ptosis of the upper eyelid histologically revealed atrophy of smooth muscle tissue, which manifested itself in a decrease in the number of muscle fibers on the background of fibrous transformation. In micro specimens of patients with acquired ptosis discovered fat cells located among the bundles of smooth muscle fibers, the dispersion of the myocytes. Fat infiltration of muscle ranged from 29 to 51.6 %. **Conclusion** The presence of dystrophic changes in Muller muscle in congenital and acquired ptosis was proved by histological method. The revealed features explain the pathogenetic mechanisms of the formation of congenital and acquired ptosis. In the case of acquired ptosis, fat dystrophy is an independent etiological factor, and therefore requires non-standard tactics of surgical treatment in order to neutralize the risk of recurrence in the early and late postoperative periods.

**Keywords:** Muller muscle, ptosis, eyelids, histological examination

**For citation:** Kataev M.G., Shatskikh A.V., Dzagurova Z.R., Zaharova M.A., Shahmatova A.V., Kataeva N.M. Muller Muscle of the Upper Eyelid: Histopathological Features of Congenital and Acquired Ptosis. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):604-609. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-604-609>

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

**There is no conflict of interests**

**Acknowledgment:** We thank the laboratory technicians Lyudmila Vladimirovna Denisova and Nelly Anatolyevna Lebedeva.

## ВВЕДЕНИЕ

Симпатически иннервируемая мышца Мюллера (мМ) рассматривается как самостоятельная гладкая мышца, которая вместе с леватором образует комплекс «поднимателей» верхнего века. Несмотря на их структурную целостность, протекающие патологические процессы в мМ и леваторе верхнего века необходимо рассматривать отдельно с целью правильного определения дальнейшей патогенетической обоснованной тактики хирургического лечения [1, 2].

В литературе имеются публикации о нормальном анатомическом и гистологическом строении мМ, согласно которым она представлена компактно расположенными гладкими миоцитами без нарушения целостности по всей ее площади [3–5].

С возрастом мМ может претерпевать инволюционные изменения, становится тоньше, удлиняется, что требует особого подхода к выбору хирургической методики. Gündisch и Cahill обнаружили жировую дистрофию мМ, нарушающую ее нормальную функцию. Кроме того, увеличение толщины мышцы вследствие жировой инфильтрации приводит к механическому препятствию при поднятии верхнего века [6–9]. В зарубежной литературе описаны результаты гистологического исследования мМ с выявленной мышечной атрофией у небольшой группы пациентов с врожденным птозом различной степени тяжести [10].

Несмотря на высокую клиническую ценность, в отечественной литературе подобного рода исследования

не проводились, в связи с этим нами проведен гистологический анализ биоптатов мМ верхнего века у пациентов с врожденным и приобретенным птозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили фрагменты мМ 10 пациентов (12 биоптатов) в возрасте от 4 до 27 лет с врожденным птозом и 13 пациентов (15 биоптатов) в возрасте от 11 до 89 лет с приобретенным птозом верхнего века (с предполагаемой жировой дистрофией по данным дооперационной УБМ-диагностики структуры века). Из исследования исключены травматический, нейрогенный и миогенный вид птоза. Во всех случаях показатель подвижности леватора, отражающий его функциональную способность, был достаточным (табл.). Контрольными образцами служили 2 биоптата мМ, полученные в ходе стандартной резекции леватора по поводу устранения апоневротического птоза.

Материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и подготавливали методом парaffинизации. Серии гистологических срезов были окрашены гематоксилином и эозином и пикрофуксином по методике Ван-Гизона с целью дифференцировки гладкомышечных клеток и соединительной ткани. Препараты были изучены с помощью световой микроскопии при 50-, 100-, 200- и 400-кратном увеличении.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Врожденный птоз.* По результатам общего гистологического исследования во всех препаратах

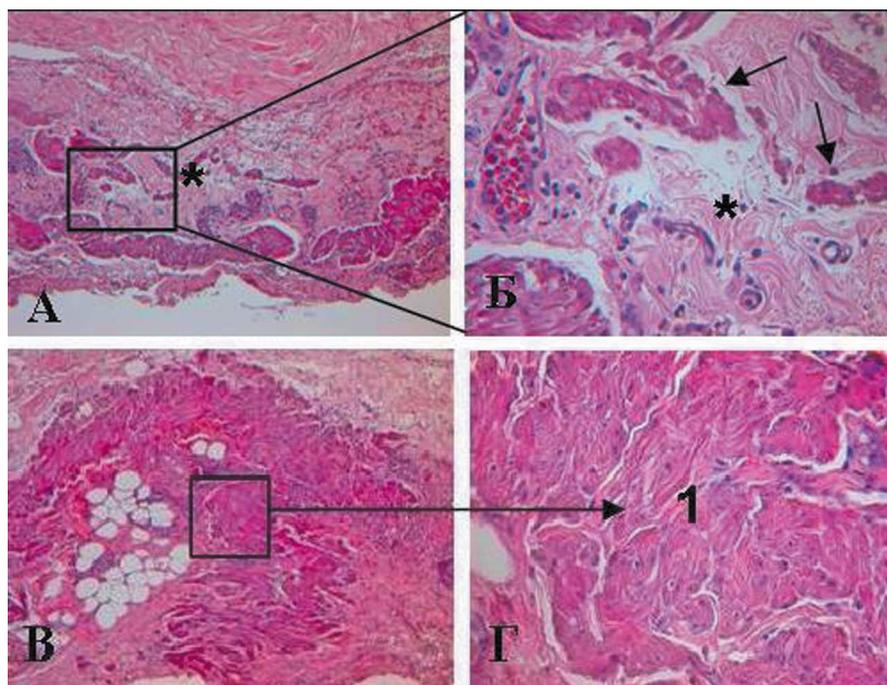
**Таблица.** Показатели обследования на до- и послеоперационном этапе

**Table.** Pre-and post-operative examination data

Количество биоптатов / Total number, n	Вид птоза / Type of ptosis	Возраст пациентов, лет / Age, years (M ± σ)	Предоперационные показатели / Pre-operative data (M ± σ)		Послеоперационные показатели / Post-operative data (M ± σ)
			Подвижность леватора, мм / Levator function, mm	MRD1, мм (mm)	MRD1, мм (mm)
12	Врожденный / Congenital	13 ± 9	10,0 ± 3,5	0,6 ± 0,8	3,2 ± 0,7
15	Приобретенный / Acquired	49,3 ± 27	12,0 ± 2,6	0,6 ± 1,0	3,5 ± 0,6

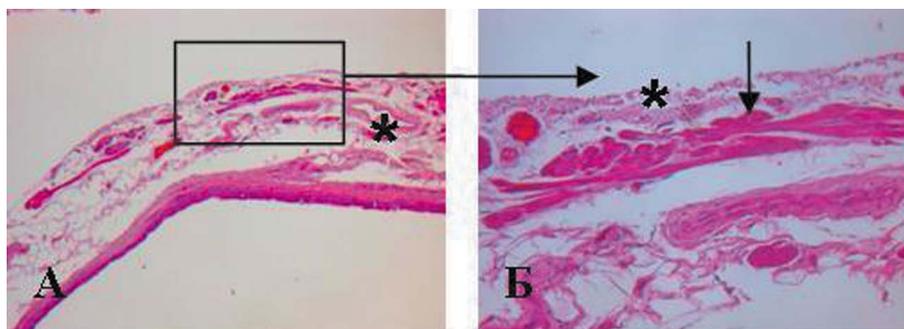
наблюдались атрофические явления различной степени выраженности, с замещением функциональной гладкомышечной ткани фиброзной (рис. 1А, Б). Среди морфологических особенностей можно выделить неравномерность атрофических явлений. В 7 биоптатах из 12 (все пациенты до 9 лет) наряду с атрофическими

участками наблюдали участки мышечной гипертрофии (рис. 1В, Г). Мышечная ткань в данных участках морфофункционально была активной, волокна утолщены, однако клеточной гиперплазии не обнаружено. Предположительно фрагментарная гипертрофия носила компенсаторный характер. В 8 случаях у пациентов



**Рис. 1.** Атрофичная мышца Мюллера с участком краевой гипертрофии. Окраска гематоксилином и эозином. А, Б — ув. 100; \* — фиброзная ткань; стрелкой обозначена атрофичная мышца; В, Г — ув. 400; 1 — краевой участок гипертрофии мышцы Мюллера

**Fig. 1.** Muller muscle is atrophic. There are areas of marginal hypertrophy. Hematoxylin and eosin. А, Б ×100; \* — fibrous tissue; arrow — atrophic muscle; В, Г ×400; 1 — the area of hypertrophy of the Muller muscle



**Рис. 2.** Биоптат мышцы Мюллера с выраженной атрофией мышцы. Окраска гематоксилином и эозином. А — ув. 50; Б — ув. 200; \* — фиброзная ткань; стрелкой обозначена атрофичная мышца

**Fig. 2.** Muller muscle with severe atrophy. Hematoxylin and eosin. А ×50; Б ×200; \* — fibrous tissue; arrow — atrophic muscle

младшего возраста (до 8 лет) выявлено наличие воспалительного компонента.

В 5 случаях из 12 мышечная ткань практически полностью была замещена фиброзной тканью (рис. 2 А, Б).

В некоторых биоптатах дополнительно определялось наличие поперечно-полосатых мышц (волокна леватора), в структуре которых были также выявлены атрофические изменения и слабая воспалительная инфильтрация (рис. 3).

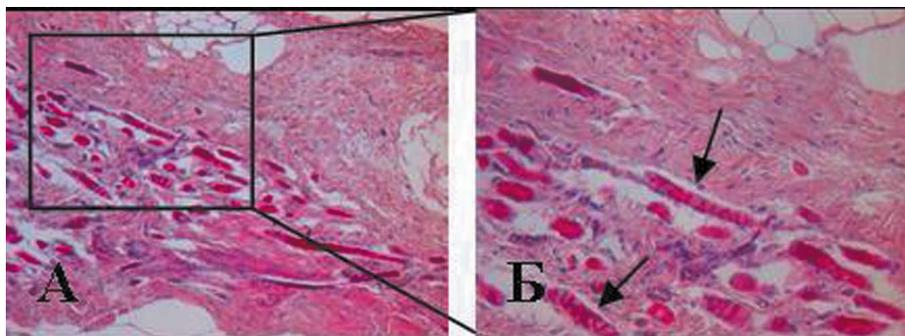
**Приобретенный птоз.** У пациентов с приобретенным птозом верхнего века отмечены особенности в виде замещения функциональной мышечной ткани жировой тканью. Прорастание липоцитов в толщу мышцы привело к ее деформации, нарушению архитектоники, разделению на пучки (рис. 4А, Б). Жировая инфильтрация соответствовала дегенеративным изменениям у взрослых пациентов с приобретенным птозом. В некоторых случаях наблюдалась ярко выраженная дисперсия мышечных волокон (рис. 4В). С помощью морфометрической сетки Автандилова был произведен подсчет процентного соотношения сохранившейся мышечной и жировой ткани. На долю жировой ткани пришлось  $40 \pm 11,1\%$  (от 21 до 63 %), а сохранившиеся мышечные волокна составили  $60 \pm 11\%$  (от 37 до 79 %).

В контрольных образцах неизменная мМ была представлена компактно расположенными пучками гладкомышечных волокон, покрытых тонким слоем соединительной ткани с кровеносными сосудами. Среди мышечных пучков полностью отсутствовали жировые клетки (рис. 5).

## Выводы

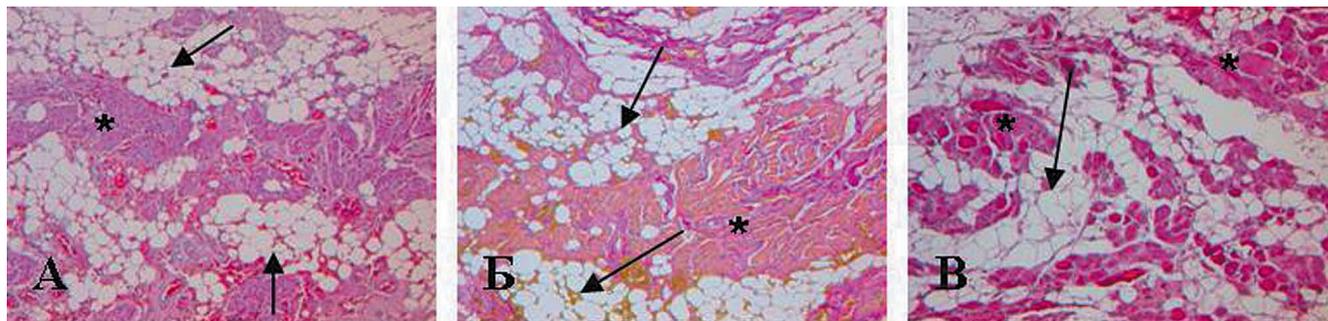
По мнению некоторых авторов, врожденный птоз связан со слабостью мышцы, поднимающей верхнее веко, — леватором [11, 12].

До настоящего времени в отечественной литературе отсутствуют исследования, рассматривающие изменения в структуре мМ при врожденном птозе. Наши результаты четко показали, что морфологической особенностью врожденного птоза является наличие признаков заместительной атрофии мышечной ткани, протекающей преимущественно на фоне воспалительного процесса слабой и умеренно выраженной степени. При этом гистологическая картина, характерная для поперечно-полосатой мускулатуры, свидетельствует о вовлечении в процесс леватора верхнего века. По биоптатам пациентов в возрасте до 10 лет впервые установлено, что атрофические процессы протекали неравномерно, с наличием



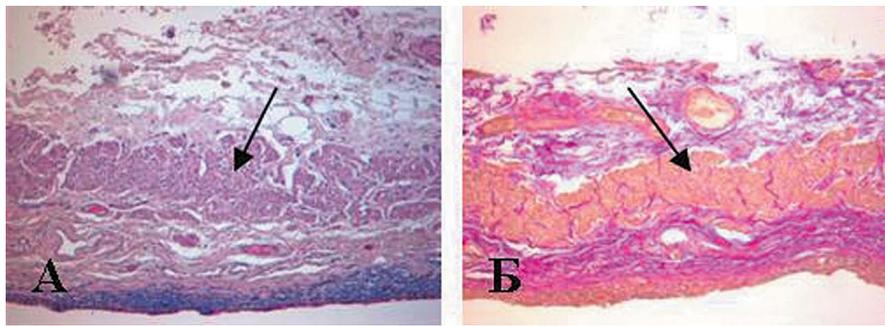
**Рис. 3.** Гистологический препарат мышцы Мюллера с фрагментом леватора. А, Б — ув. 100, окраска гематоксилином и эозином; стрелкой указана поперечно-полосатая атрофичная мышца леватора верхнего века

**Fig. 3.** Muller muscle with a fragment of the levator. Hematoxylin and eosin. A, B  $\times 100$ ; arrow indicates the striated atrophic muscle of the upper eyelid levator



**Рис. 4.** Жировая инфильтрация мышцы Мюллера при приобретенном птозе. А, Б — окраска гематоксилином и эозином, ув. 100; Б — окраска по Ван-Гизону, ув. 100. Стрелкой показаны жировые клетки, нарушающие нормальное строение мышцы; \* — гладкая мышца Мюллера на фоне жировой инфильтрации

**Fig. 4.** Fatty infiltration of the Muller muscle in acquired ptosis. A, B — hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ; Б — Van-Gieson,  $\times 100$ . The arrow shows the fat cells that violate the normal structure of the muscle; \* — fatty infiltration of Muller muscle



**Рис. 5.** Неизменная мышца Мюллера. Компактно расположенные гладкомышечные волокна (указано стрелкой). А — окраска гематоксилином и эозином, ув. 100; Б — окраска по Ван-Гизону, ув. 100

**Fig. 5.** Normal Muller muscle. Compact muscle fibers of the Muller muscle (indicated by arrow). А — hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ; Б — Van-Gieson,  $\times 100$

компенсаторной гипертрофии краевой зоны мышц. Гипертрофия, возможно, носила временный характер, так как у пациентов более старшего возраста таких явлений не обнаружено. Неравномерность атрофических явлений могла быть обусловлена воспалительным процессом как этиологическим фактором. Возможен также нейротический механизм атрофии вследствие денервации мышцы в случаях равномерного протекания атрофических явлений без воспалительного компонента. Остается открытым вопрос: связаны ли обнаруженные аномалии в мМ при врожденном птозе с дисгенезией самой мМ, или они развиваются вторично по отношению к леватору верхнего века.

У пациентов с приобретенным птозом результаты демонстрируют изменения в виде жировой дистрофии мМ различной степени выраженности. Прорастание липоцитов в толщу мышцы приводило к ее деформации и нарушению функции. Кроме того, появление жировой

ткани может обусловить трудности в определении привычных анатомических ориентиров в ходе операции. Следует также отметить тот факт, что даже при отрицательном результате фенилэфринового теста в некоторых случаях резекция мМ дает лучший результат, чем традиционная резекция апоневроза леватора [13].

Учитывая все вышесказанное, можно утверждать, что потенциал мышцы Мюллера верхнего века достаточно велик, а патогенез некоторых видов птоза до сих пор непонятен, в связи с этим требуется подробный гистологический анализ, дальнейшее изучение клинических особенностей и выбор тактики хирургического метода лечения.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Катаев М.Г. — научное редактирование, сбор материала;  
 Шацких А.В. — подготовка иллюстраций, написание текста;  
 Дзагурова З.Р. — сбор и подготовка материала, написание текста;  
 Захарова М.А. — сбор и обработка материала;  
 Шахматова А.В. — техническое редактирование, сбор литературы;  
 Катаева Н.М. — оформление библиографии.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beard C. Müller's superior tarsal muscle: anatomy, physiology, and clinical significance. *Ann Plast Surg.* 1985;14:324–333. DOI: 10.1097/0000637-198504000-00005
2. Kakizaki H., Malhotra R., Selva D. Upper eyelid anatomy: an update. *Ann Plast Surg.* 2009;63:336–343. DOI: 10.1097/sap.0b013e31818b42f7
3. Груша Я.О., Федоров А.А., Блинова И.В. Анатомо-функциональные особенности верхней тарзальной мышцы Мюллера. *Вестник офтальмологии.* 2004;120(2):29–32. [Grusha Ya.O., Fedorov A.A., Blinova I.V. Anatomical and functional features of the upper tarsal Muller muscle. *Ophthalmology in Russia = Vestnik oftal'mologii.* 2004;120(2):29–32 (In Russ.)].
4. Morris C.L., Morris W.R., Fleming J.C. A Histological Analysis of the Mullerectomy: Redefining Its Mechanism in Ptoxis Repair. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2011;127(6):2333–2341. DOI: 10.1097/prs.0b013e318213a0cc
5. Marcet M.M., Setabutr P., Lemke B.N., Collins M.E., Fleming J.C., Wesley R.E., Pinto J.M., Putterman A.M. Surgical Microanatomy of the Muller Muscle-Conjunctival Resection Ptoxis Procedure. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery.* 2010;26(5):360–364. DOI: 10.1097/iop.0b013e3181cb79a2
6. Collin J.R., Beard C., Wood I. Experimental and clinical data on the insertion of the levator palpebrae superioris muscle. *Am J Ophthalmol.* 1978;85:792–801. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)78107-3
7. Катаев М.Г., Дзагурова З.Р., Шацких А.В. Результаты хирургического лечения птоза верхнего века, ассоциированного с жировой дистрофией мышцы Мюллера верхнего века (предварительное сообщение). *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2018;37(2):61–66. [Kataev M.G., Dzagurova Z.R., Shatskikh A.V. The results of surgical treatment of ptoxis of the upper eyelid, associated with fatty degeneration of the Muller muscle of the upper eyelid. *Bulletin of the russian academy of military medicine = Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii.* 2018;37(2):61–66 (In Russ.)].
8. Cahill K.V., Buerger G.F., Johnson B.L. Ptoxis Associated with Fatty Infiltration of Müller's Muscle and Levator Muscle. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery.* 1986;2(4):213–217. DOI: 10.1097/00002341-198601070-00008
9. Gündisch O.D., Pfeiffer M.J. Justierung der Lidhöhe in der Levatorchirurgie bei Ptoxis. *Ophthalmologie.* 2004;101(5):471–477. DOI: 10.1007/s00347-004-1004-6
10. Alshehri M.D., Al-Fakey Y.H., Alkhalidi H.M., Mubark M.A., Alsuhaibani A.H. Microscopic and Ultrastructural Changes of Muller's Muscle in Patients With Simple Concomitant Ptoxis. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery.* 2014;30(4):337–341. DOI: 10.1097/iop.0000000000000104
11. Baldwin H.C., Manners R.M. Congenital blepharoptosis: a literature review of the histology of levator palpebrae superioris muscle. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2002;18:301–307. DOI: 10.1097/00002341-200207000-00013
12. Berke R.N., Wadsworth J.A.C. Histology of levator muscle in congenital and acquired ptoxis. *Arch Ophthalmol.* 1955;53:413. DOI: 10.1001/archoph.1955.00930010415017
13. Lee S., Schwarcz R.M., McCann J.D., Goldberg R.A. Muller's Muscle-Conjunctival Resection for Correction of Upper Eyelid Ptoxis. Relationship Between Phenylephrine Testing and the Amount of Tissue Resected With Final Eyelid Position. Guy J. Ben Simon (Reprinted). *Arch facial plast surg.* Nov/Dec 2007;9(6):413–417. DOI: 10.1001/archfaci.9.6.413

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Катаев Михаил Германович  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Шацких Анна Викторовна  
кандидат медицинских наук, заведующий отделом лаборатории патогистологической анатомии и гистологии глаза  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Дзагурова Зарина Руслановна  
врач-офтальмолог, очный аспирант отдела реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-8364-6349>

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Захарова Мария Андреевна  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Шахматова Анастасия Викторовна  
врач-офтальмолог, очный аспирант отдела реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Катаева Наталья Михайловна  
ординатор отдела реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

**ABOUT THE AUTHORS**

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Kataev Mikhail G.  
MD, Professor, head of the department of reconstructive and plastic surgery  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Shatskikh Anna V.  
PhD, head of the laboratory of pathohistological anatomy and histology of the eye  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Dzagurova Zarina R.  
ophthalmologist, post-graduate of the department of reconstructive and plastic surgery  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-8364-6349>

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Zaharova Mariya A.  
PhD, ophthalmologist, researcher of the department of reconstructive and plastic surgery  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Shahmatova Anastasiya V.  
ophthalmologist, post-graduate of the department of reconstructive and plastic surgery  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Kataeva Nataliya M.  
residency student of the department of reconstructive and plastic surgery  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

## Алгоритм ведения пациентов с миопией и риском развития астигматизма после кераторефракционной операции



И.А. Мушкова



Н.В. Майчук



Е.Ю. Маркова



Л.Т. Шамсетдинова

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):610-616

**Цель:** разработать пошаговый алгоритм ведения пациентов с миопией и риском развития астигматизма после кераторефракционной операции (КРО) для оптимизации работы хирурга-офтальмолога и повышения удовлетворенности пациентов результатами проведенной операции. **Пациенты и методы.** Было обследовано 66 пациентов (132 глаза) с миопией средней и высокой степени. Специальными методами исследования, необходимыми для создания алгоритма ведения пациентов с миопией и риском развития астигматизма после КРО, явились изучение характера зрения с 5 метров, фузионных резервов (ФР), проведение cover/uncover test для выявления гетеротропии и определения угла косоглазия по Гиршбергу. **Результаты.** На основе установленных предикторов развития послеоперационной астигматизма (ПА) и разработанного курса функционального лечения нарушений аккомодационной и бинокулярной функции у пациентов с миопией средней и высокой степени после КРО был разработан пошаговый алгоритм ведения пациентов с миопией и риском развития ПА. **Заключение.** Итогом стали оптимизация работы хирурга-офтальмолога и повышение удовлетворенности пациентов результатами эксимерлазерной операции на роговице.

**Ключевые слова:** послеоперационная астигматизма, кераторефракционная операция, ФемтоЛАЗИК, функциональное лечение астигматизма, алгоритм ведения

**Для цитирования:** Мушкова И.А., Майчук Н.В., Маркова Е.Ю., Шамсетдинова Л.Т. Алгоритм ведения пациентов с миопией и риском развития астигматизма после кераторефракционной операции. *Офтальмология.* 2020;17(3S):610-616. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-610-616>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Maintenance Algorithm of Patients with Myopia and the Risk of Asthenopia after Keratorefractive Surgery

I.A. Mushkova, N.V. Maychuk, E.Yu. Markova, L.T. Shamsetdinova

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

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):610-616**

**Purpose.** To develop a step-by-step algorithm for managing patients with myopia and the risk of developing asthenopia after keratorefractive surgery (KRS) to optimize the work of the ophthalmologist and increase patient satisfaction with the results of the operation.

**Materials and methods.** 66 patients (132 eyes) with moderate to high myopia were examined. The special research methods needed to create an algorithm for managing patients with myopia and the risk of developing asthenopia after corneal surgery were the study of binocular vision, fusional reserves, and a cover/uncover test to identify heterophoria and heterotropy. **Results.** Based on the identified of PA predictors development and the developed course of functional treatment of accommodation and binocular function disorders in patients with moderate and high myopia, after CLRS, a step-by-step algorithm was developed for managing patients with myopia and the risk of developing PA. **Conclusion.** Optimization of the ophthalmologist's work and an increase the patient's satisfaction with the results of excimer laser corneal surgery.

**Keywords:** postoperative asthenopia, keratorefractive surgery, FemtoLASIK, functional treatment of asthenopia, algorithm of management

**For citation:** Mushkova I.A., Maychuk N.V., Markova E.Yu., Shamsetdinova L.T. The Maintenance Algorithm of Patients with Myopia and the Risk of Asthenopia after Keratorefractive Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):610-616. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-610-616>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Рефракционные лазерные операции на роговице благодаря своей безопасности, высокому визуальному результату, совершенствованию технологий становятся популярнее с каждым годом [1]. Пациенты с аметропией все чаще отказываются от средств оптической коррекции в пользу хирургического лечения. Наряду с этим повышаются и требования к результатам кераторефракционной операции (КРО) — современному пациенту уже недостаточно просто «избавиться от очков», ему необходимо получить «идеальное зрение здесь, сейчас и навсегда» [2]. Несмотря на быстрый период реконвалесценции, а также высокий рефракционный результат, уже на следующий день после операции часть пациентов предъявляет астенопические жалобы и не желает мириться с проблемой перефокусировки взгляда на различных расстояниях, чувством дискомфорта, головной и глазной болью после работы с видеодисплейным терминалом (ВДТ), что может возникнуть в ряде случаев в послеоперационном периоде [3].

У данных пациентов повышенная зрительная утомляемость может привести к необходимости повторного подбора оптической коррекции для временного повышения трудоспособности и противоречит их настойчивому желанию избавиться от очков и контактных линз, что, в свою очередь, может обусловить ухудшение субъективного статуса пациента и даже агрессивное неприятие результатов проведенного вмешательства [4].

Нередко у ряда пациентов, вопреки восстановлению соразмерности анатомо-оптических показателей аметропического глаза и созданию новых аккомодационно-

конвергенционных связей в результате эксимерлазерной операции, даже по истечении одного месяца и более после КРО сохраняются жалобы астенопического характера [5]. Наряду с этим прогнозирование развития послеоперационной астенопии не входит в стандарт предоперационного обследования пациента рефракционного профиля.

Следовательно, для полноценного анализа клинико-функциональных показателей пациентов перед КРО недостаточно оценивать только оптометрические параметры, необходимо также изучать состояние аккомодационной способности и бинокулярного зрения [6].

Необходимо отметить, что частота возникновения послеоперационной астенопии (ПА) относительно высока. Проведенные ранее исследования показали, что у 15,6 % пациентов после лазерной рефракционной операции сохранялись астенопические жалобы и не улучшалась работа цилиарной мышцы, а у нескольких больных были выявлены такие серьезные нарушения аккомодации после КРО, как спазм [4, 7].

Рядом авторов было установлено, что при определении дооперационной дисфункции бинокулярной системы в послеоперационном периоде не происходило улучшения параметров или наблюдалась их декомпенсация: пациенты предъявляли жалобы на повышенное зрительное утомление, появление диплопии и визуальный дискомфорт [8, 9].

Было обнаружено также, что после операции ФемтоЛАЗИК у 12 % пациентов с миопией средней и высокой степени и достигнутым максимальным рефракционным результатом была выявлена астенопия, проявляющаяся повышенным зрительным утомлением,

I.A. Mushkova, N.V. Maychuk, E.Yu. Markova, L.T. Shamsetdinova

Contact information: Shamsetdinova Leylya T. [leylaapa@gmail.com](mailto:leylaapa@gmail.com)

The Maintenance Algorithm of Patients with Myopia and the Risk of Asthenopia after Keratorefractive Surgery

нечеткостью зрения при рассматривании близких объектов или чтении, периодической диплопией на различных расстояниях. На основе ретроспективного анализа состояния показателей аккомодационной и бинокулярной функции у пациентов с миопией средней и высокой степени и астенопическими жалобами после операции ФемтоЛАЗИК были определены прогностические неблагоприятные признаки, способствующие развитию ПА: снижение субъективных и объективных показателей аккомодационной способности, отсутствие бинокулярного характера зрения с 5 метров, отсутствие фузионных резервов или их низкие показатели, отсутствие адекватной оптической коррекции [3, 10, 11].

В связи с этим в литературе последних лет увеличилось количество публикаций, посвященных различным способам и методикам функционального лечения, обуславливающих повышение субъективных и объективных показателей аккомодационной способности или параметров бинокулярного взаимодействия после КРО [8, 12].

Вместе с тем отсутствовал комплекс мероприятий, одновременно направленных на терапию нарушенных параметров аккомодационной и бинокулярной системы. На основе ретроспективного анализа работы цилиарной мышцы и бинокулярного взаимодействия и выявленных предикторов риска развития ПА был предложен специально разработанный курс аппаратного лечения для снижения или устранения астенопии у пациентов с миопией средней и высокой степени после КРО, который показал высокую эффективность. Курс состоял из тренировки аккомодации с помощью аппарата «ОКСИС»; диплоптического лечения по методу «диссоциации» с использованием прибора «Спекл-М», стекол Баголини и положительных и отрицательных сферических линз; расширения фузионных резервов (ФР) с применением призматического офтальмокомпенсатора ОКП-20 (Россия) и лазерного спекла с длиной волны 650 нм («Спекл-М», (РФ)) [13, 14, 16].

**Цель исследования:** разработать пошаговый алгоритм ведения пациентов с миопией и риском развития астенопии после КРО для оптимизации работы хирурга-офтальмолога и повышения удовлетворенности пациентов результатами проведенной операции.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 66 пациентов (132 глаза) с миопией средней и высокой степени. Основными критериями отбора стали: возраст 20–25 лет, наличие миопии средней и высокой степени (сфероэквивалент рефракции (СР) от  $-3,25$  до  $-10,0$  дптр), цилиндрический компонент рефракции менее 2,0 дптр, максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) 1 и выше. Дополнительными критериями явились: отсутствие бинокулярного характера зрения с 5 метров, симметричное или близкое к нему положение глаз (угол косоглазия менее  $10^\circ$  по Гиршбергу), отсутствие адекватной коррекции

миопии (1,0–0,8 бинокулярно), низкие положительные и отрицательные фузионные резервы.

Специальными методами исследования, необходимыми для создания алгоритма ведения пациентов с миопией и риском развития астенопии после КРО, явились изучение характера зрения с 5 метров, ФР, проведение cover/uncover test для выявления гетеротропии и определения угла косоглазия по Гиршбергу.

Одним из основных предикторов возникновения ПА является отсутствие бинокулярного характера зрения с 5 метров. Данный метод исследования, несмотря на простоту исполнения, является базовым, при этом информативным. Характер зрения с 5 метров исследовали на четырехточечном цветотесте Е.М. Белостоцкого, С.Я. Фридмана. При отсутствии у пациента бинокулярного характера зрения с 5 метров, выявление которого, как правило, входит в стандартный пакет исследований при планировании КРО, необходим дополнительный анализ состояния бинокулярной функции. Большинство данных методов просты в исполнении, при этом достаточно показательны, и методикой их выполнения владеет каждый офтальмолог.

Следующим важным диагностическим критерием и фактором риска возникновения астенопии у пациентов с миопией после КРО являются значения ФР, которые исследовали на синоптофоре (СИНФ-1, Украина). В норме показатели положительных ФР равны  $16,0 \pm 5,0^\circ$ , отрицательных —  $-6,0 \pm 2,0^\circ$ .

Курс функциональной терапии состоял из тренировки аккомодации с помощью аппарата «ОКСИС»; диплоптического лечения по методу «диссоциации» с использованием прибора «Спекл-М», стекол Баголини и положительных и отрицательных сферических линз; расширения ФР с применением призматического офтальмокомпенсатора ОКП-20 (Россия) и лазерного спекла с длиной волны 650 нм («Спекл-М», Россия).

Для восстановления аккомодационной способности у пациентов с послеоперационным астенопическим синдромом или риском его развития был использован аппарат «ОКСИС» (ОКСИС, Россия). Принципом работы прибора является способ тренировки аккомодационной способности путем расслабления и стимуляции ресничной мышцы при изменении интервала между фиксируемым объектом и глазами пациента с близкого расположения на удаленное и обратно.

При выполнении упражнения пациенту предлагали переводить взор с картинки, рассматриваемой через линзу, на изображения предметов, расположенных в нижней части экрана. Процедуру поиска тест-объекта неоднократно повторяли. Тренировку проводили с полной коррекцией аметропии в течение 10 минут. При равномерно сниженных показателях объема абсолютной аккомодации (ОАА) пациент наблюдал поочередно каждым глазом по 3 минуты и обоими глазами — 4 минуты. При анизоаккомодации — глазом с худшими параметрами ОАА 5 минут и обоими глазами — 5 минут.

В качестве диплоптического лечения по принципу разобщения аккомодации и конвергенции (метод «диссоциации») использовали лазерный спекл с длиной волны 650 нм на различных рабочих зонах (ближней — 1 м, средней — 3 м и дальней — 5 м) с применением слабой сепарации в виде растровых стекол Баголини для контроля за бинокулярным слиянием и в условиях нагрузки и релаксации отрицательными и положительными сферическими линзами<sup>1</sup>.

Для расширения фузионных резервов использовали призматический офтальмокомпенсатор ОКП-20 (Россия) и лазерный спекл с длиной волны 650 нм («Спекл-М», Россия). Лечение проводили путем наблюдения лазерного спекла с расстояния 1, 3 и 5 м через офтальмокомпенсатор, повышая нагрузку движением рисок и меняя основание призмы к носу (отрицательные ФР) или к виску (положительные ФР). Данный способ восстановления бинокулярного слияния заключается в провоцировании двоения посредством призматических линз различной силы, путем предъявления их перед одним глазом в естественных условиях при фиксации объекта. В итоге происходит возбуждение диспаратных зон сетчатой оболочки и активизируется фузионный рефлекс бификсации, что способствует слиянию бинарных изображений. Лечение длилось по 10 минут каждым глазом.

После операции пациентов анкетировали с помощью опросника CISS (Convergence Insufficiency Symptom Survey), разработанного для количественной оценки степени проявления ПА. Интерпретировали полученные данные следующим образом: при наборе 20 баллов и ниже — ПА отсутствует, 21 балл и более — ПА имеется.

Для достижения максимальной остроты и качества зрения использовали персонализированную субламеллярную кератоабляцию по технологии ФемтоЛАЗИК с расчетом «рефракции цели» на эметропию. Операцию выполняли с помощью эксимерного лазера «Микроскан Визум» (Россия). Для расчета алгоритма абляции использовали программное обеспечение «Платоскан», толщину остаточной стромы рассчитывали не менее 300 мкм. Роговичный клапан толщиной 100 мкм, диаметром 9,5 мм формировали с помощью фемтосекундного лазера Femto LDV Z6 (Ziemer, Швейцария).

В рамках данного исследования были обследованы пациенты с миопией средней и высокой степени (сферический эквивалент рефракции (СР) от -3,25 до -10 дптр), цилиндрическим компонентом рефракции менее 2,0 дптр; максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) 1,0 и выше. Средний возраст исследуемых был равен  $22 \pm 2,45$  года. Срок наблюдения составил от 2 до 24 месяцев после КРО.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результатом анализа мировой литературы и нашего клинического опыта, представленного в ряде

<sup>1</sup> Кашенко Т.П. и соавт. Способ восстановления бинокулярного зрения. Патент RU 2559283, 10.08.15.

опубликованных работ [3, 10, 11, 13, 15, 16] стала разработка пошагового алгоритма ведения пациентов с миопией и риском развития астигматизма после КРО, который нашел применение и показывает высокие клинико-функциональные результаты в реальной клинической практике отдела рефракционной лазерной хирургии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИОПИЕЙ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ АСТЕНОПИИ ПОСЛЕ КРО (РИС. 1)

Наиболее благоприятной ситуацией в плане низкого прогноза развития ПА является ситуация, при которой у пациента присутствует бинокулярный характер зрения с 5 м и ФР в пределах нормальных величин.

При отсутствии бинокулярного зрения с 5 м, в тех случаях, когда не определяется угол косоглазия по Гиршбергу, а ФР находится в пределах нормальных значений, противопоказаний к проведению КРО нет.

При отсутствии бинокулярного характера зрения с 5 м и угла косоглазия по Гиршбергу, но резко сниженных ФР, рекомендовано выполнение КРО после предварительного функционального лечения.

Наряду с этим проведение cover/uncover test позволяет выявить наличие или отсутствие гетерофории или гетеротропии. При обнаружении гетеротропии необходимо установить тип косоглазия, от которого будет зависеть тактика дальнейшего ведения и лечения пациента, в том числе с дополнительной консультацией страбизмолога.

При отсутствии бинокулярного характера зрения с 5 м, при наличии гетеротропии, необходимо установить тип косоглазия и его связь с аккомодацией.

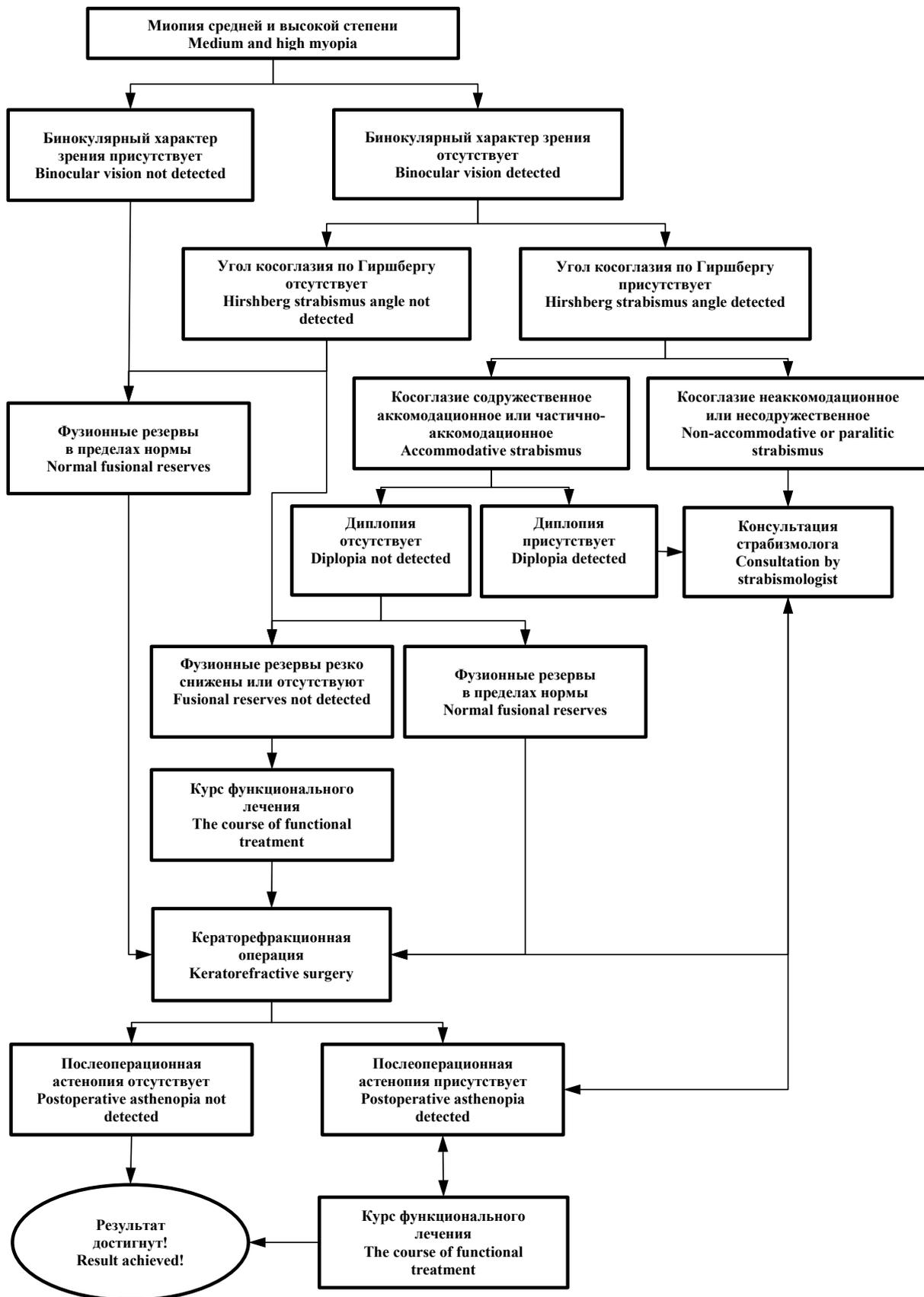
- При аккомодационном содружественном косоглазии, сопровождающемся отсутствием диплопии и ФР в пределах нормальных значений, рекомендовано проведение КРО.

- При аккомодационном или частично-аккомодационном содружественном косоглазии, сопровождающемся отсутствием диплопии и резко сниженными ФР, рекомендовано проведение двухэтапной реабилитации: функционального лечения и КРО.

- При аккомодационном или частично-аккомодационном содружественном косоглазии, сопровождающемся диплопией, рекомендована консультация страбизмолога.

- При наличии неаккомодационного содружественного или несодружественного косоглазия, сопровождающегося отсутствием бинокулярного характера зрения с 5 м и менее, необходима консультация страбизмолога и, в случае необходимости, предварительное оперативное лечение косоглазия.

В послеоперационном периоде рекомендовано проведение у данных пациентов анкетирования CISS для выявления наличия или отсутствия ПА.



**Рис. 1.** Алгоритм ведения пациентов с миопией средней и высокой степени и риском развития астинопии после КРО

**Fig. 1.** The maintenance algorithm of patients with myopia and the risk of asthenopia after keratorefractive surgery

При наличии астинопии (выявлении 21 или более баллов) рекомендовано дополнительное обследование аккомодационной способности и бинокулярного взаимодействия у обследуемых и, в случае необходимости, проведение функционального лечения: прицельное воздействие на нарушенные параметры и/или консультация врача-страбизмолога.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка М., 23 года, обратилась с жалобами на сниженное зрение вдаль обоих глаз. Острота зрения обоих глаз с коррекцией равна 1,0. OD 0,02 sph — 3,75 = 1,0; OS 0,03 sph — 3,50 = 1,0. Характер зрения с 5 м одновременный, с 0,33 м — неустойчивый бинокулярный. Определяется постоянный угол косоглазия по Гиршбергу до 5–7 градусов, альтернирует. С полной коррекцией аметропии угол косоглазия нивелируется. Положительные ФР составили 10 градусов, отрицательные — 8 градусов, конвергенция ослаблена, неравномерна.

Диагноз: OU — Миопия средней степени, содружественное расходящееся аккомодационное альтернирующее косоглазие.

При аккомодационном содружественном косоглазии с отсутствием бинокулярного характера зрения с 5 м и ФР в пределах нормальных значений рекомендовано проведение КРО.

Анкетирование для определения наличия астенопического синдрома через неделю после операции не выявило признаков зрительного утомления и по опроснику CISS составило 8 баллов, угол косоглазия до 3 градусов, непостоянный. Характер зрения с 5 м был неустойчивым бинокулярным, ФР не изменились.

Были даны рекомендации по тренировке конвергенции в домашних условиях. Пациентка результатом операции довольна.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент М., 19 лет, обратился с жалобами на сниженное зрение обоих глаз. Для оптической коррекции носил очки, в которых острота зрения обоих глаз составляла 0,3. При подборе коррекции, приближенной к полной, у пациента возникало головокружение, ощущение дискомфорта и диплопия на средних и дальних расстояниях.

Острота зрения каждого глаза с коррекцией составила 1,0. OD 0,02 sph — 4,25 = 1,0; OS 0,02 sph — 4,50 = 1,0.

Характер зрения с коррекцией на 5 м был одновременным, на 0,33 м — бинокулярным. Угол косоглазия

по Гиршбергу не определялся, при проведении cover/uncover test были выявлены установочные движения к виску до 5 градусов по Гиршбергу, положительные ФР равнялись 3 градусам, отрицательные — 2 градусам.

Диагноз: OU — Миопия средней степени, гетерофория.

Пациенту, учитывая отсутствие бинокулярного характера зрения с 5 м и низкие ФР, был предложен курс функционального лечения, от которого он отказался.

После проведения операции по технологии ФемтоЛАЗИК у пациента возникли жалобы астенопического характера на периодическую диплопию на всех расстояниях, затруднения при визуальной нагрузке вблизи, быструю зрительную утомляемость, головную боль. По данным анкетирования получен результат в 24 балла, что свидетельствовало о наличии ПА.

После проведенного функционального лечения в послеоперационном периоде повысились показатели субъективных и объективных показателей аккомодационной функции, характер зрения на 5 и 0,33 м стал бинокулярным, положительные ФР равнялись 15 градусам, отрицательные ФР составили 5 градусов, угол косоглазия по Гиршбергу не определялся.

Анкетирование для определения наличия астенопического синдрома не выявило значительных признаков зрительного утомления и равнялось 12 баллам.

### ВЫВОДЫ

1. Алгоритм ведения пациентов с миопией средней и высокой степени и риском развития астинопии после КРО, разработанный на основе выявленных предикторов возникновения ПА и предложенного курса функционального лечения, позволяет оптимизировать работу хирурга-офтальмолога и повысить удовлетворенность пациентов результатами эксимерлазерной операции.

2. Предупреждение пациента о риске развития астинопии после КРО в том случае, когда в результате дооперационного исследования обнаружены предикторы возникновения ПА, повышает доверие по отношению к лечащему врачу и лояльность к результатам операции.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Мушкова И.А. — концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации;  
Маркова Е.Ю. — концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации;  
Майчук Н.В. — концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи;  
Шамсетдинова Л.Т. — получение данных, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дoga A.B., Мушкова И.А., Каримова А.Н., Кечин Е.В. Сравнительная оценка визуальных и рефракционных результатов коррекции миопии средней степени методом ФемтоЛАЗИК с использованием различных фемтолазерных установок. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1(61):92–94. [Doga A.V., Muskova I.A., Karimova A.N., Kechin E.V. Comparative evaluation of the visual and refraction results of the correction of moderate myopia by the method of FemtoLAZIC using various femtolasers installations. *Journal of Volgograd State University = Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;1(61):92–94 (In Russ.)].
2. Дoga A.B., Семенов А.Д., Мушкова И.А., Кишкин Ю.И., Майчук Н.В., Каримова А.Н., Демчинский А.М. Суббоуменовой кератомилез с тканесохраняющей абляцией: анализ результатов и перспективы развития технологии при коррекции «сверхвысокой миопии». *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2015;20(3):550–554. [Doga V.A., Semenov A.D., Mushkova I.A., Kishkin Yu.I., Maichuk N.V., Karimova A.N., Demchinsky A.M. Subdomainous keratomileus with tissue-preserving ablation: analysis of results and prospects of technology development with correction of “super-high myopia”. *Tambov University Reports = Vestnik Tambovskogo Universiteta*. 2015;20(3):550–554 (In Russ.)].
3. Шамсетдинова Л.Т., Мушкова И.А., Маркова Е.Ю., Майчук Н.В. К вопросу об этиопатогенезе послеоперационного астенопического синдрома у пациентов с миопией средней и высокой степени. *Практическая медицина*.

- 2018;3(114):204–210. [Shamsetdinova L.T., Mushkova I.A., Markova E.Yu., Maychuk N.V. To the question of the etiopathogenesis of postoperative asthenopic syndrome in patients with medium and high myopia. Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina*. 2018;3(114):204–210 (In Russ.).]
- Шукин С.Ю. Повышение «качества зрительной жизни» пациентов после проведения эксимерлазерной коррекции близорукости. *Вестник медицинского стоматологического института*. 2012;2:54–55. [Schukin S.Yu. Increase “quality of visual life” of patients after excimer laser correction of myopia. Bulletin of the Medical Stomatological Institute = *Vestnik meditsinskogo stomatologicheskogo universiteta*. 2012;2:54–57 (In Russ.).]
  - Овечкин И.Г., Першин К.Б., Кисляков Ю.Ю., Прокофьев А.Б., Арутюнова О.В., Манько О.М., Пасечный С.Н. Профилактика функциональных нарушений зрения у перенесших фоторефракционные операции пользователей персональных компьютеров: часть 2. Методика стимуляции зрительных функций в условиях офтальмологического кабинета. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2003;1(1):88–90. [Ovechkin I.G., Pershin K.B., Kislyakov Yu.Yu., Prokofiev A.B., Arutyunova O.V., Man'ko O.M., Pasechny S.N. Prevention of functional visual impairments in photorefractive operations of personal computer users: Part 2. Methods of stimulation of visual functions in the conditions of an ophthalmological room. Refractive surgery and ophthalmology = *Refraktsionnaya khirurgiya i oftalmologiya*. 2003;1(1):88–90 (In Russ.).]
  - Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Овечкин И.Г. Комплексное исследование функционального состояния зрительного анализатора после проведения ЛАСИК. *Офтальмохирургия и терапия*. 2001;1(1):17–21. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Ovechkin I.G. A comprehensive study of the functional state of the visual analyzer after LASIK. Ophthalmology and therapy = *Oftal'mokhirurgiya i terapiya*. 2001;1(1):17–21 (In Russ.).]
  - Airiani S., Braunstein R. Accomodative spasm after laserassisted in situ keratomileusis (LASIK). *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1163–1164. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.01.069
  - Писаревская О.В., Михалевич И.М. Закономерности и механизмы изменений структурно-функционального состояния зрительной системы у пациентов с миопией высокой степени после лазерного кератомилеза и биариметрии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук*. 2009;5–6:69–70. [Pisarevskaya O.V., Mikhalevich I.M. Patterns and mechanisms of changes in the structural and functional state of the visual system in patients with high degree of myopia after laser keratomileusis and binarimetry. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS = *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 2009;5–6:69–70 (In Russ.).]
  - Gro Horgen Vikesdal. Binocular decompensation and diplopia after refractive laser surgery. *SJOVS*, June 2011;4(1):16–21. DOI: 10.5384/SJOVS.vol4i1p16
  - Мушкова И.А., Майчук Н.В., Каримова А.Н., Шамсетдинова Л.Т. Выявление факторов риска развития послеоперационного астенопического синдрома у пациентов с рефракционными нарушениями. *Офтальмология*. 2018;15(2S):205–210. [Mushkova I.A., Maychuk N.V., Karimova A.N., Shamsetdinova L.T. Detection of the Risk Factors for Postoperative Asthenopia in Patients with Refractive Disorders. Ophthalmology in Russia = *Oftalmologiya*. 2018;15(2S):205–210 (In Russ.).]
  - Шамсетдинова Л.Т., Мушкова И.А., Майчук Н.В., Митронина М.Л., Корнюшина Т.А. Отсутствие оптической коррекции у пациентов, планирующих кераторефракционную операцию, как фактор риска развития послеоперационного астенопического синдрома. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;4(4):270–273. [Shamsetdinova L.T., Mushkova I.A., Maychuk N.V., Mitronina M.L., Korniyushina T.A. The lack of optical correction in patients planning keratorefractive surgery as a risk factor for the development of postoperative asthenopic syndrome. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2018;4(4):270–273 (In Russ.).]
  - Day G. Binocular Vision Problems in Refractive Surgery Patients: Vision Therapy Case Reports. *Optometry & Visual Performance* 2015;3(1):58–69.
  - Шамсетдинова Л.Т., Мушкова И.А., Митронина М.Л., Майчук Н.В. Сравнение результатов комплексного лечения пациентов кераторефракционной хирургии с риском возникновения послеоперационного астенопического синдрома. *Практическая медицина*. 2018;16(4):50–55. [Shamsetdinova L.T., Mushkova I.A., Mitronina M.L., Maychuk N.V. Comparison of the results of complex treatment of patients with keratorefractive surgery with the risk of postoperative asthenopic syndrome. Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina*. 2018;16(4):50–55 (In Russ.).]
  - Кащенко Т.П., Корнюшина Т.А., Базарбаева А.Р., Магарамова М.Д., Кацанашвили Р.Д. Способ восстановления бинокулярного зрения на основе лазерных спеклов в диплопическом лечении содружественного косоглазия. *Вестник офтальмологии*. 2014;5:48–52. [Kashchenko T.P., Korniyushina T.A., Bazarbayeva A.R., Magaramova M.D., Katsanashvili R.D. The method of restoring binocular vision based on laser speckles in diploptic treatment of concomitant strabismus. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftalmologii*. 2014;5:48–52 (In Russ.).]
  - Мушкова И.А., Майчук Н.В., Маркова Е.Ю., Шамсетдинова Л.Т. Современный взгляд на проблему послеоперационного астенопического синдрома у пациентов после кераторефракционной операции. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2018;15(4):374–381. [Mushkova I.A., Maychuk N.V., Markova E.Yu., Shamsetdinova L.T. Current View on the Postoperative Asthenopic Syndrome Problem in Patients with Corneal Refractive Surgery. Review. Ophthalmology in Russia = *Oftalmologiya*. 2018;15(4):374–381 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-374-381
  - Мушкова И.А., Митронина М.Л., Корнюшина Т.А., Майчук Н.В., Шамсетдинова Л.Т. Результаты двухэтапной оптико-функциональной реабилитации пациентов с рефракционными нарушениями и риском развития астенопического синдрома после фемтоЛАСИК. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(4):14–23. [Mushkova I.A., Mitronina M.L., Korniyushina T.A., Maychuk N.V., Shamsetdinova L.T. The results of two-stage optico-functional rehabilitation of patients with refractive disorders and the risk of postoperative asthenopic syndrome after FemtoLASIK. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2018;11(4):14–23 (In Russ.).] DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-14-22

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Мушкова Ирина Альфредовна  
доктор медицинских наук, заведующая отделом рефракционной лазерной хирургии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Майчук Наталия Владимировна  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Маркова Елена Юрьевна  
доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Шамсетдинова Лейля Тагировна  
клинический аспирант  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-3510-4689>

## ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Mushkova Irina A.  
MD, PhD, head of the refractive laser surgery department  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Maychuk Nataliya V.  
PhD, senior researcher  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Markova Elena Yu.  
MD, PhD, head of the microsurgery and functional rehabilitation eye department in children  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Shamsetdinova Leylya T.  
postgraduate  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-3510-4689>

## Одна болезнь, но разные названия: краевой кератит Фукса и дегенерация Терриена

И.А. Рикс<sup>1</sup>С.В. Труфанов<sup>2</sup>С.Ю. Астахов<sup>1</sup>М. Эзугбая<sup>1</sup>С.С. Папанян<sup>1</sup>, Е.Л. Аюпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):617-624

Дегенерация Терриена и краевой кератит Фукса считаются редкими и медленно прогрессирующими заболеваниями роговицы с билатеральным поражением неизвестной этиологии и имеют ряд схожих клинических признаков. Клинически дегенерация Терриена характеризуется периферическим истончением роговицы, которое появляется в начале болезни обычно в верхней половине, но может начинаться и с нижней половины. При краевом кератите Фукса биомикроскопическое исследование на начальных стадиях развития заболевания выявляет периферическое истончение роговицы в нижнем и нижнеапоневротическом сегменте. Как правило, при обоих заболеваниях поражение бывает асимметричным, а основным патологическим признаком является периферическое истончение роговицы. **Цель.** Определить диагностические критерии болезни Терриена и краевого кератита Фукса, выявить их сходство и различие. **Пациенты и методы.** За период 2017–2020 гг. было обследовано 40 больных, которые были разделены на 3 группы: 30 пациентов с дегенерацией Терриена, 7 пациентов с краевым кератитом Фукса, 3 пациента с признаками краевой дегенерации Терриена на одном глазу и типичными проявлениями краевого кератита Фукса на другом глазу. Для диагностики были использованы следующие методы: конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография переднего сегмента, кератотопография. **Результаты.** По результатам обследования 40 пациентов было выявлено множество общих клинических признаков двух ранее считавшихся отдельными заболеваниями состояний. По данным литературы известно, что основное различие между двумя данными болезнями заключается в локализации поражения роговицы. Нами установлено, что отличающаяся локализация поражения при дегенерации Терриена и краевом кератите Фукса имеется у некоторых больных и только в начальных стадиях обоих заболеваний. **Заключение.** Дегенерация Терриена и краевой кератит Фукса могут являться разными вариантами клинического проявления или разными стадиями прогрессирования одного и того же заболевания. Так как этиология дегенерации Терриена и краевого кератита Фукса не установлена, при лечении рекомендуется руководствоваться клиническим течением заболеваний.

**Ключевые слова:** краевая дегенерация Терриена, краевой кератит Фукса, дегенеративное заболевание, билатеральное поражение, истончение роговицы, псевдоптеригиум, васкулит, изъязвление роговицы, астигматизм, конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография переднего сегмента, ультразвуковая биомикроскопия

**Для цитирования:** Рикс И.А., Труфанов С.В., Астахов С.Ю., Эзугбая М., Папанян С.С., Аюпов Е.Л. Одна болезнь, но разные названия: краевой кератит Фукса и дегенерация Терриена. *Офтальмология*. 2020;17(3S):617–624. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-617-624>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# One Disease, but Different Names: Fuchs' Superficial Marginal Keratitis and Terrien Marginal Degeneration

I.A. Riks<sup>1</sup>, S.V. Trufanov<sup>2</sup>, Yu.S. Astakhov<sup>1</sup>, M. Ezugbaya<sup>1</sup>, S.S. Papanyan<sup>1</sup>, E.L. Akopov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University  
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Eye Diseases  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):617–624

Terrien marginal degeneration and Fuchs' superficial marginal keratitis are considered rare and slowly progressive corneal diseases with a bilateral lesion, unknown etiology, and have a number of similar clinical signs. Clinically, Terrien marginal degeneration is characterized by peripheral thinning, which appears at the beginning of the disease usually in the upper half, but can also begin with the lower half of the cornea. In the case of Fuchs' superficial marginal keratitis, biomicroscopic examination, at the initial stages of the disease's development, in the lower and lower nasal segments, reveals peripheral corneal thinning. As a rule, in both diseases, the lesions on the two eyes are asymmetric, but peripheral corneal thinning is the main pathological sign. **Purpose.** To determine the diagnostic criteria for Terrien disease and Fuchs' marginal keratitis, to identify their similarities and differences. **Patients and methods.** For the period 2017–2020, 40 patients were examined; they were divided into 3 groups. 30 patients with Terrien marginal degeneration, 7 patients with Fuchs' superficial marginal keratitis, 3 patients with signs of Terrien marginal degeneration in one eye and typical manifestations of Fuchs' superficial marginal keratitis in the other eye. The following methods were used for diagnostics: confocal microscopy, optical coherence tomography of the anterior segment, keratotopography. **Results.** A survey of 40 patients revealed many common clinical signs of two previously considered separate diseases. According to the literature, it is known that the main difference between these two diseases is the localization of corneal lesions. We found that different localization of the lesion in Terrien degeneration and superficial marginal Fuchs keratitis is present in some patients and only in the initial stages of both diseases. **Conclusions.** Terrien's degeneration and Fuchs' superficial marginal keratitis may be different variants of clinical manifestations or different stages of progression of the same disease. Since the etiology of Terrien's degeneration and Fuchs' superficial marginal keratitis had not been established, it is recommended to follow the clinical course of the diseases during treatment.

**Keywords:** Terrien marginal degeneration, Fuchs' superficial marginal keratitis, degenerative disease, bilateral lesion, corneal thinning, pseudopterygium, vasculitis, corneal ulceration, astigmatism, confocal microscopy, optical coherence tomography of the anterior segment, ultrasound biomicroscopy

**For citation:** Riks I.A., Trufanov S.V., Astakhov Yu.S., Ezugbaya M., Papanyan S.S., Akopov E.L. One Disease, but Different Names: Fuchs' Superficial Marginal Keratitis and Terrien Marginal Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):617–624. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-617-624>

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

**There is no conflict of interests**

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Краевая дегенерация Терриена (КДТ) — редкое медленно прогрессирующее, характеризующееся билатеральным поражением дегенеративное заболевание роговицы неизвестной этиологии. Считается, что впервые оно описано в 1900 году F. Terrien [1, 2]. Однако имеется более ранняя публикация Frank от 1896 года, в которой приведено четыре клинических случая сходного поражения [3, 4].

Дебют КДТ может быть в любом возрасте (от 9 до 82 лет), но чаще страдают мужчины в 40–60 лет [5].

Клинически дегенерация Терриена характеризуется периферическим истончением, которое появляется в начале болезни обычно в верхней половине, но может начинаться и с нижней половины роговицы. Истончение, в дебюте выглядящее как белесое помутнение в указанных зонах, может затем сливаться в образование дугообразной формы, концентричное лимбу. Вовлеченная в патологический процесс ткань может постепенно истончаться вплоть до выпячивания, но это очень редко приводит к перфорации. В истонченную роговицу

врастают радиально идущие сосуды от лимба. При КДТ в редких случаях (до 20 % больных) возможно формирование псевдоптеригиума в меридианах, отличных от 3 и 9 часов. Необходимо отметить, что наблюдается относительно резкий переход от пораженной области к нормальной толщине роговицы. При этом на том крае истончения, который расположен дальше от лимба (назовем его «центральный»), располагается линия желтого отложения липидов. На протяжении всей болезни эпителий остается, как правило, интактным [5–7]. Патологическое истончение чаще распространяется по периферии окружности роговицы, но может прогрессировать и по направлению к оптическому центру. У большинства пациентов глаз остается «белым» и спокойным, то есть без признаков воспаления; но вместе с тем у части больных будут возникать рецидивирующие эпизоды краевого кератита, иногда и с развитием ассоциированного эписклерита [7].

Болезнь Терриена может вызывать развитие неправильного астигматизма. Если формируется истончение роговицы сверху или снизу, то выявляется обратный астигматизм. Механизм развития астигматизма

И.А. Рикс, С.В. Труфанов, С.Ю. Астахов, М. Эзугбая, С.С. Папаян, Е.Л. Акопов

Контактная информация: Эзугбая Мэгги Maggie-92@mail.ru

Одна болезнь, но разные названия: краевой кератит Фукса и дегенерация Терриена

заклучен в уплощении роговицы, вызванном истончением ее периферической части, что приводит к увеличению крутизны меридиана, перпендикулярного истончению [8].

В литературе существует несколько гипотез, объясняющих разное клиническое течение КДТ. При более частом варианте — длительно прогрессирующем билатеральном поражении в отсутствие воспалительного процесса — подтверждается теория дегенерации ткани роговицы. Т. Iwamoto и соавт. предложили воспалительную теорию КДТ, которую объясняют наличием иммунных компонентов, секретируемых изменившимися клетками эпителия и находящимися непосредственно у его базальной мембраны [9]. I. Suveges предположил, что гистиоцитоподобные клетки мигрируют из капилляров пораженной области роговицы и фагоцитируют коллагеновые волокна [10]. S. Hayasaka и соавт. обнаружили увеличенную активность N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы — лизосомального энзима, выявляемого в слезе у пациентов с КДТ [11]. G. Ceresara доказал наличие в зоне поражения роговицы Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса [12]. Таким образом, формируется иммунный ответ на собственные ткани роговицы. Однако известно, что не всегда такой иммунный ответ приводит к воспалению. Например, активированные Т-клетки могут экспрессировать FAS-лиганды, находящиеся на клетках-мишенях, что вызывает апоптоз клеток без воспалительной реакции. Данный аутоиммунный ответ ведет к изменению морфологии и функции стромальных кератоцитов, секретирующих цитокины, которые, в свою очередь, индуцируют васкуляризацию роговицы. Имеются публикации о возможном влиянии системного васкулита и дисфункции мейбомиевых желез на развитие КДТ [8, 13].

Представляют интерес данные гистологических исследований, проведенных при КДТ, которые выявили дегенерацию роговичного эпителия в виде пикнотических ядер и вакуолей; истончение и фрагментирование боуеновой мембраны, разрыв и дегенерацию стромальных фибрилл; истончение десцеметовой мембраны с признаками разрыва и последующего заживления. При КДТ в слоях роговицы обнаружены разные типы клеток, включая гистиоциты, фиброциты, лимфоциты, плазматические клетки, а также кровеносные сосуды [8].

Краевой кератит Фукса (ККФ) — редкое заболевание неизвестной этиологии, которому свойственно билатеральное асимметричное прогрессирующее поражение роговицы.

Впервые данное состояние было описано Von Arlтом в 1881 году, а позже более детально в 1895 году E. Fuchs обозначил его как поверхностный краевой кератит [14, 15]. Этиология ККФ остается неясной. S. Harilaos в 2004 году представил результаты анализа крови пациента с ККФ [16]. Все показатели были в норме: ревматоидный фактор, антинуклеарные и антинейтрофильные антитела, HLA типирование, мочевая кислота, СОЭ. С другой стороны,

в 2011 году Jeremy D. Keenan высказал предположение о возможной взаимосвязи ККФ с васкулитом [13].

По данным литературы, ККФ манифестирует чаще всего во 2–4-й декаде жизни [17, 18].

При биомикроскопическом исследовании на начальных стадиях развития заболевания в нижнем и нижне-назальном сегменте выявляется периферическое истончение роговицы. Ширина этой зоны составляет примерно около 2 мм, центральным (ближе к центру роговицы) краем она вдаётся в интактную ткань, отграничиваясь от нее сероватой линией помутнения. Увеличиваясь в размерах, зона поражения становится глубже, появляется васкуляризация. Характерным клиническим признаком ККФ считается наличие псевдоптеригиума, участков дезэпителизации, белесых краевых инфильтратов роговицы. Пациенты предъявляют жалобы на постепенное снижение остроты зрения, ощущения инородного тела, периодическое покраснение глаз, светобоязнь.

Из-за значительного истончения роговицы по периферии формируется обратный астигматизм, что подтверждает кератотопография [13].

При гистологическом исследовании обнаруживается периферическое истончение, деструкция боуеновой мембраны в этой зоне, интенсивная инфильтрация воспалительными клетками. Также описано присутствие лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, базофилов и тучных клеток, что подтверждает возможную роль аллергической реакции в этиологии ККФ [18].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период 2017–2020 гг. в клинике офтальмологии ПСПбГМУ и в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было обследовано и проведено лечение 40 человек, из них 30 пациентов с КДТ (1-я группа), 7 человек с ККФ (2-я группа), 3 — с признаками КДТ на одном глазу и типичными проявлениями ККФ на другом глазу (3-я группа). 1-я группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от клинического течения КДТ.

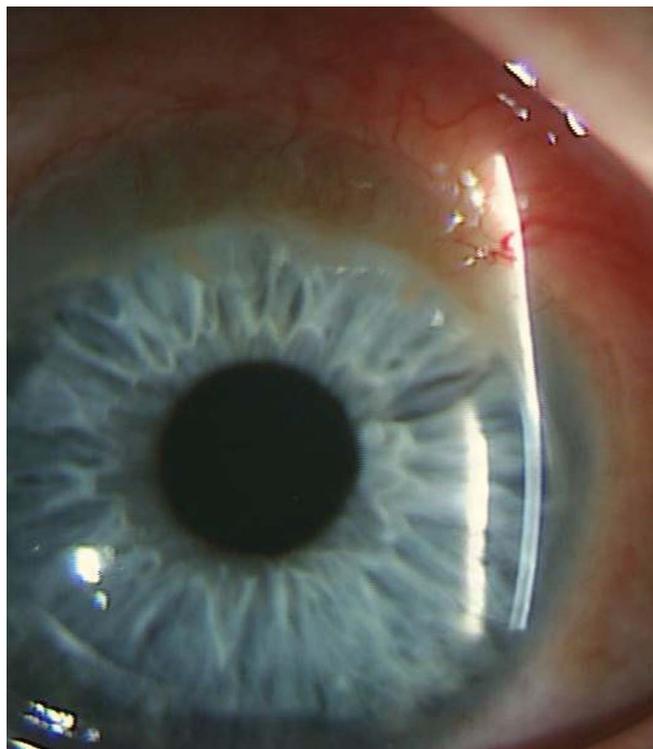
Для диагностики как КДТ, так и ККФ использованы следующие методики: опрос, сбор анамнеза, рутинный офтальмологический осмотр, а также конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего сегмента, кератотопография. При последнем исследовании учитывались данные пахиметрии в центре и по периферии роговицы; а также цифровые данные, подтверждающие наличие неправильного обратного астигматизма, характерного для краевого истончения роговицы. ОКТ переднего сегмента позволяло более точно оценивать толщину роговицы в пораженном участке, что важно для выбора тактики лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

1-я группа включала 30 пациентов (57 глаз) с КДТ. Средний возраст пациентов составил  $46 \pm 6$  лет. Системных заболеваний не было выявлено.

**1-я подгруппа:** 10 человек (14 глаз) не предъявляли никаких жалоб, изменения на роговице были случайной находкой, при этом у 7 пациентов имелось биомикроскопически выявляемое монолатеральное поражение. В 6 случаях кератотопограмма парного глаза свидетельствовала об отсутствии патологии, характерной для краевых истончений. В одном случае было выявлено периферическое истончение до 540 мкм (на пораженном глазу — 460 мкм), обратный астигматизм 0,75 D, который не привел к снижению зрительных функций. На 13 глазах 10 больных с биомикроскопическими признаками краевого истончения минимальная средняя толщина оставшейся роговицы равнялась 520 мкм, средняя величина неправильного обратного астигматизма составляла 1,25 D. Данные ОКТ переднего отрезка соответствовали результатам пахиметрических карт. Периферическая зона истончения занимала от 1 до 4 квадрантов. В 7,2 % случаев поражение затрагивало нижние квадранты роговицы. Во всех случаях имелись поверхностные радиально идущие сосуды, интактный эпителий. Отложения липидов отмечены в 10 случаях.

**2-я подгруппа:** 13 человек (26 глаз) с жалобами на снижение остроты зрения. У всех больных присутствовали биомикроскопические признаки дегенерации на периферии роговицы, у 11 человек данные изменения были двусторонними. У двух больных на биомикроскопически интактном глазу выявлялись кератотопографические изменения, характерные для краевого истончения. Средняя



**Рис. 1.** Краевая дегенерация Терриена: истончение роговицы по верхнему краю, поверхностные сосуды, отложение липидов

**Fig. 1.** Terrien marginal degeneration: cornea thinning along the upper edge, surface vessels, deposition of lipids

минимальная толщина на периферии роговицы составила 490 мкм, средняя величина астигматизма — 1,0 D.

В зависимости от сформировавшегося периферического истончения роговицы выявлялся неправильный прямой или обратный астигматизм с осью, перпендикулярной зоне наибольшего истончения.

Данные ОКТ переднего отрезка соответствовали результатам пахиметрических карт. Периферическая зона истончения занимала от 1 до 4 квадрантов. В 15,4 % поражение затрагивало нижние квадранты роговицы. Во всех случаях биомикроскопически видимой дегенерации роговицы имелись поверхностные радиально идущие сосуды, интактный эпителий, отложения липидов (рис. 1).

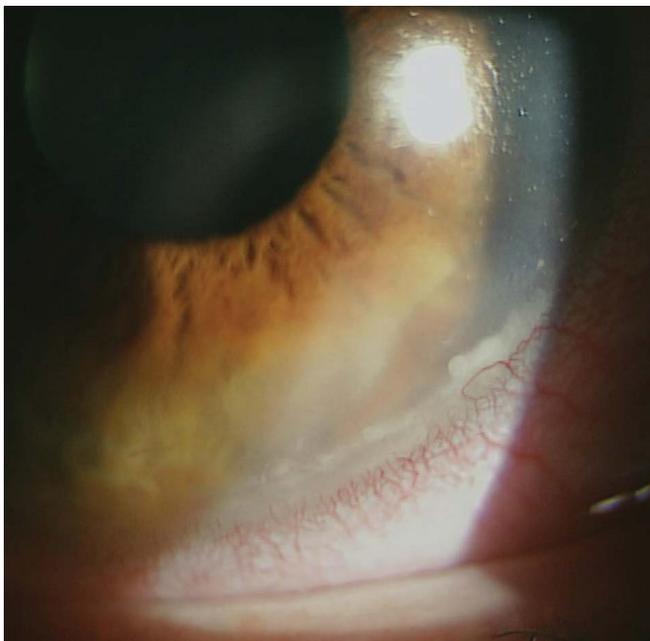
**3-я подгруппа:** 7 человек (7 глаз) предъявляли жалобы на ощущение инородного тела, жжение, рецидивирующие эпизоды покраснения глаза и светобоязни. Рецидивы покраснения глаза и боли в глазу повторялись от 1 до 4 раз в год. У 6 больных данные жалобы впервые появлялись после длительной инсоляции. В данной подгруппе пациентов рецидивы «красного глаза» были монолатеральными, при этом биомикроскопические признаки истончения роговицы и отложения липидов по периферии на обоих глазах наблюдались у 6 человек (12 глаз). При активном воспалении определялись конъюнктивальная инъекция, боли — от умеренно выраженных до сильных. У 2-х пациентов флюоресцеином окрашивались участки дезэпителизации площадью 1×2 мм над истончением роговицы в зоне с наиболее выраженной конъюнктивальной инъекцией.

У одного больного на биомикроскопически интактном глазу не были выявлены кератотопографические изменения. В пораженных глазах средняя минимальная толщина на периферии роговицы составила 430 мкм, средняя величина астигматизма — 3,25 D.

Данные ОКТ переднего отрезка соответствовали результатам пахиметрических карт. Периферическая зона истончения занимала от 2 до 4 квадрантов. В 14,2 % поражение затрагивало нижние квадранты роговицы (рис. 2). Отложения липидов отмечены во всех случаях.

**2-я группа** включала 7 больных с ККФ. Средний возраст пациентов составил  $52 \pm 4$  года. Системных заболеваний не было выявлено.

У пятерых имело место двустороннее поражение. 7 человек (12 глаз) предъявляли жалобы на ощущение инородного тела, жжение, рецидивирующие эпизоды покраснения глаза и светобоязни. При двустороннем поражении наблюдалось существенное преобладание симптоматики, частоты рецидивов и выраженности клинической картины на одном глазу по сравнению с парным. Рецидивы покраснения и боли в глазу повторялись от 2 до 6 раз в год. В данной группе на 12 глазах при биомикроскопии выявлялись периферическое истончение роговицы с васкуляризацией, захватывающее от 2 до 4 квадрантов, сероватые помутнения в виде тонкой линии вдоль центрального края истончения. Псевдоптеригиум различной площади и локализации присутствовал



**Рис. 2.** Краевая дегенерация Терриена: истончение роговицы и отложение липидов в нижне-височной части роговицы

**Fig. 2.** Terrien marginal degeneration: corneal thinning and lipids deposition in the inferior temporal part of the cornea

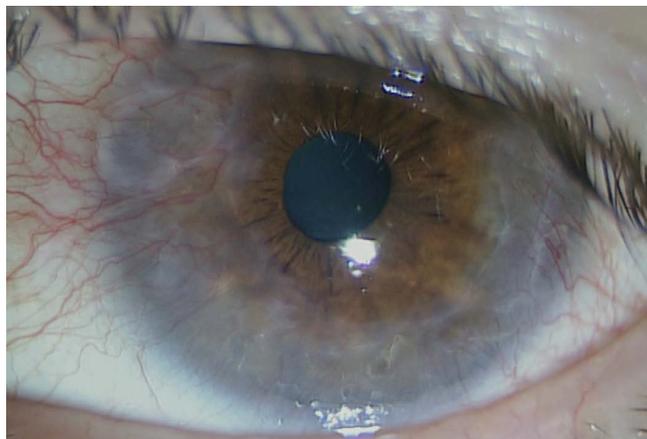
на всех вовлеченных в патологический процесс глазах (рис. 3). На фоне обострения воспалительного процесса выявлялись беловатые инфильтраты в передних слоях стромы и/или участки дезэпителизации, расположенные у вершины псевдоптеригиума или вдоль истончения (рис. 4). Отсутствовали липидные отложения. У двух больных на биомикроскопически интактном глазу выявлялись кератотопографические изменения, характерные для краевого истончения. У них же средняя минимальная толщина периферии роговицы была величиной 490 мкм, средняя величина астигматизма — 1,25 D.

В пораженных глазах средняя минимальная толщина периферии роговицы составила 460 мкм, средняя величина астигматизма — 4,50 D.

**3-я группа** включала 3-х больных с признаками КДТ на одном глазу и типичными проявлениями ККФ на другом глазу. Средний возраст пациентов составил  $56 \pm 7$  лет.

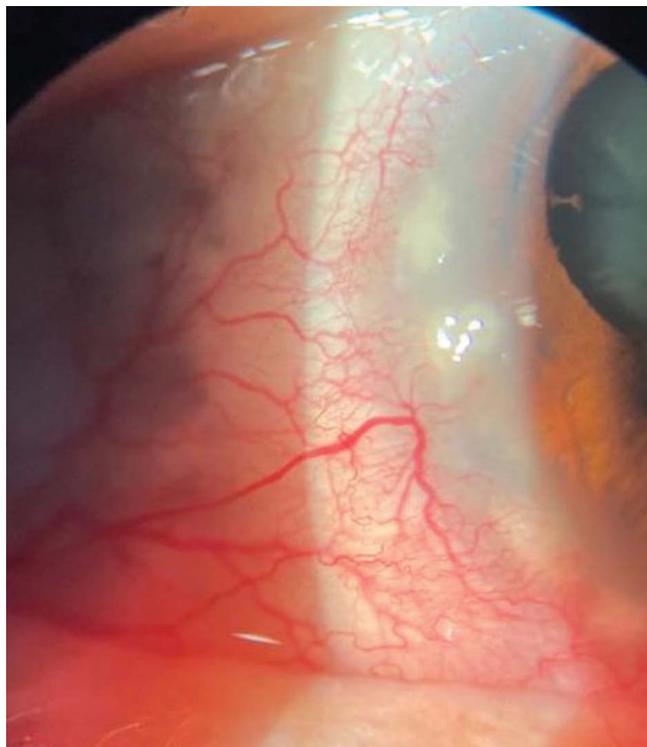
Все пациенты предъявляли жалобы на ощущение инородного тела, жжение, рецидивирующие эпизоды покраснения глаза и светобоязни на обоих глазах, более выраженное воспаление на глазу с ККФ. Рецидивы покраснения и боли в глазу повторялись от 3 до 6 раз в год. В данной группе при биомикроскопии выявлялись характерные для перечисленных заболеваний изменения в 2–4-м квадрантах. Средняя минимальная толщина периферии роговицы при КДТ составила 460 мкм, средняя величина астигматизма — 2,75 D; при ККФ, соответственно, 470 мкм и 4,75 D.

У одной пациентки из данной группы было подозрение на системный васкулит, в настоящее время проводится обследование у ревматолога.



**Рис. 3.** Краевой кератит Функа: псевдоптеригиум, истончение по всей окружности роговицы с хорошо заметной серой линией.

**Fig. 3.** Fuchs' Superficial Marginal Keratitis pseudoptyerygium: thinning along the entire circumference of the cornea with a well-marked gray line.



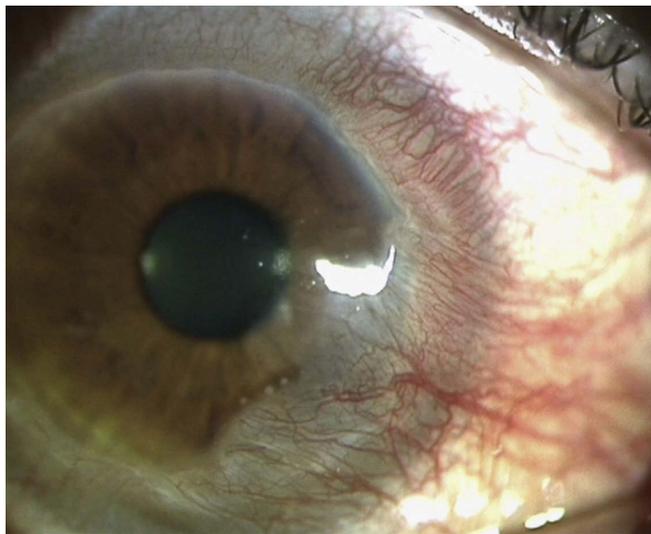
**Рис. 4.** Краевой кератит Функа: формирующийся псевдоптеригиум, беловатые инфильтраты по его краю

**Fig. 4.** Fuchs' Superficial Marginal Keratitis: forming pseudoptyerygium, whitish infiltrates along its edge

## ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе публикаций по КДТ и ККФ создается некая интрига в идентификации каждого заболевания. Мнения авторов отличаются относительно некоторых симптомов, похожие фотографии с патологическим глазом обозначают то одним, то другим заболеванием (рис. 5). В некоторых учебниках имеются описания

только КДТ; данные о ККФ не представляются. Но все же существуют некоторые общие тенденции в описании обоих заболеваний. По данным литературы, основное различие между двумя вышеописанными заболеваниями заключается в локализации поражения роговицы: при ККФ поражение развивается в нижних, нижненазальных, нижнетемпоральных периферических частях роговицы; для КДТ характерное начало изменений — верхние, верхненазальные и верхнетемпоральные участки. Для ККФ характерна дезэпителизация над пораженным сегментом роговицы, а также отсутствие липидных депозитов. Многие авторы считают, что для КДТ патогномичными являются неповрежденный эпителий, отложения липидов. В нашей клинической работе мы доказали, что и при КДТ может иметь место истончение роговицы только в нижних квадрантах, причем чем агрессивнее течет заболевание, тем очевиднее такие изменения указанной локализации. Псевдоптеригиум отмечается также и при КДТ, однако чаще описывается при ККФ и считается наиболее характерным именно для последнего. В нашем исследовании псевдоптеригиум, как и инфильтраты при обострении, был отмечен лишь при ККФ. Хотя по данным литературы для большинства случаев КДТ не характерно рецидивирующее воспаление, в отличие от ККФ, оно все же может иметь место, что подтверждается и нашим опытом. Нарушение эпителизации выявлялось при обоих видах поражения, но было нечастым при КДТ (6,7 % у наших больных), о чем также упоминают отдельные авторы. Кератотопографические исследования при обоих заболеваниях обнаруживали наличие неправильного астигматизма, нормальную толщину в центре и значительное истончение роговицы по периферии. При КДТ известны случаи одностороннего поражения роговицы.



**Рис. 5.** Фото с характерными признаками ККФ трактуется как КДТ [3]

**Fig. 5.** Photo with the specific signs of Fuchs' Superficial Marginal Keratitis is interpreted as Terrien marginal degeneration [3]

Например, А.Т. Chan и соавт. сообщают о 28 % больных с монолатеральным течением болезни Терриена [5]. Авторы оценивали только биомикроскопически характерные изменения роговицы, при их отсутствии глаз считался здоровым. В нашем исследовании по данным как биомикроскопии, так и кератотопографии монолатеральное поражение было лишь в 25 % случаев. При отсутствии биомикроскопических изменений на «интактном» парном глазу у наших больных в 40 % случаев присутствовали кератотопографические изменения, характерные для КДТ. Хотя диагноз КДТ в основном является клиническим, но все же результаты кератотопографии могут быть полезны для установления факта наличия двустороннего асимметрично протекающего заболевания.

3-я группа больных включала 3-х больных с признаками КДТ на одном глазу и типичными проявлениями ККФ на другом глазу. Такие же случаи описаны в отдельных работах.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что ККФ и КДТ являются разными формами одного заболевания.

Интересен факт отсутствия данных о каких-либо аутоиммунных системных заболеваниях у наших 39 пациентов из 40. Хотя имеются публикации о возможном влиянии системного васкулита на развитие КДТ, но нам не удалось связать наличие КДТ и ККФ с васкулитом.

Учитывая то, что этиология болезни Терриена и краевого кератита Фукса достоверно не установлена, при лечении рекомендуется руководствоваться клиническим течением заболеваний. Общая тенденция в тактике курации обоих заболеваний — консервативная [19]. При бессимптомном течении поражений рекомендуется использование лубрикантов без консервантов, причем длительно. К таким препаратам относятся медицинские изделия на основе высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в концентрации 0,2 % — ХИЛОМАКС-КОМОД® («Урсафарм», Германия) и в концентрации 0,1 % с гепарином — ХИЛОПАРИН-КОМОД®; на ночь рекомендуется мазь с гепарином Парин-ПОС®.

Применение препаратов гиалуроновой кислоты высокой вязкости оправдано такими свойствами, как длительное увлажнение глазной поверхности и противовоспалительный эффект [20, 21]. Препараты на основе гепарина компании «Урсафарм», помимо увлажнения, обладают дополнительно противоотечным, противовоспалительным эффектом, а также способностью вызывать регенерацию тканей [22, 23].

Активный воспалительный процесс хорошо купируется инстилляциями кортикостероидов (КС), но данную группу препаратов следует применять разумно, определяясь с продолжительностью и дозой.

При сохранении жалоб на сильные боли в глазу, выраженный роговичный синдром, а также неэффективность консервативной терапии, мы выполняли перилимбальную конъюнктивотомию, заключающуюся

в отсепаровке конъюнктивы по всей окружности лимба пораженного глаза. Мы предполагали добиться уменьшения концентрации протеолитических ферментов, так как, по данным литературы, именно эти биологические вещества повреждают коллаген роговицы и кератоциты. В послеоперационном периоде все наши пациенты отмечали прекращение боли и отсутствие рецидивов воспаления в течение длительного времени.

В случаях сформировавшегося обратного астигматизма возможно использование склеральных контактных линз, которые могут существенно улучшить остроту зрения. В редких случаях от минимальной травмы или даже без таковой у больных с КДТ и ККФ отмечают перфорацию, вероятность которой составляет около 15 %, субтотальную или тотальную отслойку Десцеметовой мембраны, отек роговицы, образование корнеосклеральных или внутрироговичных кист.

При спонтанных перфорациях истонченной роговицы, особенно в детском возрасте, также возможно весьма успешное применение лечебных контактных линз. Учитывая, что перфорации роговицы крайне редки, многими хирургами приветствуется выжидательная тактика. Применяются клей, амниопластика, коллагеновый кросслинкинг; в отдельных случаях — послойная кератопластика, в результате которой часто теряется 1–2 строки при определении остроты зрения [24–29]. В этих случаях при оставшейся аметропии некоторыми

офтальмологами активно рекомендуются эксимерлазерные воздействия на роговицу: фоторефракционная кератэктомия, лазерный кератомилез [5, 10, 30, 31]. При всех вышеуказанных хирургических вмешательствах в послеоперационном периоде также рекомендуется применение лубрикантов, не содержащих консерванты, преимущественно с заживляющими свойствами. Для таких целей успешно используется ХИЛОЗАР-КОМОД® («Урсафарм», Германия), содержащий гиалуроновую кислоту и декспантенол [30, 32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая отсутствие четких диагностических дифференциальных критериев в проанализированных источниках информации между краевой дегенерацией Терриена и краевым кератитом Фукса, выявление нами в проведенном исследовании множества схожих клинических признаков, характерных для данных заболеваний, считаем целесообразным рассматривать ККФ как вариант клинического проявления или стадию прогрессирования КДТ с применением единой схемы лечения.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рикс И.А. — написание текста, подготовка иллюстраций;  
Труфанов С.В. — написание текста, подготовка иллюстраций;  
Астахов С.Ю. — научное редактирование;  
Эзугбая М. — написание текста, оформление библиографии;  
Папаян С.С. — подготовка иллюстраций, техническое редактирование;  
Акопов Е.Л. — научное редактирование, перевод на английский язык.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Terrien F. Dystrophie marginale symetrique des deux cornees avec astigmatisme regulier consequent et guerison par la cauterisation ignee. *Arch Ophthalmol (Paris)*. 1900;20:12–21.
2. Poulisque Y., Dhermy P., Renard G. Terrien's disease clinical and ultrastructural studies, five case reports. *Eye*. 1989;3(Pt 6):791–802. DOI: 10.1038/eye.1989.123. PMID: 2630364
3. Frank. Dissertation, Marburg, 1896. (Quoted by Ruppel, K, M. F. A. 1907. V. XLV. P. 34)
4. Gifford S.R., Sanford R. Marginal Dystrophy of Cornea: Furrow Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1925;8(1):16–23. DOI: 10.1016/s0002-9394(25)90952-x
5. Chan A.T., Ulate R., Goldich Y., Rootman D.S., Chan C.C. Terrien Marginal Degeneration: Clinical Characteristics and Outcomes. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160(5):867–872.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.031
6. Rapuano C.J., Luchs J.L., Kim T. Anterior Segment Requisites in ophthalmology series Requisites series. 333 p. Mosby; 1st Edition, 2000.
7. Труфанов С.В., Саловарова Е.П., Текеева Л.Ю. Дегенерации роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5-2):282–288. [Trufanov S.V., Salovarova E.P., Tekeeva L.Yu. Corneal degenerations. *Annals of Ophthalmology = Vestnik ofial'mologii*. 2018;134(5-2):282–288 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2018134051282
8. Ding Y., Murri M.S., Birdsong O.C., Ronquillo Y., Moshirfar M. Terrien Marginal Degeneration. *Survey of Ophthalmology*. 2019;64(2):162–174. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.09.004
9. Iwamoto T.A., DeVoe A.G., Farris R.L. Electron microscopy in cases of marginal degeneration of the cornea. *Invest Ophthalmol*. 1972;11(4):241–257.
10. Süveges I., Lévai G., Alberth, B. Pathology of Terrien's Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 1972;74(6):1191–1200. DOI: 10.1016/0002-9394(72)90742-8
11. Hayasaka S., Tsuchiya M., Sekimoto M., Noda S., Shibuya Y., Setogawa T. Lysosomal enzymes in tear fluids from patients with Terrien's marginal corneal degeneration. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1987;225(5):335–337. DOI: 10.1007/bf02153400
12. Ceresara G., Migliavacca L., Orzalesi N., Rossetti L. In Vivo Confocal Microscopy in Terrien Marginal Corneal Degeneration: A Case Report. *Cornea*. 2011;30(7):820–824. DOI: 10.1097/ico.0b013e31820143ed
13. Keenan J.D., Vandel V.R., Margolis T.P. Peripheral ulcerative keratitis associated with vasculitis manifesting asymmetrically as fuchs superficial marginal keratitis and terrien marginal degeneration. *Cornea*. 2011;30(7):825–827. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182000c94
14. Kotecha A., Raber I.M. Superficial Keratectomy and Conjunctival Autograft for Fuchs' Superficial Marginal Keratitis. *Cornea*. 2001;20(2):214–216. DOI: 10.1097/00003226-200103000-00022
15. Deluise V. P. Peripheral Corneal Degenerations and Tumors. *International Ophthalmology Clinics*. 1986;26(4):49–61. DOI: 10.1097/00004397-198602640-00005
16. Brilakis H.S., Nordlund M.L., Holland E.J. Recurrence of Fuchs Marginal Keratitis Within a Lamellar Graft. *Cornea*. 2004;23(6):639–640. DOI: 10.1097/01.ico.0000116523.57227.de
17. Bierly J.R., Dunn J.P., Dawson C.R., Ostler H.B., Wong I.G. Fuchs' Superficial Marginal Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1992;113(5):541–545. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)74727-0
18. Meji L.F., Santamaria J.P., Gaviria A.M., Rodriguez A.M. Fuchs' Superficial Marginal Keratitis Managed with Circumferential Marginal Corneoscleral Lamellar Patch Graft. *European Journal of Ophthalmology*. 2013;23(6):925–927. DOI: 10.5301/ejo.5000356
19. Chan A.T., Ulate R., Goldich Y., Rootman D.S., Chan C.C. Terrien Marginal Degeneration: Clinical Characteristics and Outcomes. Reply. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;164:152. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.01.002
20. Brignole F., Pisella P.J., Dupas, B., Baeyens V., Baudouin C. Efficacy and safety of 0.18 % sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;243(6):531–538. DOI: 10.1007/s00417-004-1040-6
21. Neuman M.G., Nanau R.M., Oruña L., Coto G. In vitro Anti-Inflammatory Effects of Hyaluronic Acid in Ethanol-Induced Damage in Skin Cells. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2011;14(3):425. DOI: 10.18433/j3qs3j
22. Bozac E., Brief G., Margesco F., Munteanu H. Heparin in the treatment of ocular burns caused by bases. *Ann Ocul (Paris)*. 1967;200(6):693–700.
23. Kohnen T., Dick B., Hessemer V., Jacobi K.W. Anti-inflammatorischer Effekt durch heparinhaltige Infusionslösung während der Phakoemulsifikation. *Ophthalmologie*. 1995;92:297–302.
24. Бердиева Н.Н., Шаповалова Э.В., Рикс И.А. Оценка выживаемости трансплантата после субтотальной сквозной кератопластики в отдаленном послеоперационном периоде. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(3):22–28. [Berdieva N.N., Shapovalova E.V., Riks I.A. The graft survival evaluation after subtotal penetrating keratoplasty in the lonh-term postoperative period. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2017;10(3):22–28 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV10322-282
25. Маложен С.А., Труфанов С.В., Крахмалева Д.А. Пterygium: этиология, патогенез, лечение. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(5):76–83. [Malozhen S.A., Trufanov S.V., Krakhmaleva D.A. Pterygium: etiology, pathogenesis, treatment. *Annals of Ophthalmology = Vestnik ofial'mologii* 2017;133(5):76–83 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133576-83
26. Маложен С.А., Труфанов С.В., Крахмалева Д.А., Суханова Е.В. Периферическая послойная кератопластика в лечении рецидивирующего пterygiuma. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5-2):168–173. [Malozhen S.A., Trufanov S.V., Krakhmaleva D.A., Sukhanova E.V. Peripheral lamellar keratoplasty in treatment of

- relapsing pterygium. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5–2):168–173 (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051168
27. Fernandes M. Scanning slit topography: Diagnostic boon in presumed unilateral Terrien's marginal degeneration. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2011;34(6):282–286. DOI: 10.1016/j.clae.2011.05.002
28. Chung J., Jin K.H., Kang J., Kim T.G. Spontaneous corneal perforation in Terrien's marginal degeneration in childhood. *Medicine*. 2017;96(49):e9095. DOI: 10.1097/md.00000000000009095
29. Srinivasan S., Murphy C.C., Fisher A.C., Freeman L.B., Kaye S.B. Terrien Marginal Degeneration Presenting With Spontaneous Corneal Perforation. *Cornea*. 2006;25(8):977–980. DOI: 10.1097/01.icc.0000022637.41925.ab
30. Hafezi F., Gatzoufas Z., Seiler T.G., Seiler T. Corneal Collagen Cross-linking for Terrien Marginal Degeneration. *Journal of Refractive Surgery*. 2014;30(7):498–500. DOI: 10.3928/1081597x-20140527-02
31. Астахов С.Ю., Рикс И.А. Опыт применения глазных капель Гилан Комфорт у пациентов после эксимерной хирургии. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(4):57–60. [Astakhov S.Yu., Riks I.A. Experience in gilan comfort eye drops use of in patients after excimer laser surgery. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2017;10(4):57–60 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV10457
32. Nakamura M., Nishida T. Recent developments in the use of hyaluronan in wound healing. *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 1995;4(3):175–188.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рикс Инна Александровна  
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии с клиникой  
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-5187-1047>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Труфанов Сергей Владимирович  
доктор медицинских наук, руководитель отдела реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Астахов Сергей Юрьевич  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой  
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-0777-4861>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Эзугбая Мэгги  
аспирант кафедры офтальмологии с клиникой  
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-0421-1804>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Папаян Санасар Сурикович  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог клиники офтальмологии  
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-3766-2211>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Акопов Евгений Леонидович  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии с клиникой  
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-7827-1180>

## ABOUT THE AUTHORS

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University  
Riks Inna A.

PhD, assistant of ophthalmology department  
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-5187-1047>

Research Institute of Eye Diseases

Trufanov Sergey V.  
MD, head of the reconstructive surgery of the anterior segment of the eye department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University  
Astakhov Yuriy S.

MD, Professor, head of the ophthalmology department  
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-0777-4861>

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University  
Ezugbaya Maggie

postgraduate, ophthalmology department  
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-0421-1804>

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University  
Papayan Sanasar S.

PhD, ophthalmologist  
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-3766-2211>

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University  
Akopov Evgeni L.

PhD, associate professor of ophthalmology department  
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-7827-1180>

## Оценка стереозрения на основе хромостереопсиса у пациентов с косоглазием

С.И. Рычкова<sup>1</sup>В.Г. Лихванцева<sup>2,3</sup>Р.И. Сандимиров<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук  
Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
Федерального медико-биологического агентства России  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ ФМБА России  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(3S):625–633**

Исследование посвящено одной из актуальных проблем современной страбизмологии — разработке эффективных способов оценки стереозрения. **Цель** — разработать эффективный способ оценки стереозрения на основе хромостереопсиса (ХС) у пациентов с косоглазием. **Пациенты и методы.** Наблюдали 135 детей в возрасте от 8 до 17 лет, которые были разделены на три группы, равнозначные по возрастному составу: 45 детей с аметропией; 31 ребенок с содружественным косоглазием; 59 детей контрольной группы без офтальмопатологии. На первом этапе исследовали возможности использования ChromaDepth glasses для качественной оценки стереозрения в трех группах детей с помощью трех вариантов стимулов: модифицированной фигуры Kanisza; тестовых изображений, создающих иллюзорную фигуру квадрата; цветного варианта фигуры Поггендорфа. На втором этапе исследовали возможности использования изображений с разными спектральными характеристиками и призм для качественной и количественной оценки стереозрения на основе ХС в тех же трех группах детей. **Результаты.** Анализ результатов первого этапа показал высокую чувствительность (90,6 % для первого стимула, 90,5 % для второго, 99 % для третьего) и специфичность (96,5 % для первого стимула, 93,3 % для второго и 84,4 % для третьего) всех трех стимулов, используемых для качественной оценки (наличия) стереозрения. Результаты второго этапа продемонстрировали возможности определения пороговых значений выраженности ХС для количественной оценки стереозрения. Установлена зависимость выраженности ХС от силы призм в контроле и у детей с аметропией. Показана эффективность применения разработанного способа в исследовании у детей с косоглазием. **Заключение.** Исследование ХС с помощью ChromaDepth glasses является простым и эффективным способом качественной оценки стереозрения. Разработанный способ количественной оценки стереозрения на основе ХС с использованием стимулов с разными спектральными характеристиками и призм позволяет эффективно оценивать состояние стереозрения без дополнительного разделения полей зрения даже при наличии угла косоглазия и прогнозировать возможность возникновения и выраженность нежелательных хроматических иллюзий у пациентов при назначении им призматической коррекции.

**Ключевые слова:** хромостереопсис, стереозрение, косоглазие, призматическая коррекция

**Для цитирования:** Рычкова С.И., Лихванцева В.Г., Сандимиров Р.И. Оценка стереозрения на основе хромостереопсиса у пациентов с косоглазием. *Офтальмология.* 2020;17(3S):625–633. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-625-633>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Evaluation of Stereo Vision Based on Chromostereopsis in Patients with Strabismus

S.I. Rychkova<sup>1</sup>, V.G. Likhvantseva<sup>2,3</sup>, R.I. Sandimirov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kharkevich Institute for Information Transmission Problems  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education  
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):625–633**

The study is devoted to one of actual problems of modern strabismological — the development of effective methods for evaluation of stereo vision. **The purpose:** to develop an effective method for evaluating stereopsis based on chromostereopsis (CS) in patients with strabismus. **Patients and methods.** We observed 135 children aged from 8 to 17 years, who were divided into three groups, equivalent age: 1) 45 children with ametropia; 2) 31 children with not paralytic strabismus; 3) 59 children — the control group without ophthalmopathy. At the first stage, we investigated the possibility of using "ChromaDepth glasses" for qualitative assessment of stereo vision in three groups of children. We used three types of stimuli: a modified Kanisza shape; test images that create an illusory square shape; a color version of the Poggendorff shape. At the second stage, we investigated the possibility of using images with different spectral characteristics and prisms for qualitative and quantitative evaluation of stereovision based on CS in the same three groups of children. **Results.** The analysis of the results obtained at the first stage showed high sensitivity (90.6 % for the 1st stimulus, 90.5 % for the 2nd and 99 % for the 3rd) and specificity (96.5 % for the 1st stimulus, 93.3 % for the 2nd and 84.4 % for the 3rd) for all three stimuli used for qualitative evaluation of stereo vision. At the second stage, we obtained results demonstrating an increase in the severity of CS with an increase in the strength of prisms in control children and children with ametropia, as well as results indicating the effectiveness of the developed method for evaluating stereovision in children with a strabismus angle. **Conclusion.** The method of studying CS with the help of "ChromaDepth glasses" is a simple and effective method of qualitative assessment of stereovision. The developed method of qualitative and quantitative assessment of stereovision based on CS using stimuli with different spectral characteristics and prisms allows us to assess effectively the state of stereovision. It doesn't required additional separation of the visual fields even if there is a strabismus angle (using its prismatic compensation) and predict the possibility of occurrence and severity of undesirable chromatic illusions in patients when prescribing prismatic correction.

**Keywords:** chromostereopsis, stereo vision, strabismus, prismatic correction

**For citation:** Rychkova S.I., Likhvantseva V.G., Sandimirov R.I. Evaluation of Stereo Vision Based on Chromostereopsis in Patients with Strabismus. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):625–633. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-625-633>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Хромостереопсис (ХС) — зрительный феномен, заключающийся в восприятии смещения по глубине объектов разного цвета, объективно находящихся на одном расстоянии от наблюдателя.

Основными причинами естественного ХС (возникающего без использования сферической или призматической оптики) являются поперечная хроматическая абберация, создаваемая оптическими структурами глаза, и смещение фовеа по отношению к заднему полюсу глаза. Для большинства (примерно 80 %) людей характерен положительный ХС, при котором красные объекты на темном фоне кажутся ближе, чем синие или зеленые. Вместе с тем примерно у 20 % людей ХС имеет «обратный» знак или отсутствует. Данное явление объясняется тем, что ХС является многокомпонентным эффектом, зависящим от индивидуальных особенностей анатомической структуры глаза; уровня освещенности; ширины, формы и асимметрии зрачков [1].

Причиной очкового ХС (возникающего при использовании призм или сферической оптики с призматическим компонентом) является разная степень преломления коротковолновых и длинноволновых световых лучей. При этом смещение на сетчатке проекций изображений красных и синих объектов эквивалентно бинокулярной диспаратности (относительному горизонтальному смещению деталей изображений, проецируемых на сетчатку правого и левого глаза), создающей стереозффект. Обусловленный призматическим эффектом ХС зависит от силы призм, межзрачкового расстояния и различия показателей преломления для излучений с разной длиной волны [2].

Индивидуальные особенности и неоднозначность пространственных ощущений при естественном ХС затрудняют его практическое использование. Между тем, искусственный ХС, создаваемый призмами, существенно превосходит естественные эффекты и обеспечивает более однозначные пространственные ощущения. Этот принцип используется в очках ChromaDepth glasses,

**С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров**

широко применяющихся для визуализации учебной и научной информации, а также в развивающих играх [3]. В офтальмологической практике эта технология до настоящего времени не применялась, вероятно, в связи с недостаточной изученностью возможностей в оценке способности к стереовосприятию.

В нашей предыдущей работе были показаны результаты исследования очкового хромостереопсиса у пациентов с аметропией и без офтальмопатологии [2]. Исследование проводили в полностью затемненном помещении с использованием красного и синего точечных источников света и призм различной силы, устанавливаемых поочередно основанием к носу и основанием к виску. Результаты исследования демонстрировали зависимость проявления ХС от ориентации и силы призм. Основным недостатком этого способа являлась необходимость использования полностью затемненного помещения, что создавало технические трудности при проведении измерений.

**Цель** настоящего исследования — разработать эффективный способ оценки стереозрения на основе хромостереопсиса у пациентов с косоглазием.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 135 детей, которые по результатам стандартного офтальмологического обследования были разделены на три группы: 1) 45 детей в возрасте от 8 до 17 (в среднем  $13,1 \pm 0,4$ ) лет с аметропией (31 ребенок с миопической рефракцией и 15 — с гиперметропической); 2) 31 ребенок с содружественным косоглазием в возрасте от 8 до 17 (в среднем  $12,9 \pm 0,4$ ) лет (из них 22 со сходящимся на фоне гиперметропической рефракции и 9 — с расходящимся на фоне миопической рефракции); 59 детей контрольной группы без офтальмопатологии в возрасте также от 8 до 17 (в среднем  $13,1 \pm 0,3$ ) лет. Среди пациентов с косоглазием амблиопия слабой степени выявлена у 20 детей, средней степени — у четырех детей, у остальных семи детей с косоглазием амблиопия отсутствовала.

Классическими методами, используемыми для оценки бинокулярных функций, являлись четырехточечный цветотест, синоптофор, Fly-test и Lang-test.

Все дети с аметропией и дети контрольной группы имели бинокулярный характер зрения по цветотесту, нормальную корреспонденцию сетчаток (НКС) при исследовании на синоптофоре и наличие стереозрения по Fly-test и Lang-test.

Среди пациентов с косоглазием у пяти детей (с ортотропией, достигнутой в результате хирургического лечения) выявили бинокулярный характер зрения, у шести детей — одновременный, в остальных 20 случаях — монокулярный (у 14 альтернирующий и у шести — монолатеральный).

При исследовании корреспонденции сетчаток под объективным углом косоглазия на синоптофоре у 12 пациентов выявили функциональную скотому

подавления (ФСП) и у 19 пациентов — НКС. У 5 пациентов НКС была устойчивой и у 14 — неустойчивой, чередующейся с диплопией или ФСП.

По Fly-test стереозрение выявлено у трех детей, по Lang-test у всех детей с косоглазием стереозрение отсутствовало.

На первом этапе работы исследовали возможности использования изображений, вызывающих ХС при наблюдении через ChromaDepth glasses, для качественной оценки стереовосприятия в трех группах детей.

Были применены три варианта тестовых изображений: 1) модифицированная фигура Kanisza; 2) тестовые изображения, создающие иллюзорную фигуру квадрата с феноменом распространения неоновых цветов (neon colour spreading (NCS)); 3) цветной вариант фигуры Поггендорфа.

Феномен NCS — видимое распространение цвета или свечения на соседствующие зоны. В классическом виде неоновый цвет, наблюдаемый в пределах иллюзорного изображения, создается при использовании цвета его контуров, отличного от цвета фона и индукторов. Это заставляет иллюзорное изображение выглядеть цветным, прозрачным и иногда мерцающим [4–6].

Модификация фигуры Kanisza и варианты изображений, вызывающих феномен распространения неоновых цветов, были созданы J. Ninio. Классический вариант фигуры Kanisza предполагает наличие на темном фоне двух пересекающихся прямоугольников — одного серого и другого белого с пятью круглыми «отверстиями». При рассмотрении этой фигуры у наблюдателя возникает ощущение смены зрительных впечатлений — серый прямоугольник воспринимается попеременно: или впереди «дырявой» белой пластины (в этом случае серый прямоугольник кажется полупрозрачным), или позади нее [7, 8]. Модификация J. Ninio состояла в изменении

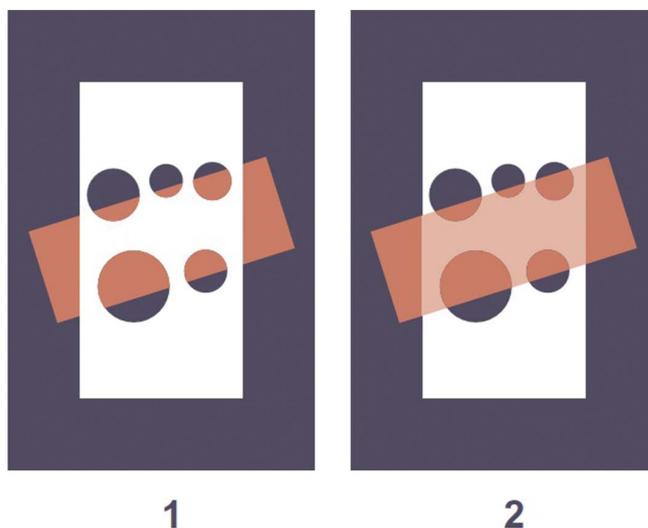
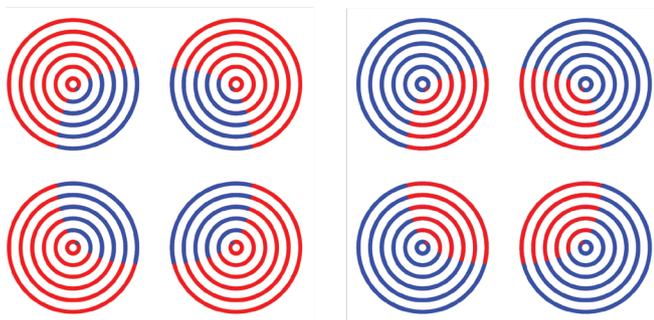


Рис. 1. Модифицированная фигура Kanisza

Fig. 1. Modified Kanisza shape

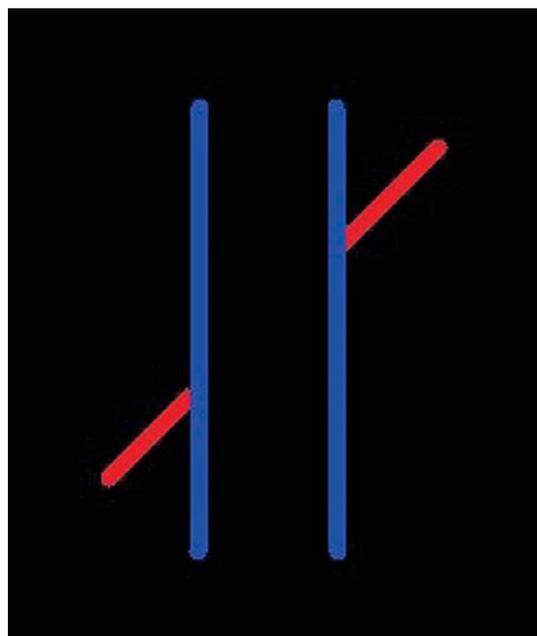
цвета серого прямоугольника на красный в классической фигуре Kanisza и создании дополнительного изображения с красным прямоугольником, расположенным впереди белого (рис. 1).

Тестовая фигура, создающая иллюзорную фигуру квадрата с феноменом NCS, созданная J. Ninio, включает два изображения на белом фоне, одно из которых содержит четыре синих кольцевых элемента (индуктора) с одним сегментом красного цвета, другое изображение содержит четыре красных кольцевых элемента (индуктора) с одним сегментом синего цвета [9]. Контрастные сегменты кольцевых элементов ориентированы таким образом, что представляют собой компоненты иллюзорного квадрата с когнитивными контурами на границе красного и синего цвета, субъективное окрашивание всех частей которого обеспечивается за счет феномена NCS (рис. 2).



**Рис. 2.** Тестовые изображения, создающие иллюзорную фигуру квадрата с феноменом NCS

**Fig. 2.** Test images that create an illusory square shape with the NCS phenomenon



**Рис. 3.** Цветной вариант фигуры Поггендорффа

**Fig. 3.** Color version of the Poggendorff figure

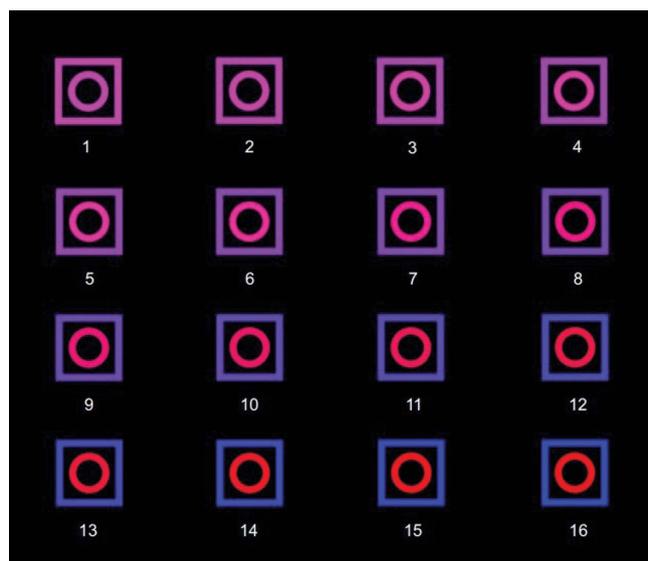
Для модификации классической фигуры Поггендорффа мы использовали цвета, вызывающие ХС, — вертикальные параллельные линии синего цвета, диагональные отрезки — красного, фон изображения — черный (рис. 3).

Все используемые тестовые изображения предъявляли на экране монитора на расстоянии 70 см от глаз. Пациент рассматривал изображения через очки ChromaDepth glasses и сообщал о своих зрительных впечатлениях. У пациентов с аметропией дополнительно применяли оптимальную оптическую коррекцию.

На втором этапе работы исследовали возможности применения изображений, вызывающих ХС, и возможности призм для качественной и количественной оценки стереовосприятия в трех группах детей.

Разработанный способ предусматривает исследование ХС в освещенном помещении (не менее 500 лк). На экране монитора с расстояния 70 см от глаз предъявляли 16 тестовых изображений, каждое из которых состоит из квадрата и расположенного внутри него круга. Цветовые характеристики квадрата и круга для каждого тестового изображения рассчитаны по системе RGB таким образом, что в первом тестовом изображении (№ 1) цвет обеих фигур идентичен (квадрат и круг лилового цвета с характеристиками R 127,5, G 0, B 127,5), в каждом следующем изображении соотношение красного и синего компонентов для каждой фигуры меняли на 8,5. В последнем изображении (№ 16) цвета квадрата и круга максимально различны (R 0, G 0, B 255 — для синего квадрата, R 255, G 0, B 0 — для красного круга) (рис. 4).

В процессе измерений использовали призмы, ориентируя их либо основанием к носу, либо основанием к виску.



**Рис. 4.** Тестовые изображения для качественной и количественной оценки стереозрения на основе ХС в условиях призматической коррекции

**Fig. 4.** Test images for qualitative and quantitative evaluation of stereo vision based on CS in prismatic correction conditions

Для пациентов с ортотропией и бинокулярным характером зрения проводили измерение сначала без призм, а затем серию измерений с призмами, меняя в случайном порядке их силу и ориентацию. Силу призм при ориентации основанием к виску меняли в диапазоне от 1,0 до 10,0 prD (в пределах величины положительных фузионных резервов). Силу призм при ориентации основанием к носу меняли в диапазоне от 1,0 до 6,0 prD (в пределах величины отрицательных фузионных резервов).

При ориентации призм основанием к виску более сильное преломление синих лучей по сравнению с красными приводит к смещению в височном направлении проекций на сетчатке синего объекта относительно проекций красного, в результате этого синий объект воспринимается расположенным в пространстве ближе красного (отрицательный ХС) (рис. 5).

Если призмы устанавливают основанием к носу — проекции синего объекта на сетчатке смещаются в носовом направлении относительно проекций красного объекта. Следовательно, красный объект воспринимается в пространстве ближе синего (положительный ХС).

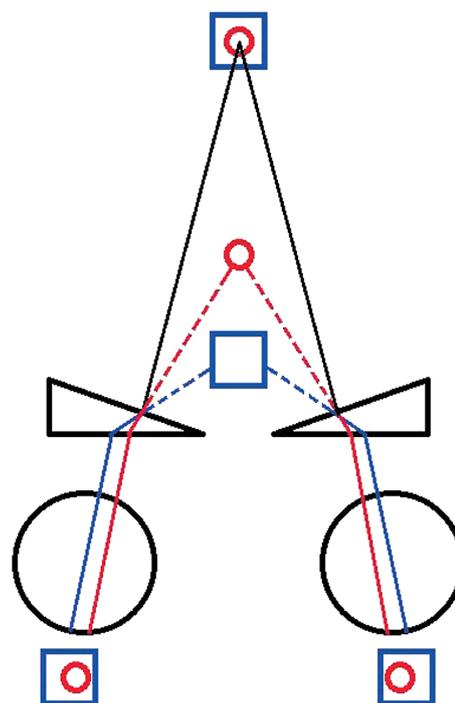
Для пациентов с девиацией подбирали призмы, полностью компенсирующие угол косоглазия, и проводили исследование ХС только в таких условиях (не меняя силу и ориентацию призм). Правильность подбора призмной коррекции контролировали при помощи одностороннего cover-test. Для этого призму силой приблизительно соответствующей величине девиации, помещали перед исследуемым глазом в тот момент, когда заслонкой прикрывали другой глаз. Если сила призм являлась достаточной для компенсации девиации, установочное движение исследуемого глаза отсутствовало. Если установочное движение еще наблюдалось, исследование повторяли с более сильной призмой, добиваясь полного исчезновения установочных движений.

Задачей пациента было определить пространственное положение каждого тестового изображения, предъявляемого на экране монитора, по отношению друг к другу — находится ли круг по глубине ближе квадрата, дальше квадрата или обе фигуры кажутся расположенными в одной плоскости.

При наличии у пациента аметропии, наряду с призмами, исследование проводили в условиях оптимальной оптической коррекции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

У 57 (96,6 %) детей контрольной группы со стимулами, создающими иллюзорную фигуру квадрата с феноменом NCS, отмечали стереовосприятие в виде полупрозрачных иллюзорных квадратов, «висящих в воздухе» впереди кольцевых элементов. При этом феномен NCS сохранялся в трехмерном изображении и даже становился более выраженным, чем при восприятии плоского изображения (без ChromaDepth glasses). Нужно отметить также, что у всех детей с ХС кольцевые элементы



**Рис. 5.** Схема, поясняющая кажущееся смещение синего квадрата относительно красного круга при наблюдении стимула через призмы, ориентированные основанием к вискам (отрицательный ХС)

**Fig. 5.** Schematic representation explaining the apparent displacement of the blue square relative to the red circle when observing the stimulus through prisms oriented by the base to the temples (negative CS)

воспринимались как целые, окрашенные во всех сегментах одинаково, а иллюзорные квадраты воспринимались как отдельные фигуры контрастирующего с кольцевыми элементами цвета. У двух детей этой группы изображения воспринимались только как плоские, с сохранением феномена NCS.

При исследовании с модифицированной фигурой Kanisza 58 (98,3 %) детей контрольной группы наблюдали трехмерное изображение в виде полупрозрачного красного прямоугольника, «висящего в воздухе» впереди «дырявого» белого прямоугольника. Заметим, у всех детей, воспринимавших объем, зрительные впечатления со стимулом № 1 были сходны со зрительными впечатлениями, вызываемыми стимулом № 2. Небольшое отличие состояло том, что полупрозрачный красный прямоугольник стимула № 1 казался более светлым (распространение красного цвета на все части прямоугольника обеспечивается за счет феномена NCS) по сравнению с красным прямоугольником стимула № 2. При этом нужно отметить, что у 10 детей со стимулом № 1 наблюдалось чередование восприятия красного прямоугольника перед белым и восприятие красного прямоугольника позади белого. Наши наблюдения согласуются с результатами исследования M. Liinasuo и соавт., использовавшими в своей работе в качестве тестовых изображений фигуры, подобные треугольникам Kanisza,

но создаваемые стереопарами черных дисков с красными секторами, формирующими вершины иллюзорного треугольника, воспринимаемого наблюдателем выпуклым или вогнутым на белом фоне. В качестве объяснения некоторых различий зрительных эффектов у разных испытуемых и в разных условиях наблюдения авторы приводят гипотезу о параллельной и серийной обработке зрительной сигнализации об иллюзорных контурах, иллюзорных поверхностях и NCS в разных зонах мозга [5]. Кроме того, можно предполагать, что смена восприятий положения красного прямоугольника обусловлена влиянием монокулярных признаков, противодействующих работе бинокулярного механизма. Смена восприятия характеристик фигуры соответствует также общим принципам восприятия неоднозначных фигур [10]. Таким образом, использованные нами варианты тестовых изображений с феноменом NCS могут демонстрировать участие нескольких систем (как зрительных, так и когнитивных) в восприятии ХС [11].

С фигурой, вызывающей в обычных условиях наблюдения иллюзию Поггендорфа (ложное впечатление, что правый диагональный отрезок смещен вверх относительно условной линии, которая могла бы его соединить с левым), при наблюдении через ChromaDepth glasses у 58 (98,3 %) детей контрольной группы отмечалось фронтальнопараллельное разделение деталей (красные диагональные отрезки казались расположенными ближе в сагиттальной плоскости, чем синие вертикальные линии, что сопровождалось уменьшением выраженности иллюзии или полным ее исчезновением).

Среди детей с аметропией у 35 (77,8 %) пациентов с изображениями, создающими иллюзорные фигуры квадратов с феноменом NCS, отмечали стереовосприятие в виде полупрозрачных иллюзорных квадратов, «висящих в воздухе» впереди кольцевых элементов. При этом ФРНЦ в трехмерном изображении у этих пациентов был более выраженным, чем при восприятии плоского изображения (без ChromaDepth glasses). Десять детей этой группы воспринимали данные изображения только как плоские с NCS.

С модифицированной фигурой Kanisza также у 35 (77,8 %) детей этой группы наблюдали трехмерное изображение в виде полупрозрачного красного прямоугольника, «висящего в воздухе» впереди белого со стимулом № 1 и 2. Зрительные впечатления у детей с аметропией, воспринимавших объем, соответствовали зрительным впечатлениям детей контрольной группы.

У 40 (88,9 %) детей с аметропией при исследовании с фигурой, вызывающей в обычных условиях наблюдения иллюзию Поггендорфа, при наблюдении через ChromaDepth glasses наблюдалось фронтальнопараллельное разделение деталей, уменьшение выраженности иллюзии или полное ее исчезновение.

В группе детей с содружественным косоглазием способность к стереовосприятию наблюдали только у пяти пациентов (имеющих ортотропию) с изображениями,

создающими иллюзорные контуры квадратов, и модифицированной фигурой Kanisza. С модифицированной фигурой Поггендорфа стереовосприятие наблюдалось у восьми пациентов. Проявления стереовосприятия с данными тестами у пациентов с косоглазием были аналогичны его проявлениям у детей с аметропией и детей контрольной группы.

Для оценки эффективности разработанных тестов рассчитывали их чувствительность и специфичность по Байесу.

Чувствительность определяли по формуле:

$$Ч = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где Ч — чувствительность, ИП — истинно положительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат.

Специфичность вычисляли по формуле:

$$С = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100 \%,$$

где С — специфичность, ИО — истинно отрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат.

Истинно положительным считали результат, при котором наличие стереозрения, выявленное при помощи разработанного нами теста, было подтверждено классическим Fly-test. Ложноположительным считали результат, при котором наличие стереозрения с разработанным тестом не было подтверждено Fly-test. Ложноотрицательным — результат, при котором стереозрение отсутствовало с разработанным тестом, но выявлялось при помощи Fly-test. Истинно отрицательным — результат, при котором стереозрение отсутствовало как с разработанным тестом, так и с Fly-test.

Наряду со специфичностью и чувствительностью определяли прогностическую значимость положительного результата (ПЗР+), представляющую собой долю истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста, и показывающую, насколько велика вероятность выявления нарушения бинокулярного зрения при помощи разработанного теста. Рассчитывали также прогностическую значимость отрицательного результата (ПЗР-) — долю истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений (табл.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании ХС без призм (естественный ХС) — в группе контроля у 45 (76,3 %) детей наблюдался положительный ХС со стимулами № 16–14, у 10 (16,9 %) детей — отрицательный ХС с теми же стимулами и у 4 (6,8 %) детей ХС отсутствовал.

В группе с аметропией у 32 (71,1 %) детей наблюдался положительный ХС со стимулами № 16–14, у 7 (15,5 %) детей — отрицательный ХС со стимулами № 16 и 15 и у остальных 6 (13,4 %) детей ХС отсутствовал.

В группе с косоглазием положительный ХС наблюдался только у трех детей (с ортотропией, достигнутой в результате хирургического лечения) со стимулами № 16 и 15. Во всех остальных случаях в этой группе детей естественный ХС отсутствовал.

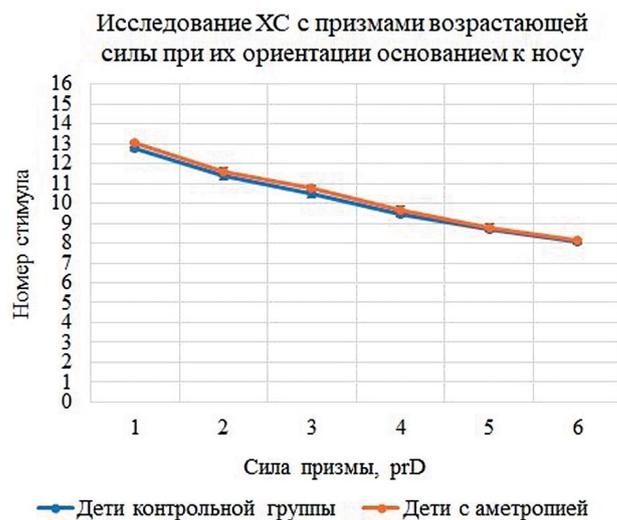
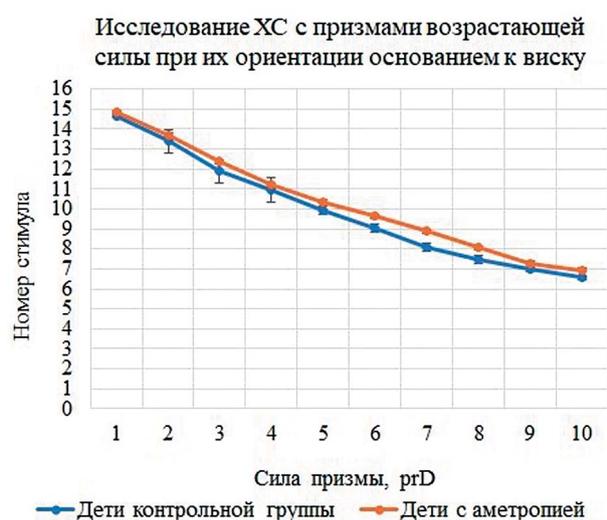
**Таблица.** Чувствительность и специфичность разработанных тестов**Table.** Sensitivity and specificity of developed tests

Результат / Result	Тестовые изображения / Visual stimuli		
	Модифицированная фигура Kanisza / Modified Kanisza shape	Зрительные стимулы, создающие иллюзорную фигуру квадрата / Visual stimuli that create an illusory square shape	Модифицированная фигура Поггендорфа / Modified Poggendorff shape
Положительный / Positive	96 (71,1 %)	95 (70,4 %)	101 (74,81 %)
Отрицательный / Negative	28 (20,7 %)	28 (20,7 %)	28 (20,75 %)
Ложноположительный / False positive	1 (1,5 %)	2 (1,5 %)	5 (3,7 %)
Ложноотрицательный / False negative	10 (7,4 %)	10 (7,4 %)	1 (0,74 %)
Чувствительность / Sensitivity	90,6 %	90,5 %	99 %
Специфичность / Specificity	96,5 %	93,3 %	84,8 %
ПЗР+ / Predictive significance of a positive result	90,6 %	90,5 %	99 %
ПЗР- / Predictive significance of a negative result	96,5 %	93,3 %	84,8 %

При исследовании ХС с призмами были выявлены общие закономерности в контрольной группе и в группе детей с аметропией: 1) при ориентации призм основанием к виску у всех пациентов наблюдался отрицательный ХС (в сагиттальной плоскости синие квадраты казались ближе расположенными, чем красные круги), а при ориентации призм основанием к носу — положительный ХС (в сагиттальной плоскости синие квадраты казались дальше расположенными, чем красные круги); 2) при увеличении силы призм выраженность ХС усиливалась, это проявлялось в том, что кажущаяся разница в расположении синего квадрата и красного круга в сагиттальной плоскости увеличивалась, и в том, что ХС возникал со стимулами, у которых спектральные характеристики квадрата и круга меньше отличались. Например, если с призмой силой 1,0 prD ХС наблюдался у пациента со стимулами № 16–14, то с призмой 2,0 prD ХС появлялся еще и со стимулами № 13–11. При этом ощущение глубины со стимулами № 16–14 усиливалось.

Для количественной оценки выраженности ХС отмечали стимул с минимально различающимися спектральными характеристиками, при которых еще наблюдался ХС (пороговое значение выраженности ХС). Результаты количественной оценки ХС с призмами разной силы представлены на графиках (рис. 6).

Представленные данные демонстрируют сходные результаты у детей контрольной группы и детей с аметропией как с линзами, ориентированными основанием к виску, так и с линзами, ориентированными основанием к носу. Между тем, нужно отметить достоверно более высокие пороговые значения ХС при исследовании с призмами силой 6,0–8,0 prD ( $p < 0,01$ ) при их ориентации основанием к виску у детей с аметропией по сравнению с показателями детей группы контроля. Это свидетельствует о том, что для возникновения ХС у детей с аметропией могут требоваться более сильные относительные горизонтальные смещения проекций фигур на сетчатке.



**Рис. 6.** Пороговые значения выраженности ХС ( $M \pm m$ ) в зависимости от силы призм: а) при их ориентации основанием к виску, б) при их ориентации основанием к носу

**Fig. 6.** Threshold values of the severity of CS ( $M \pm m$ ) depending on the strength of the prisms: а) when they are oriented with the base to the temple, б) when they are oriented with the base to the nose

В группе пациентов с содружественным косоглазием у пяти детей с ортотропией, достигнутой хирургическим путем, бинокулярным характером зрения и НКС на синоптофоре исследование проводили, используя призмы 1,0–3,0 prD основанием к виску и призмы силой 1,0–2,0 prD основанием к носу. Меньший диапазон силы призм был обусловлен ослабленными фузионными резервами у этих пациентов. В условиях ориентации призм основанием к виску у всех пяти пациентов ХС возникал со стимулами № 16–15 при силе призм 1,0 prD и со стимулами № 16–14 при силе призм 2,0–3,0 prD. В условиях ориентации призм основанием к носу у всех пяти пациентов ХС также возникал со стимулами № 16–15 при силе призм 1,0 prD и со стимулами № 16–14 при силе призм 2,0 prD.

Среди 26 детей с наличием девиации у шести из них угол косоглазия составлял 7–15° (14,0–30,0 prD) и у 20 детей 3–6° (6,0–12,0 prD). У этих детей исследование ХС проводили в условиях полной призмной компенсации девиации. При этом у 14 детей (с НКС при исследовании на синоптофоре) ХС возникал со стимулами № 16–14. Среди остальных 12 пациентов (с ФСП) пять детей воспринимали стимулы плоскими и у семи детей наблюдалась картина неустойчивого ХС в виде чередования положительного и отрицательного ХС или чередования наличия и отсутствия ХС в одних и тех же стимулах; отсутствие ХС в фиксируемом стимуле при его наличии в рядом расположенных нефиксируемых стимулах; отсутствия закономерности в восприятии ХС с разными стимулами (например, ХС наблюдался со стимулами № 16, 13 и 11, но отсутствовал со стимулами № 15, 14 и 12). Вероятно, это объясняется проявлениями пространственно-временных свойств функционального торможения и существованием периферической фузии у пациентов с содружественным косоглазием [12, 13].

Разработанный метод оценки стереозрения на основе ХС, создаваемого призмами, представляется перспективным для использования в офтальмологической практике, так как позволяет осуществлять качественную и количественную оценку способности к стереовосприятию при наличии у пациентов угла косоглазия без дополнительного деления полей зрения механическим, растровым или анаглифным способом.

Так, например, прибором, позволяющим исследовать стереозрение у пациентов с наличием угла косоглазия, является синоптофор, в наборе тестовых изображений которого имеются не только простые тестовые фигуры для совмещения и слияния, но и стереостимулы. Благодаря возможности устанавливать тубусы с тестовыми изображениями под объективным углом косоглазия независимо от его величины прибор позволяет исследовать стереозрение в условиях механического

разделения полей зрения. Между тем данные условия наблюдения являются далекими от естественных. В отличие от синоптофора, призмная компенсация угла косоглазия обеспечивает проецирование изображений на центральные зоны сетчатки глаз в условиях наблюдения, наиболее приближенных к естественным [14].

В современной офтальмологии призматическая коррекция применяется также для измерения и компенсации угла косоглазия, для компенсации ослабленной или недостаточной для зрительной работы на близком расстоянии (особенно у пациентов со слабовидением) конвергенции, а также для проведения зрительных упражнений, направленных на развитие фузионной способности [14–16]. Возникающие при этом хроматические аберрации могут вызывать у пациентов нежелательные зрительные впечатления и даже создавать опасные ситуации. Например, значительные ошибки в оценке расстояния до светящихся в темноте дорожных знаков и сигнальных огней, обусловленные ХС у пациентов, пользующихся очками с призматическими компонентами, могут быть причиной дорожно-транспортных происшествий. У детей с косоглазием, в лечении которых длительно используется призматическая коррекция, выраженный ХС может замедлять развитие нормальных механизмов стереозрения из-за систематических ошибок в локализации объектов. В связи с этим представляется необходимым проводить оценку наличия и степени выраженности ХС при подборе призматической коррекции у офтальмологических пациентов.

Таким образом, способ исследования ХС при помощи ChromaDepth glasses и предлагаемых вариантов цветных тестовых изображений, является простым в использовании методом качественной оценки стереозрения, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью.

Разработанный способ количественной оценки стереозрения на основе ХС с использованием стимулов с разными спектральными характеристиками и призмами является эффективным и простым методом оценки состояния стереозрения без дополнительного деления полей зрения, который можно использовать даже при наличии угла косоглазия (в условиях его призмной компенсации). Кроме того, метод позволяет прогнозировать возможность возникновения и выраженность нежелательных хроматических иллюзий у пациентов при назначении им призматической коррекции.

#### **УЧАСТИЕ АВТОРОВ:**

Рычкова С.И. — сбор и статистическая обработка материала, подготовка иллюстраций;  
Рычкова С.И. и Лихванцева В.Г. — концепция исследования, анализ полученных результатов, написание текста;  
Сандимиров Р.И. — поиск и перевод иностранной литературы, участие в сборе материала и подготовке иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рожкова Г.И., Грачева М.А. Естественный хромостереопсис: причины и индивидуальные вариации бинокулярных пространственных цветовых эффектов. Обзор. *Сенсорные системы*. 2014;1:3–14. [Rozhkova G.I., Gracheva M.A. Natural chromostereopsis: The causes and individual variability of the binocular spatial color effects. Review. *Sensory systems = Sensornye systemy*. 2014;1:3–14 (In Russ.).]
2. Рычкова С.И., Большаков А.С., Грачева М.А. Очковый хромостереопсис у людей с различными показателями естественного хромостереопсиса. *Сенсорные системы*. 2014;1:72–80. [Rychkova S.I., Bolshakov A.S., Gracheva M.A. Chromostereopsis due to eye glasses in patients with different characteristics of natural chromostereopsis. *Sensory systems = Sensornye systemy*. 2014;1:72–80 (In Russ.).]
3. Bailey M. Using ChromaDepth to obtain inexpensive single-image stereovision for scientific visualization. *Journal of Graphics Tools*. 1998;3(3):1–9. DOI: 10.1080/10867651.1998.10487491
4. Day R.H. Neon color spreading, partially delineated borders, and the formation of illusory contour. *Perception & Psychophysics*. 1983;34(5):488–490. DOI: 10.3758 / bf03203067
5. Liinasuo M., Kojo I., Häkkinen J., et al. Neon colour spreading in three-dimensional illusory objects in humans. *Neuroscience Letters*. 2000;281(2–3):119–122. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)00818-1
6. Hasegawa K., Takahashi S. Jump Across the Gap! A New Type of Colour Spreading Illusion. *i-Perception*. 2018;9(6):1–10. DOI: 10.1177/2041669518819511
7. Kanisza G. Subjective contours. *Scientific American*. 1976;234(4):48–52. DOI: 10.1038/scientificamerican0476-48
8. Ninio J. *La science des illusions*. Paris. Ed. Odile Jacob. 1998. 202 p.
9. Ninio J. *L'empreinte des sens*. Paris. Ed. Odile Jacob. 2011. 281 p.
10. Toppino T.C., Long G.M. Time for a change: What dominance durations reveal about adaptation effects in the perception of a bi-stable reversible figure. *Attention, Perception, & Psychophysics*. 2015;77:867–882. DOI: 10.3758/s13414-014-0809-x
11. Kavšek M., Braun S. Infants perceive Three-Dimensional subjective contours. *Perception*. 2018;47(12):1153–1165. DOI: 10.1177/0301006618811051
12. Рычкова С.И., Diraison М.-С., Лихванцева В.Г. Результаты использования альтернирующего предъявления различных стереостимулов для исследования способности к стереовосприятию у детей с послеоперационной микродевиацией. *Офтальмохирургия*. 2019;3:29–35. [Rychkova S.I., Diraison M.-C., Likhvantseva V.G. The results of use of alternating presentation of different stereoisomages to study the ability to stereovision in children with postoperative residual microdeviation. *Ophthalmosurgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2019;3:29–35 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2019-3-29-35
13. Рычкова С.И., Грачева М.А., Сенько И.В. Комплексная оценка функциональных скотом у пациентов с косоглазием. *Сенсорные системы*. 2016;4:312–318. [Rychkova S.I., Gracheva M.A., Senko I.V. Comprehensive assessment of the functional suppression scotoma in patients with strabismus. *Sensory systems = Sensornye systemy*. 2016;4:312–318 (In Russ.).]
14. Кашченко Т.П., Чернышева С.Г., Розенблюм Ю.З. Применение призматических линз в офтальмологии. *Вестник оптометрии*. 2005;31:22–25. [Kastchenko T.P., Chernysheva S.G., Rozenblum U.Z. Application of prismatic lenses in ophthalmology. *Bulletin of optometry = Vestnik optometrii*. 2005;31:22–25 (In Russ.).]
15. Плисов И.Л., Белоусова К.А., Бикбулатова Д.Р. Алгоритм ортоптического лечения паралитического косоглазия в условиях жесткой гаплоскопии и призматической коррекции. *Офтальмохирургия*. 2012;1:22–25. [Plisov I.L., Puzyrevskiy K.G., Antsiferova N.G. Orthoptic treatment algorithm for paralytic strabismus in condition of total haploscopy and prismatic correction. *Ophthalmosurgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2012;1:22–25 (In Russ.).]
16. Курочкин В.Н., Терехова Т.В., Глумскова Ю.Д. Применение призм Френеля в комплексном лечении содружественного косоглазия. *Офтальмология*. 2018;15(2):98–105. [Kurochkin V.N., Terekhova T.V., Glumskova Y.D. Application of fresnel prism in the complex treatment of friendly strabismus. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2018;15(2):98–105 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-98-105

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук  
 Рычкова Светлана Игоревна  
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»  
 Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-6764-8950>

ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России  
 ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ ФМБА России  
 Лихванцева Вера Геннадьевна  
 доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии  
 ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация  
 Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

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

## ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems  
 Rychkova Svetlana I.  
 PhD, ophthalmologist, leading researcher of the laboratory of physiology of vision  
 Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-6764-8950>

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan  
 Academy of Postgraduate Education  
 The Federal biophysical center named after A.I. Burnazyan  
 Likhvantseva Vera G.  
 MD, Professor  
 Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
 Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University  
 Sandimirov Roman I.  
 student  
 Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

## Изучение *in vitro* противовирусной активности пиклоксидина 0,05 % (на примере аденовируса)

Г.М. Чернакова<sup>1</sup>Д.Ю. Майчук<sup>1</sup>Е.А. Ключева<sup>2</sup>М.В. Мезенцева<sup>3</sup>, Л.И. Руссу<sup>3</sup>, И.А. Суетина<sup>3</sup>, Е.И. Исаева<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии  
им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(3S):634–639**

**Введение.** Дефицит готовых противовирусных лекарственных форм в офтальмологии является стимулом для изучения эффективности препаратов других фармакологических групп с потенциальной активностью в отношении вирусов. Эффективная терапия аденовирусных поражений глаз, учитывая их распространенность, является одной из актуальных проблем практической офтальмовирусологии. **Материал и методы.** Цитотоксическое действие пиклоксидина 0,05 % (Витабакт®) изучали на культуре клеток *Vero*, после этого в нетоксичных концентрациях исследовали его противовирусную активность, оценивая изменение титра ДНК вируса в инфицированной аденовирусом культуре клеток методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Инстилляции препарата по лечебной схеме (после заражения культуры) привели к снижению количества вирусной ДНК в 2,7 раза. При введении в клетки препарата Витабакт® в разведении 1/128 (первое разведение препарата, не оказывающее цитотоксического эффекта на клетки *Vero*) по профилактической схеме уровень репликации аденовируса снижался в 1,7 раза. **Выводы.** Пиклоксидин 0,05 % оказал максимальный противовирусный эффект в режиме лечебной схемы, что открывает перспективу изучения противовирусного спектра пиклоксидина, а также дает основание включить Витабакт® в качестве компонента второго этапа эмпирической терапии вирусных конъюнктивитов (начиная с 10–12-го дня заболевания).

**Ключевые слова:** аденовирус, пиклоксидин, цитотоксичность, МТТ-метод, полимеразная цепная реакция, Витабакт

**Для цитирования:** Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Ключева Е.А., Мезенцева М.В., Руссу Л.И., Суетина И.А., Исаева Е.И. Изучение *in vitro* противовирусной активности пиклоксидина 0,05 % (на примере аденовируса). *Офтальмология*. 2020;17(3S):634–639. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-634-639>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# In Vitro Study of Picloxidine 0.05 % Antiviral Activity (on the Example of Adenovirus)

G.M. Chernakova<sup>1</sup>, D.Yu. Maychuk<sup>1</sup>, E.A. Hlescheva<sup>2</sup>, M.V. Mezentseva<sup>3</sup>, L.I. Russu<sup>3</sup>, I.A. Suetina<sup>3</sup>, E.I. Isaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>3</sup> N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology  
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):634–639**

**Introduction.** Lack of antiviral drug forms in ophthalmology stimulates to study the efficacy of drugs of other pharmacological groups with potential antiviral activity. Adenoviral eye infections are widespread and highly contagious. **Material and methods.** The antiviral effect of the drug was estimated by changing the DNA titer of the virus in adenovirus-infected cells, controlling the specificity of the viral affection by setting PCR in real time. The cytotoxic effect of Vitabact® was studied on Vero cell culture. **Results.** Installations of the preparation according to the treatment scheme (after infection of the culture) resulted in 2.7-fold decrease in the viral DNA amount. When Vitabact® was injected into cells in dilution of 1/128 (the first dilution of the drug that does not refuse the cytotoxic effect on Vero cells) according to the prophylactic scheme the level of adenovirus replication decreased by 1.7 times. **Conclusions.** The preparation of picloxidine had the maximum antiviral effect in the treatment scheme mode. This circumstance opens the perspective of specifying the spectrum and mechanisms of antiviral effect of picloxidine and makes it possible to use Vitabact as a component of the second stage (starting from 10–12 day of the disease) of empirical therapy of viral conjunctivitis.

**Keywords:** adenovirus, cyclovidine, cytotoxicity, MTT method, polymerase chain reaction, Vitabact

**For citation:** Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Hlescheva E.A., Mezentseva M.V., Russu L.I., Suetina I.A., Isaeva E.I. In Vitro Study of Picloxidine 0.05 % Antiviral Activity (on the Example of Adenovirus). *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):634–639. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-634-639>

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

**There is no conflict of interests**

Одной из насущных проблем практической офтальмовирусологии является острый дефицит эффективных и доступных официальных (готовых) форм лекарственных препаратов — глазных капель и мазей. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению при герпетических, аденовирусных и энтеровирусных инфекциях глаз только один препарат в форме комбинированных глазных капель, содержащий рекомбинантный интерферон α2b (10 000 МЕ). Вторая лекарственная форма, имеющаяся в распоряжении офтальмологов, — 3 % глазная мазь, содержащая аналог нуклеотидного основания — ацикловир. Ее применение имеет ограничения, связанные с токсико-аллергическими реакциями со стороны эпителия роговицы и конъюнктивы. Кроме того, специфическое прямое противогерпетическое действие ацикловира не распространяется на аденовирусы и энтеровирусы. Все вышесказанное является стимулом для изучения противовирусной активности препаратов другой фармакологической группы с потенциальным противовирусным действием, и в частности антисептика группы бигуанидов — пиклоксидина (N, N'-бис[[[4-Хлорфенил)амино]иминометил]-1,4-пиперазин дикарбоксимидамид] (в виде гидрохлорида). Известно, что пиклоксидин (Витабакт®, капли глазные 0,05 %, «Тea Фарма», Франция) проявляет антисептическую активность в отношении

некоторых вирусов<sup>1</sup>, а также подавляет как грамположительную, так и грамотрицательную флору [1, 2].

Поскольку одной из наиболее распространенных вирусных инфекций глаз, передающейся воздушно-капельным и контактным путем, является аденовирусная инфекция [3–6], исследование противовирусной активности при инстилляциях Витабакт® было решено провести на модели клеточной культуры клеток Vero, зараженных аденовирусом человека (Аденовирус-2).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали перевиваемую культуру клеток Vero (почка африканской зеленой мартишки) и Аденовирус человека (Аденовирус-2), полученные из музея клеточных культур и музея вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ.

Клетки культивировали в питательной среде (Игла МЕМ Биолот, Россия) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, South America) (ЭТС). Для обработки клеток использовали 0,02 % раствор версена (ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) и раствор химопсина из расчета 0,1 мг/мл (ООО «Самсон-мед», Россия).

<sup>1</sup> Из инструкции по применению препарата Витабакт® (капли глазные 0,05 %, «Тea Фарма», Франция).

### Определение токсичности препаратов с помощью МТТ-метода

Для изучения цитотоксического действия препарата на культуру клеток *Vero* применяли МТТ-тест. Клетки рассеивали на 96-луночную панель фирмы Costar (США) в концентрации 200 тыс. кл/мл в каждую лунку в объеме 100 мкл культуральной среды с 10 % ЭТС и инкубировали в термостате с  $\text{CO}_2$  при 37 °С. Через 24 часа после посадки клеток в лунки вносили по 100 мкл изучаемого препарата с двумя повторами на точку. После инкубации клеток с препаратом в течение 24–48 часов в  $\text{CO}_2$  термостате при 37 °С культуральную среду удаляли из лунок, добавляли по 100 мкл среды с 20 мкл МТТ (3[4,5-диметил-тиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия, Sigma) в исходной концентрации 5 мг/мл и инкубировали в течение 4 часов. Затем среду с МТТ удаляли и добавляли по 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) для растворения образовавшихся кристаллов формазана. Осадок клеток ресуспендировали в течение 5 мин пипетированием. Жизнеспособность клеток оценивали по интенсивности окраски раствора, измеряя оптическую плотность при длине волны 545 нм фотометра Immunochem 2100 (США).

### Определение антивирусной активности препаратов

О способности препарата оказывать противовирусный эффект судили по снижению титра вируса в инфицированных клетках.

Использовали две схемы применения препарата — профилактическую и терапевтическую (лечебную). При профилактической схеме препарат вносили в лунки с культурой клеток за 2 часа до инфицирования вирусом. После стандартной процедуры удаления препарата и промывки средой вносили вирусную суспензию в дозах с МИ 0,1 (множественность инфицирования — количество инфекционных вирусных частиц, адсорбированных на клетке). Контакт с вирусом проводили в течение 40 минут и при 37 °С в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе. После стандартной процедуры удаления вируса в лунки вносили поддерживающую для репродукции вируса среду.

При лечебной схеме после инфицирования вирусом в дозах с МИ 0,1 монослоя клеточной культуры и стандартной процедуры удаления вируса в лунки вносили поддерживающую для репродукции вируса среду. Через 2 часа после инфицирования и стандартной процедуры удаления вируса в культуральную среду вносили препарат в исследуемых концентрациях.

Система оценки противовирусного действия состояла в количественном выражении подавления репродукции вируса, определяемом на клеточной линии. В качестве критерия противовирусной эффективности препарата представлена разница в титрах вируса в контрольной (без препарата) и опытной группе, выраженная в логарифмах —  $\Delta \text{lgTЦД}_{50}/\text{мл}$  (ТЦД — тканевая цитопатическая доза,  $\text{TЦД}_{50}$  — тканевая цитопатическая доза, вызывающая гибель 50 % клеток монослоя).

В вирусологических исследованиях принято считать удовлетворительным противовирусным эффектом действие препарата при  $\Delta \text{lgTЦД}_{50} \geq 2,0$ .

Противовирусный эффект препаратов *in vitro* оценивали по показателям:

1. Снижение уровня накопления вируса под воздействием препарата  $\Delta \text{lgTCDI}_{50}$ .

Снижение уровня накопления вируса определяли по формуле:

$$A = A_k - A_o,$$

где  $A_k$  — уровень накопления вируса при культивировании без внесения в питательную среду изучаемого препарата ( $\text{lgTЦД}_{50}$ );

$A_o$  — уровень накопления вируса при культивировании с внесением в питательную среду изучаемого препарата ( $\text{lgTЦД}_{50}$ ).

2. Коэффициент ингибирования (КИ).

Индекс защиты, или коэффициент ингибирования (КИ), в процентах определяли по стандартной формуле:

$$\text{КИ} = [(A_k - A_o) / A_k] \times 100 \text{ \%}.$$

В соответствии с Рекомендациями Фармакологического комитета РФ снижение инфекционного титра вируса на 2,0 lg и КИ 50 % (концентрация препарата, при которой защищено 50 % клеток от действия вируса) означает, что препарат может быть использован для дальнейшей разработки и доклинического исследования на животных, а также для возможности его использования в комбинации с другими средствами.

### Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Специфичность вирусного поражения контролировали путем постановки ПЦР в реальном времени, используя тест-системы «АмплиСенс» с ДНК, выделенной из зараженных клеток.

Для выделения ДНК вирусов применяли коммерческую тест-систему «Проба-НК» в соответствии с инструкцией производителя.

Проведение амплификации с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени осуществляли с помощью тест-систем «Ампли Сенс-ОРВИ-FL» в соответствии с инструкцией производителя на амплификаторе планшетного типа.

ПЦР выполняли в режиме автоматической амплификации на приборах ДТ-lite в режиме реального времени. Результат ПЦР считали положительным, если продукт ПЦР соответствовал положительному контролю тест-системы. Расчет количества матричной ДНК приводили в геном-эквивалентах.

Клетки инфицировали вирусом в дозе МИ 0,1  $\text{TЦД}_{50}$ . Инфицированные культуры клеток наблюдали в течение 48 часов. Инкубирование проводили при 37 °С в атмосфере с 5 %  $\text{CO}_2$  и 98 % влажности. Инфекционный титр вируса  $\text{TCID}_{50}$  исследовали общепринятым методом десятикратных разведений (по цитопатическому действию).

Уровень репликации Аденовируса оценивали методом ПЦР в полуколичественной модификации

с использованием тест-системы «АмплиСенс ВПГ I, II-430» (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва). ДНК вируса выделяли, используя тест-систему «ДНК-Технология» по инструкции. Детекцию проводили с помощью флуоресцентного ПЦР-детектора Rotor-Gene 6000 путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала по двум каналам: 1) по каналу FAM регистрируется сигнал о накоплении продукта амплификации фрагмента ДНК; 2) по каналу HEX регистрируется сигнал о накоплении продукта амплификации ДНК контрольного образца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работ проводили определение токсичности препарата Витабакт® *in vitro* методом МТТ на клеточной культуре *Vero*. Результаты исследования представлены в таблице 1. В разведениях, начиная от 1/2 до 1/64, наблюдалось подавление жизнеспособности клеток, определяемое по снижению оптической плотности, по сравнению с контролем (ячейки таблицы окрашены розовым цветом). При разведении препарата до 1/128 и выше (ячейки таблицы окрашены зеленым цветом) цитотоксичности не наблюдали, в связи с этим данное разведение было использовано при определении противовирусной активности препарата.

### Определение антивирусной активности препарата Витабакт® в отношении аденовируса человека *in vitro*

Результаты исследования представлены в таблице 2. Значимых различий в инфекционном титре аденовируса до и после внесения препарата не было выявлено (величина титра изменилась менее чем на 2,0 lg), однако при лечебной схеме инстилляций препарата (после заражения культуры) получено снижение количества вирусной ДНК (в геном-эквиваленте). Показано, что при введении в клетки препарата Витабакт® в разведении 1/128 (первое разведение препарата, не оказывающее цитотоксического эффекта на клетки *Vero*) по профилактической схеме уровень репликации аденовируса снижался в 1,7 раза. Не столь выраженный противовирусный эффект в этом случае может свидетельствовать о том, что пиклоксидин не вступает в прямое биохимическое взаимодействие ни с клетками культуры (на уровне синтеза цитокинов), ни с самим аденовирусом (белками его капсида) или же это взаимодействие оказывает лишь незначительное влияние на размножение вируса. Чуть больший эффект снижения вирусной продукции

**Таблица 1.** Жизнеспособность клеток *Vero*, определяемая МТТ, через 24–48 часов воздействия препаратом Витабакт® *in vitro*

**Table 1.** *Vero* cell viability determined by MTT after 24–48 hours of exposure to Vitabact® *in vitro*

Разведения препарата / Divisions of the drug	Оптическая плотность (ОП) 545 нм / Optical Density 545 nm
1/2	0
1/4	0
1/8	0
1/16	0,645 ± 0,016
1/32	1,006 ± 0,046
1/64	1,208 ± 0,108
1/128	1,434 ± 0,0575
1/256	1,605 ± 0,009
1/512	1,737 ± 0,054
1/1024	1,836 ± 0,072
1/2048	1,801 ± 0,058
Контроль клеток / Cell control	1,716 ± 0,067

можно видеть при одновременном введении препарата с вирусом — уровень репликации аденовируса снижался в 2,7 раза, что может отражать факт влияния антисептика на ту часть клеток, которая оказалась наиболее чувствительной к вирусу.

При внесении препарата в уже зараженную культуру был достигнут максимальный эффект, касающийся снижения количества аденовируса в культуре, по сравнению с превентивным и одновременным внесением препарата — уровень репликации аденовируса снижался в 16 раз по сравнению с контролем.

Аденовирусы — семейство ДНК-содержащих вирусов, насчитывающих несколько десятков серотипов. Аденовирион представляет собой безоболочечную частицу, состоящую из капсида и сердцевины, содержащей ДНК [7]. Хотя механизмы противовирусного действия используемых в офтальмологии антисептиков изучены недостаточно, в отдельных публикациях все же имеются указания на то, что мишенью вирулицидного действия может являться суперкапсид оболочечных вирусов, в частности вируса простого герпеса [8, 9]. В случае с аденовирусом факт максимального подавляющего эффекта пиклоксидина в отношении его репликации может свидетельствовать о том, что препарат оказывает противовирусный эффект в уже инфицированных

**Таблица 2.** Влияние препарата Витабакт® на репродукцию аденовируса человека *in vitro*

**Table 2.** Influence of Vitabact® on human adenovirus reproduction *in vitro*

Показатели / Indicators	Схема введения препарата в разведении 1:128 / Scheme of administration of the drug in breeding 1:128						Контроль вируса / Virus control
	Профилактическая / Preventive		Одновременно / Simultaneously		Лечебная / Therapeutic		
	Lg TCID50	КИ	Lg TCID50	КИ	Lg TCID50	КИ	
Инфекционный титр / Infection titer	5,5	0,0	5,5	0,0	5,0	9,1	5,5
Геном-эквивалент ДНК/мл / Genome Equivalent DNA/ml	5,1×10 <sup>8</sup>		3,3×10 <sup>8</sup>		5,5×10 <sup>7</sup>		8,8×10 <sup>8</sup>

клетках, проникая в них трансмембранным путем. В пользу данного соображения можно привести данные единственной найденной нами работы по исследованию противовирусной активности соединений бигуанидов, выполненную специалистами-химиками [10]. Теоретически можно предположить, что внутри инфицированной клетки пиклоксидин влияет на процессы транскрипции или трансляции аденовирусов, однако для прояснения конкретного молекулярного механизма его действия необходимы отдельные вирусологические исследования. Возможно, что фармакологический эффект пиклоксидаина сходен с эффектами аналогов нуклеозидов, воздействующих на репликацию вирусной ДНК внутри пораженной клетки.

Удельный вес воспалительных заболеваний глаз на амбулаторном приеме составляет от 40 до 60 %, из них более половины имеют доказанный вирусный или предполагаемый вирусный характер [11]. Необходимо подчеркнуть, что в условиях амбулаторного приема, как правило, отсутствует возможность лабораторной расшифровки конкретных причин воспаления глаз, и в данной ситуации практикующий врач должен руководствоваться принципами эмпирической (исходя из чувствительности предполагаемых патогенов) терапии при назначении препаратов. В нашей предыдущей публикации мы предложили схему местной эмпирической рациональной терапии различных форм острых конъюнктивитов, включающую, с учетом новых данных в отношении спектра возбудителей, три составляющих: антибиотик, противовирусное средство, противовоспалительный препарат [12]. При этом необходимо учитывать, что не всегда

симптомы воспаления купируются в рамках сроков рекомендуемой терапии — в данном случае в пределах 10 дней, что диктует необходимость смены препаратов и пролонгации терапии до момента выздоровления. Со 2-й недели заболевания (10–12-й день), в стадии вторичного синдрома сухого глаза, назначение антисептика Витабакт® может обеспечить умеренный противовирусный эффект, что наряду с заместительной терапией препаратами искусственной слезы и корнеопротекторами позволит восстановить нарушенный вирусом гомеостаз клеток глазной поверхности.

## ВЫВОДЫ

Полученные в ходе данного исследования результаты, по нашему мнению, открывают перспективу уточнения спектра и механизмов противовирусного эффекта при глазных инстилляциях пиклоксидаина 0,05 %. Кроме того, поскольку препарат оказал максимальный противовирусный эффект в режиме лечебной схемы, его можно рекомендовать в качестве компонента второго этапа эмпирической терапии (начиная с 10–12-го дня заболевания) инфекционных конъюнктивитов у детей и взрослых.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Галина Мэлсовна Чернакова; Сбор и обработка материала: Галина Мэлсовна Чернакова, Марина Владимировна Мезенцева, Леонид Иванович Руссу, Ирина Александровна Суетина, Елена Ивановна Исаева; Статистическая обработка данных: Леонид Иванович Руссу, Ирина Александровна Суетина, Елена Ивановна Исаева; Написание текста: Галина Мэлсовна Чернакова, Дмитрий Юрьевич Майчук, Елена Александровна Клещева, Марина Владимировна Мезенцева; Редактирование: Дмитрий Юрьевич Майчук, Елена Александровна Клещева.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Околов И.Н. Мониторинг антимикробной активности антисептических глазных капель. *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(3):67–74. [Okolov I.N. Monitoring the antimicrobial activity of antiseptic eye drops. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2019;12(3):67–74 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV16300
- Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., Хромова Е.С. Состояние микрофлоры пациентов с катарактой и ее чувствительность к препарату «Витабакт» в сравнении с антибиотиками, применяемыми в офтальмологической практике. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(2):75–79. [Pirogov Y.I., Shustrova T.A., Oblovatskaya E.S., Khromova E.S. The state of conjunctival flora and its susceptibility to «Vitabakt» in cataract patients compared to other antibiotics used in ophthalmologic practice. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2018;11(2):75–79 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV11275-79
- Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Шаповал И.М., Мезенцева М.В. Локальный цитокиновый профиль при аденовирусной инфекции глаз. *Офтальмологические ведомости*. 2011;4(4):32–40. [Kochergin S.A., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Shapoval I.M., Mezentseva M.V. Local cytokine state by adenoviral eye infection. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011;4(4):32–40 (In Russ.)].
- Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Современные подходы к терапии вирусных и невирусных конъюнктивитов. *Российский офтальмологический журнал*. 2014;7(4):32–39. [Kochergin S.A., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Semenova T.B. Modern approaches to the treatment of viral and nonviral conjunctivitis. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2014;7(4):32–39 (In Russ.)].
- Майчук Д.Ю., Васильева О.А., Руссу Л.И., Мезенцева М.В. Сравнительная клинико-иммунологическая оценка вариантов терапии инфильтративного поражения роговицы после перенесенного аденовирусного кератоконъюнктивита. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(4):49–55. [Maychuk D.Yu., Vasileva O.A., Russu L.I., Mezentseva M.V. Clinical and immunological comparisons of therapeutic regimens for corneal infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2015;131(4):49–55 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131449-55
- Майчук Д.Ю., Васильева О.А. Особенности применения 0,05 % циклоспоринона при лечении рецидивирующей инфильтративной формы аденовирусного кератоконъюнктивита. *Офтальмохирургия*. 2014;2:66–72. [Maychuk D.Yu., Vasileva O.A. Use of cyclosporine 0.05 % in various ocular surface disorders. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya* 2014;2:66–72 (In Russ.)].
- Львов Д.К., Шелканов М.Ю. *Аденовирусы (Adenoviridae). Медицинская вирусология*. М.: Медицинское информационное агентство; 2008:245–250. [Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu. *Adenoviruses (Adenoviridae). Medical virology*. Moscow: Medical news agency; 2008:245–250 (In Russ.)].
- Кириченко И.М., Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М. Изучение *in vitro* анти-вирусных свойств Мирамистина® в отношении вируса простого герпеса типов 1 и 2. *Поликлиника*. 2011;3:98–99. [Kirichenko I.M., Barinskiy I.F., Alimbarova L.M. *In vitro* study of Miramistin® antiviral properties with respect to herpes simplex virus types 1 and 2. *Polyclinic = Poliklinika*. 2011;3:98–99 (In Russ.)].
- Порываева А.П., Мальчиков И.А., Шмелева Н.А., Бахарев А.А. Исследование действия препарата Мирамистин® *in vitro* на инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012;3(40):37–39. [Poryvaeva A.P., Mal'chikov I.A., Shmeleva N.A., Bakharev A.A. Effect of miramistin® on infection caused by herpes simplex virus *in vitro*. *Journal of Ural Medical Academic Science = Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2012;3(40):37–39 (In Russ.)].
- Кирин В.П., Демкин А.Г., Смоленцев А.И., Ильичева Т.Н., Максаков В.А. Комплексы СО(III) с производными бигуанида: синтез, строение и антивирусная активность. *Координационная химия*. 2016;42(4):230–236. [Kirin V.P., Smolentsev A.I., Maksakov V.A., Demkin A.G., Il'icheva T.N. COBALT(III) complexes with biguanide derivatives: synthesis, structures, and antiviral activity. *Russian Journal of Coordination Chemistry = Koordinatsionnaya himiya*. 2016;42(4):230–236 (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0132344X16040022
- Майчук Ю.Ф. *Офтальмоферон. Опыт расширения области применения при глазных заболеваниях*. М., 2012. 125 с. [Maychuk Yu.F. *Ophthalmoferon. Experience in expanding the field of application for eye diseases*. Moscow, 2012. 125 p. (In Russ.)].
- Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Мургазалиева С.М., Слонимский Ю.Б., Клещева Е.А., Ядншина С.Б., Атеева М.Р. Эпидемиологические, этиологические

и клинические аспекты острых инфекционных конъюнктивитов — на перекрестке офтальмологии и эпидемиологии (клинико-лабораторное исследование). *Офтальмология*. 2018;15(4):476–483. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Murtazalieva S.M., Slonimsky Yu.B., Kleshcheva E.A., Yatsyshina S.B., Ageeva M.R.

Epidemiological, Etiological and Clinical Aspects of Acute Infectious Conjunctivitis — at the Crossroads of Ophthalmology and Epidemiology (Clinical and Laboratory Study). *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya*. 2018;15(4):476–483 (In Russ.]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-476-483

## 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  
<https://orcid.org/0000-0002-9630-6076>

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  
<https://orcid.org/0000-0003-1674-4656>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Клещева Елена Александровна  
кандидат медицинских наук, ассистент  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-1392-3432>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Мезенцева Марина Владимировна  
доктор биологических наук, заведующая лабораторией  
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-7346-5536>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Руссу Леонид Иванович  
научный сотрудник  
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-6353-9917>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Суетина Ирина Александровна  
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник  
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-2878-0590>

ФГБОУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Исаева Елена Ивановна  
кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии  
ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-2523-0692>

## ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Chernakova Galina M.  
PhD, associate professor  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-9630-6076>

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Maychuk Dmitry Yu.  
MD, head of therapy department  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-1674-4656>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Kleshcheva Elena A.  
PhD, assistant  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-1392-3432>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology  
Mezentseva Marina V.  
Dr. of Biological Sciences, head of the laboratory  
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-7346-5536>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology  
Russu Leonid I.  
researcher  
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-6353-9917>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology  
Suetina Irina A.  
Candidate of Biological Sciences, leading researcher  
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-2878-0590>

N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology  
Isaeva Elena I.  
Candidate of Biological Sciences, head of the immunology laboratory  
Gamalei str., 18, Moscow, 123098, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-2523-0692>

# Алгоритм комплексной терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с гигиеной век и слезозамещением



Д.Ю. Майчук



А.О. Лошкарева



Т.В. Цветкова

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

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):640–647

В настоящее время дисфункция мейбомиевых желез рассматривается как ведущая причина развития синдрома сухого глаза. Применяемые стандартные методики ведения пациентов часто дают лишь кратковременный эффект, что диктует необходимость поиска альтернативных способов лечения с достижением ремиссии и улучшением качества жизни пациентов на более длительный срок. Представленное исследование посвящено оценке эффективности комплексного подхода в терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез и включало применение трансдермального аппаратного лечения с помощью интенсивного импульсного света в сочетании с курсами лечения бесконсервантными препаратами для гигиены век и слезозаместительной терапией. В исследование было включено 30 пациентов (60 глаз) с диагнозом синдром сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез с выраженными явлениями гиперемии конъюнктивы, фолликулярной реакции, мейбомииита с измененным, густым секретом мейбомиевых желез, неровным краем века, телеангиоэктазиями, данными времени разрыва слезной пленки (тест Норна) не более 5 секунд, необходимостью очень частых инстилляций препаратов искусственной слезы. В анамнезе у всех пациентов были проведены курсы противовоспалительной, слезозаместительной терапии, а также курсы гигиены век (массаж век стеклянной палочкой) с получением кратковременной положительной динамики и возвратом симптомов в пределах одного месяца после окончания курса. В результате предложенного алгоритма с помощью методики интенсивного импульсного света удалось значительно сократить срок получения положительного эффекта от терапии. В свою очередь, подобранная бесконсервантная слезозаместительная терапия гиалуроновой кислотой средней вязкости (Хилабан) обеспечила сочетание увлажнения глазной поверхности и снижение риска токсико-аллергических реакций с очищением мейбомиевых желез. Применение препаратов для гигиены век (Теагель Стери-Фри, Блефаклин) способствовало усилению и пролонгированию получаемых результатов.

**Ключевые слова:** синдром сухого глаза, дисфункция мейбомиевых желез, гигиена век, конъюнктивит, интенсивный импульсный свет

**Для цитирования:** Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Цветкова Т.В. Алгоритм комплексной терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с гигиеной век и слезозамещением. *Офтальмология*. 2020;17(3S):640–647. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Complex Treatment Algorithm for Dry Eye Syndrome with Meibomian Gland Dysfunction. Combination of Intense Pulsed Light (IPL) with Eyelid Hygiene and Artificial Tears

D.Yu. Maychuk, A.O. Loshkareva, T.V. Tsvetkova

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

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):640-647**

Nowadays, Meibomian gland dysfunction is considered as the leading cause of dry eye syndrome. Standard methods of the treatment rather often give us only short-term remission, that's why so actually to find new alternative treatment options with increasing of patients' life quality and possibility for long-time remission. This study was directed to evaluate the effectiveness of complex dry eye treatment, included transdermal Intensive Pulse Light method, combined with preservative-free forms of eyelid hygiene and artificial tears eye drops. The study involved 30 patients (60 eyes) with dry eye syndrome and meibomian gland dysfunction. There were included patients with severe conjunctival hyperemia, follicular reaction, meibomitis with changed, heavy Meibomian glands secret, rough eyelid margin, telangiectasias, tear break-up time (Norn test) not more than 5 seconds, necessity of very frequent instillations of artificial tear eye drops. All patients in anamnesis had already received courses of antiinflammation, artificial tears therapy and had courses of eyelid hygiene (eyelid margin massage with glass stick) with short-term positive dynamic and returning of symptoms during one month. As a result of studied algorithm, with a help of Intensive Pulse Light it was possible to decrease the period of positive dynamic receiving. From the other side, preservative-free forms of artificial tears eye drops (Hylaback) and eyelid hygiene (Blephaclean TheaGel Steri-Free) gave the prolongation of positive effect.

**Keywords:** dry eye syndrome, Meibomian gland dysfunction, eyelid hygiene, conjunctivitis, Intensive Pulse Light

**For citation:** Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Tsvetkova T.V. The Complex Treatment Algorithm for Dry Eye Syndrome with Meibomian Gland Dysfunction. Combination of Intense Pulsed Light (IPL) with Eyelid Hygiene and Artificial Tears. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(3S):640-647. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция мейбомиевых желез является ведущей причиной развития синдрома сухого глаза [1–5]. Как правило, пациенты предъявляют жалобы на покраснение и утолщение век, образование корочек на ресницах, чувство инородного тела, повышенную утомляемость глаз и чувствительность к ветру, пыли, яркому свету. Еще одна характерная жалоба — периодически возникающее, проходящее при «промаргивании» чувство снижения зрения, что часто свидетельствует о дефиците липидного компонента слезной пленки, вырабатываемого мейбомиевыми железами.

При биомикроскопии отмечается снижение высоты слезного мениска, гиперемия конъюнктивы и фолликулярная реакция, а явления мейбомииита характеризуются наличием в просветах желез измененного, густого секрета, не выполняющего функцию удержания слезной пленки на глазной поверхности. Важными сведениями, позволяющими судить о степени выраженности синдрома сухого глаза, являются результаты диагностических тестов: определения времени разрыва слезной пленки (тест Норна) и данные теста Ширмера-1 для оценки количества вырабатываемой слезы. При этом следует обращать внимание на относительно небольшое снижение показателей теста Ширмера-1 и относительно существенное уменьшение показателя теста Норна [6–8].

При затяжном течении и отсутствии мероприятий, направленных на лечение мейбомииита, вследствие хронической травматизации роговицы измененным краем века возможно появление осложнений в виде кератита и язвы роговицы [6, 9, 10].

С точки зрения лечебных мероприятий в качестве стандарта терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез в настоящее время используют местную и системную антибактериальную терапию, противовоспалительную, слезозаместительную терапию, кроме того, хорошо зарекомендовали себя препараты для гигиены век и курсы лечения с помощью омега-3-полиненасыщенных жирных кислот<sup>1</sup> [6, 11–17].

В связи с этим достаточно новым направлением в подходе к терапии блефарита является все большее применение препарата «Хилабак Омега». Этот комплекс биологически активных добавок специально разработан компанией «Теа Фарма» для терапии мейбомииита и представляет собой в настоящее время единственный нутрицевтик, предназначенный для терапии состояний, связанных с нарушением слезообразования.

При нормальном состоянии мейбомиевых желез выделяемый ими секрет похож по структуре на оливковое масло и содержит антибактериальный компонент.

<sup>1</sup> Полунина Е.Г. Комплексная система персонализированных мероприятий по диагностике и лечению дисфункции мейбомиевых желез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015:42.

D.Yu. Maychuk, A.O. Loshkareva, T.V. Tsvetkova

Contact information: Maychuk Dmutry Yu. [maychuk@mail.ru](mailto:maychuk@mail.ru)

The Complex Treatment Algorithm for Dry Eye Syndrome with Meibomian Gland Dysfunction...

Возникающий из-за хронического воспаления рост патологических сосудов и появление телеангиоэктазий, которые постепенно окружают мейбомиевы железы, приводят к выделению медиаторов воспаления, что обуславливает дисфункцию мейбомиевых желез [18–20].

Наличие дисфункции мейбомиевых желез с сильно измененным, густым секретом, не выполняющим функцию удержания слезной пленки на глазной поверхности, приводит к необходимости связывания ее водного компонента. В качестве наиболее часто применяющейся группы слезозаместителей можно рассматривать капли гиалуроновой кислоты средней вязкости (0,15–0,2 %). В нашем исследовании такую роль играл препарат 0,15 % гиалуроновой кислоты без консерванта (Хилабак, Thea Pharma, Франция). Молекула гиалуроновой кислоты по своему механизму действия способна работать как губка, удерживая большое количество воды и отдавая ее в момент моргания [1, 21]. А использование препарата со средней «универсальной» вязкостью обеспечивает одновременно и гипоаллергенность, и пролонгированность эффекта.

Современные препараты для гигиены век представлены в двух основных формах: гель и салфетки. Используемые нами в исследовании и в нашей рутинной практике Теагель Стери-Фри и салфетки Блефаклин (Thea Pharma, Франция) имеют многокомпонентный бесконсервантный состав, включающий мягкие поверхностно-активные вещества, эмоленты, растительные экстракты, витамины, гиалуроновую кислоту.

Полоксамер 188, входящий в состав Теагеля, представляет собой поверхностно-активное вещество, обладающее выраженными антисептическими свойствами. Карбомер, в свою очередь, оказывает регидратирующее и репаративное воздействие. Теагель Стери-Фри выступает в роли очищающего препарата для век, но одновременно может рассматриваться и как смазывающий компонент в комплексной слезозаместительной терапии. По нашему опыту, некоторые пациенты даже отказываются от применения слезозаместителей, получая субъективный слезозаместительный эффект только от применения Теагеля.

Помимо нескольких мягких поверхностно-активных веществ, в состав салфеток Блефаклин входят эмоленты (жировая составляющая), роль которых выполняют глицериды каприловой и каприновой кислоты. Кроме выраженного смягчающего эффекта салфетки обладают хорошей увлажняющей способностью, предотвращая трансдермальную потерю воды. Кроме того, растительные экстракты Центеллы азиатской и корня Ириса флорентийского характеризуются иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным действиями [22–24].

Особенно эффективно применение Теагеля и салфеток Блефаклин в комплексе, при этом, разумеется, необходимо совмещать их со слезозаместительной терапией.

При наличии в анамнезе длительного периода заблевания на фоне стандартной медикаментозной терапии

нам довольно часто удается добиться лишь кратковременного эффекта. Следовательно, остается актуальным вопрос пролонгирования лечебного эффекта.

В Западной Европе и США с целью лечения дисфункции мейбомиевых желез активно используют аппаратные методики для гигиены век, применение которых способствует разжижению и эвакуации измененного секрета мейбомиевых желез (LipiFlow Thermal Pulsation System, Blephasteam). Однако данные виды аппаратного лечения недоступны на территории Российской Федерации [25–28].

В качестве еще одного способа лечения синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез, доступного в настоящее время на территории России, можно рассмотреть методику применения интенсивного импульсного света (IPL, Intensive Pulse Light).

Несмотря на то что первоначально метод использовали в дерматологии для лечения розацеа и акне, в 2002 г. Rolando Toyos и соавт. наблюдали группы пациентов с синдромом сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез и отметили, что пациенты, получавшие курс лечения розацеа и акне методом IPL у дерматолога, отмечали улучшение своего состояния и при наличии у них синдрома сухого глаза [29, 30].

При проведении методики с использованием интенсивного импульсного света применяется А-ксеноновая лампа в сочетании с фильтрами различного диапазона, позволяющими получать определенную длину волны. Механизм действия IPL состоит в закрытии патологических сосудов, в том числе образующихся при розацеа, секретирующих медиаторы воспаления, распространяющиеся на веки через орбитальную сосудистую сеть. Кроме того, было отмечено, что при лечении акне используемый интенсивный импульсный свет длиной волны 500–600 нм обладает дополнительным бактерицидным действием [30].

Учитывая актуальность пролонгирования результатов, получаемых при лечении синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез, была определена **цель настоящего исследования**: разработать комплексный алгоритм лечения синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез, включающий применение интенсивного импульсного света, гигиену век и слезозаместительную терапию у пациентов, ранее получавших стандартное лечение с кратковременным положительным эффектом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 пациентов (60 глаз): 16 женщин и 14 мужчин, возраст от 21 до 84 лет (средний возраст  $51,5 \pm 13,6$  года) с диагнозом — синдром сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез. У пациентов имели место выраженные явления гиперемии конъюнктивы, фолликулярной реакции, мейбомии-та с измененным, густым секретом желез, неровный край века, телеангиоэктазии, тест Норна не более 5 секунд,

**Таблица.** Анкета «Система объективного учета субъективных ощущений пациентов»**Table.** Questionnaire "System of objective accounting subjective feelings of patients"

Симптомы / Symptoms	Все время / All the time (4)	Большую часть времени / Most part of the time (3)	Примерно половину времени / Half of the time (2)	Иногда / Sometimes (1)	Никогда / Never (0)	Неприменимо / Not applicable
Частые инстилляциии искусственной слезы / Frequent instillations of artificial tears						
Покраснение / Redness						
Слезотечение / Lacrimation						
Чувство инородного тела / Foreign body sensation						
Общее количество баллов / Total points						

необходимость очень частых инстилляций препаратов искусственной слезы. В анамнезе у всех пациентов были курсы противовоспалительной, слезозаместительной терапии, а также курсы гигиены век (массаж век стеклянной палочкой) с получением кратковременной положительной динамики и возвратом симптомов в пределах одного месяца после окончания курса.

Пациенты, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия, им разъясняли используемую методику лечения.

Предложенная технология включала проведение у пациентов трех сеансов с применением интенсивного импульсного света с помощью аппарата Lumenis M22 Optima IPL. Процедуру аппаратного лечения выполняли 1 раз в 3 недели. После каждого сеанса все пациенты получали противовоспалительную терапию (0,1 % Дексаметазон 3 раза в день 3 дня), а в качестве искусственной слезы использовали инстилляциии 0,15 % Натрия гиалуроната (Хилабак, Thea Pharma, Франция) 4 раза в день. Кроме того, в течение двух недель после каждой из трех процедур пациенты проводили самомассаж краев век с нанесением препарата Теагель Стери-Фри (Thea Pharma, Франция) на ночь. Через 20 минут после использования Теагеля рекомендовали второй этап самостоятельного очищения век с помощью салфеток Блефаклин (Thea Pharma, Франция). Препараты искусственной слезы использовали на постоянной основе.

Через 2 месяца после последней процедуры аппаратного лечения пациентам рекомендовали проведение профилактического курса самомассажа с помощью Теагеля Стери-Фри и салфеток Блефаклин 2 раза в день в течение 3 недель. Данную схему лечения предлагали повторять 1 раз в 3 месяца.

Подобная методика позволила получить выраженный эффект эвакуации измененного секрета мейбомиевых желез, а с помощью самомассажа краев век в домашних условиях удавалось усилить эвакуацию измененного секрета. Использование салфеток, в свою очередь, способствовало усилению очищающего эффекта.

При проведении процедуры за основу были взяты рекомендации, предложенные R. Toyos: длина волны 590 нм, длительность импульса 6 мсек. Для определения параметров энергии руководствовались классификацией

фототипов кожи по Фитцпатрику. Пациенты, включенные в исследование, имели 1-й, 2-й или 3-й фототип [30, 31].

После проведения первого этапа процедуры на Lumenis M22 Optima IPL производили массаж краев век с помощью стеклянной палочки.

Для оценки динамики до и на фоне проведенного лечения были использованы данные анкетирования для субъективной оценки жалоб и качества жизни. При ответах на вопросы предлагалось оценить степень выраженности того или иного признака в баллах от 0 до 4, большее количество баллов соответствовало большей выраженности признака (табл.). Об эффективности предложенной методики также судили по результатам биомикроскопии в динамике, оценивали состояние края века, проводили тест Ширмера-1 (использовали полоски TearStrips, BIO GLO, Индия) и определяли время разрыва слезной пленки (использовали полоски FluoStrips, BIO GLO, Индия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценку данных анкетирования, состояния пациентов по данным биомикроскопии проводили при первичном визите, после каждого сеанса аппаратного лечения и в отдаленные сроки — через 6 месяцев (4 визита), теста Ширмера-1 и показателя времени разрыва слезной пленки — до начала лечения, а также через 9 недель и 6 месяцев.

### Оценка по результатам биомикроскопии

Уже после первой проведенной процедуры с использованием предложенной комплексной методики практически у всех пациентов отмечена положительная динамика, проявлявшаяся в снижении гиперемии конъюнктивы и фолликулярной реакции, уменьшении явлений телеангиоэктазий. На фоне 2-го и 3-го сеанса наблюдалось улучшение состояния края века и секрета мейбомиевых желез (рис. 1, 2), что сохранялось в отдаленный срок наблюдения — 6 месяцев. Однако 4 пациента (13,3 %) отметили возврат симптомов, хотя и менее выраженных, чем до предложенной терапии. При биомикроскопии определена слабая гиперемия и фолликулярная реакция конъюнктивы с неярко выраженными явлениями мейбомииита. Внутриглазное давление оставалось в пределах нормы на протяжении всего срока наблюдения.



**Рис. 1.** Пациент М., 38 лет. Биомикроскопия OD, состояние на момент первичного приема. Визуализируется измененный, неровный край вена OD

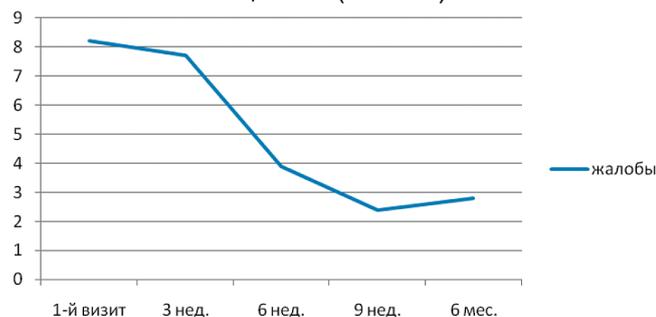
**Fig. 1.** Patient M., 38 years old. Biomicroscopy OD, first examination. Changed, irregular OD eyelid margin visualized



**Рис. 2.** Пациент М., 38 лет. Биомикроскопия OD, состояние после трех сеансов применения предложенной методики. Динамика положительная. Существенное уменьшение утолщения края века

**Fig. 2.** Patient M., 38 years old. Biomicroscopy OD, after 3 treatment procedures Positive dynamic, significant reduction of the eyelid margin thickening visualized

**Оценка динамических результатов анкетирования пациентов (в баллах)**



**Рис. 3.** Сравнительная оценка динамических результатов анкетирования на фоне проведенного комплексного лечения

Примечание: \* различие средних достоверно по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 3.** Comparative assessment of the patient dynamic results surveys against the background of comprehensive treatment

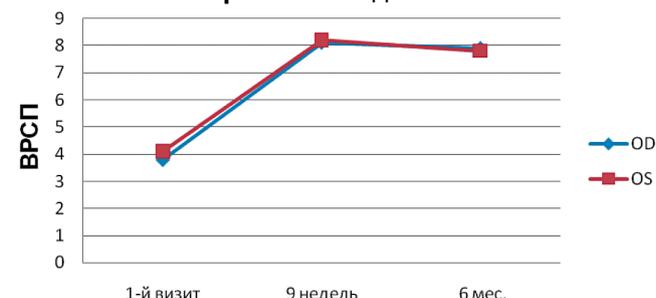
Note: \* the difference between the averages is significant compared to the original data ( $p < 0.05$ ).

### Результаты анкетирования

На фоне применения предложенной методики уже после первой процедуры часть пациентов отмечали снижение частоты жалоб на чувство инородного тела и дискомфорт, а также уменьшение числа инстилляций препаратов искусственной слезы. Два пациента не сообщили о существенном улучшении самочувствия при наличии объективных признаков улучшения по данным биомикроскопии.

Максимальное значение по результатам анкетирования соответствовало 16 баллам. На фоне использования предложенной комплексной методики наблюдалось динамическое уменьшение жалоб (на покраснение, слезотечение, чувство инородного тела), а также снижение числа инстилляций препаратов искусственной слезы. Статистически обработанные результаты динамики

**Показатели ВРСП в различные сроки наблюдения**



**Рис. 4.** Средние показатели времени разрыва слезной пленки в различные сроки наблюдения

Примечание: \* различие средних достоверно по сравнению с исходными данными в группе ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 4.** The average time of rupture of the tear

Note: \* the difference between the averages is significant compared to the original data ( $p < 0.05$ ).

субъективных жалоб пациентов на фоне проводимой терапии представлены на рисунке 3.

### Оценка времени разрыва слезной пленки и Теста Ширмера-1

До проведения предложенной методики лечения показатель времени разрыва слезной пленки у пациентов, включенных в исследование, составлял  $\leq 5$  сек. После проведения 3-го сеанса наблюдалось достоверное увеличение показателей времени разрыва слезной пленки по сравнению с первоначальными результатами, которое сохранялось до 6 месяцев. При этом показатель времени разрыва слезной пленки у 4-х пациентов с повторными жалобами на сроке 6 месяцев оставался стабильным начиная с 3-го сеанса комплексной терапии. Показатели времени разрыва слезной пленки в динамике представлены на рисунке 4.

По окончании курса лечения у 83,3 % (25 пациентов) отмечено увеличение времени разрыва слезной пленки на обоих глазах, у 10 % (3 пациента) — на одном глазу, а у 6,7 % (2 пациента) не отмечено существенных изменений данного показателя на фоне проведенной терапии.

У около 90 % пациентов определено улучшение по всем исследуемым показателям: у 93,3 % — секрета мейбомиевых желез и выраженное снижение показателей по данным анкетирования, у 90 % — состояния края века.

При оценке показателя теста Ширмера-1 в динамике не наблюдалось достоверных существенных изменений.

На фоне проведенного аппаратного лечения побочных эффектов со стороны состояния кожи периорбитальной области не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дисфункция мейбомиевых желез характеризуется выделением измененного, более вязкого секрета. Наиболее часто выявляемые жалобы у пациентов с дисфункцией мейбомиевых желез — слезотечение, проходящее чувство затуманенного зрения — обуславливают необходимость очень частых инстилляций препаратов искусственной слезы, что обеспечивает улучшение клинического состояния лишь на короткое время. Следовательно, главной «мишенью» в терапии дисфункции мейбомиевых желез является липидный компонент слезной пленки, позволяющий удерживать слезу на глазной поверхности.

В подходе к назначению препаратов искусственной слезы следует учитывать необходимость связывания ее водного компонента. Выбор препарата со «средней» 0,15 % концентрацией гиалуроновой кислоты (Хилабак, Thea Pharma, Франция) является в данном случае наиболее оптимальным. Препарат с более низкой концентрацией не позволяет достаточным образом удерживать водный компонент слезы, а при применении более высоких концентраций существует риск усиления жалоб на чувство затуманенного зрения, что сопровождается снижением качества жизни.

Помимо слезозаместительной терапии, активно используются противовоспалительные препараты и проводятся мероприятия, направленные на эвакуацию измененного секрета мейбомиевых желез. Для этого применяют теплые компрессы с последующим проведением курса массажа век, состоящего в среднем из 7–10 процедур. Полученный при этом эффект носит слабовыраженный и весьма кратковременный характер, поскольку данная манипуляция способствует лишь поверхностному очищению протоков мейбомиевых желез [32–34]. В рутинной офтальмологической практике данная методика ассоциирована с затратой большого количества времени и не всегда может быть проведена.

В 2002 г. Rolando Toyos отметил эффективность интенсивного импульсного света (IPL) со снижением характерных для синдрома сухого глаза жалоб. Ранее

метод IPL успешно использовался в дерматологии для лечения розацеа и акне. После наблюдений R. Toyos и соавт. были проведены исследования по оценке эффективности методики в лечении синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез, при котором довольно часто отмечаются телеангиоэктазии в периорбитальной области, а также по краю века. В соответствии с этим данный метод мы применили в своем исследовании [29, 30].

Высокая температура, которую использовали при трансдермальном световом воздействии, позволяла добиться выраженного разжижения измененного секрета как в поверхностных, так и в глубьлежащих отделах мейбомиевых желез. Дальнейшее проведение 2-го этапа воздействия с применением массажа приводило к ускоренной эвакуации измененного секрета и нормализации его выработки.

Однако отсутствие дальнейшей терапии после окончания сеансов IPL может приводить к постепенному регрессу эффекта. Соответственно, выбор и оценка совместного использования постоянного ухода за поверхностью века и курсов интенсивной аппаратной терапии были главной задачей проведенного исследования. Для гигиены век использовали две основные формы — гель и салфетки. Задачей Теагеля в данном случае явилось разжижение измененного секрета мейбомиевых желез после трансдермального прогревания интенсивным импульсным светом, а также увлажнение века и размягчение отложений на основаниях ресниц.

Салфетки Блефаклин предназначены для механической эвакуации «лишнего» секрета желез и удаления продуктов загрязнения ресниц.

Учитывая необходимость использования в схеме терапии одновременно нескольких составляющих, предпочтение отдавали бесконсервантным формам слезозаместителей и препаратов для гигиены век.

Как правило, пациенты с синдромом «сухого» глаза и дисфункцией мейбомиевых желез имеют довольно длительный стаж заболевания с периодами обострений и ремиссии. Наша задача в данном случае состояла не только в получении желаемого эффекта и улучшении качества жизни, но и в продлении полученного результата на максимально длительный срок. Проведение профилактических курсов с использованием Теагеля и салфеток Блефаклин служило этой цели.

Полученные нами данные динамического обследования показали существенное улучшение состояния края века, увеличение времени разрыва слезной пленки в сочетании с уменьшением жалоб пациентов более чем в 90 % случаев, что подтвердило эффективность предложенной технологии.

Оценка состояния пациентов в динамике отражает существенное улучшение по данным биомикроскопии уже после 1–2-й процедуры. Однако наиболее существенный эффект был отмечен после проведения 3-го сеанса воздействия интенсивным импульсным светом.

Полученные данные по увеличению времени разрыва слезной пленки и уменьшение жалоб по результатам анкетирования еще раз подчеркивают значение данного теста для диагностики состояния глазной поверхности пациентов. Именно по результатам теста на время разрыва слезной пленки следует принимать решение о необходимости проведения гигиены век для улучшения секреции липидного компонента слезной пленки.

Следует также отметить, что в ряде случаев пациенты с дисфункцией мейбомиевых желез самостоятельно снижают кратность инстилляций препаратов искусственной слезы, не чувствуя улучшения сразу после ее закапывания. Учитывая это, крайне важно предупреждать их о планирующемся многоэтапном длительном характере проводимой терапии с постепенным получением положительной динамики от лечения и о необходимости постоянного использования искусственной слезы.

Учитывая полученные данные, можно рекомендовать предложенную комплексную технологию для лечения пациентов с синдромом сухого глаза с выраженной дисфункцией мейбомиевых желез и снижением показателя времени разрыва слезной пленки.

Исходя из полученных результатов, предложенный метод может быть использован и для других форм синдрома сухого глаза.

## ВЫВОДЫ

1. Проведение курса IPL-терапии в начале лечения синдрома сухого глаза, мейбдомиита, блефарита значительно сокращает сроки ожидания желаемого комфорта и повышает эффективность лечения.

2. Подбор слезозаместительной терапии с бесконсервантным препаратом гиалуроновой кислоты средней вязкости обеспечивает универсальное увлажнение и снижает риск токсико-аллергической реакции.

3. Применение курсов самомассажа век с Теагелем Стери-Фри и салфетками Блефаклин во много раз продлевает эффект, полученный в результате терапевтического воздействия IPL.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Д.Ю. — написание текста, научное редактирование, сбор клинического материала;

Лошкарева А.О. — написание текста, оформление библиографии, сбор клинического материала;

Цветкова Т.В. — сбор клинического материала.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:464. [Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. "Dry eye" syndrome and ocular surface disease: clinic, diagnostics, treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:464. (In Russ.).]
2. Nichols K.K., Foulks G.N., Bron A.J. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1922-1929. Published 2011 Mar 30. DOI: 10.1167/iov.10-6997a
3. Lemp M.A., Crews L.A., Bron A.J., Foulks G.N., Sullivan B.D. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31(5):472-478. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318225415a
4. Korb D.R., Blackie C.A. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea.* 2008;27(10):1142-1147. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181814cfc
5. Korb D.R., Blackie C.A. Restoration of meibomian gland functionality with novel thermodynamic treatment device—a case report. *Cornea.* 2010;29(8):930-933. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181ca36d6
6. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Новые подходы в лечении блефаритов. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2012;12(1):59-62. [Maychuk Yu.F., Yani E.V. New treatments for blepharitis. *Cataract and refractive surgery = Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2012;12(1):59-62 (In Russ.).]
7. Майчук Ю.Ф., Миронкова Е.А. Классификация дисфункции мейбомиевых желез, сочетающейся с синдромом «сухого глаза», патогенетические подходы в комплексной терапии. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2007;8(4):169-172. [Maychuk Yu.F., Mironkova E.V. Classification of the meibomian gland dysfunction, combined with dry eye syndrome, pathogenetic approaches in complex therapy. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2007;8(4):169-172 (In Russ.).]
8. Cuevas M., González-García M.J., Castellanos E. Correlations among symptoms, signs, and clinical tests in evaporative-type dry eye disease caused by Meibomian gland dysfunction (MGD). *Curr Eye Res.* 2012;37(10):855-863. DOI: 10.3109/02713683.2012.683508
9. Васильева О.А., Майчук Д.Ю., Пронкин И.А., Шокирова М.М. Язва роговицы, ассоциированная с блефаритом, на фоне латентной герпесвирусной инфекции и дисбактериоза кишечника в детском возрасте (клинический случай). *Офтальмохирургия.* 2013;2:85-88. [Vasilyeva O.V., Maychuk D.Yu., Pronkin I.A., Shokirova M.M. Corneal ulcer associated with blepharitis, latent Herpes Simplex virus infection and dysbacteriosis of intestine in children (a case report). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya.* 2013;(2):85-88 (In Russ.).]
10. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия блефаритов. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2007;3:23-28. [Maychuk Yu.F. Pharmacotherapy of blepharitis. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2007;3:23-28 (In Russ.).]
11. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Рудашова А.С., Малышев А.В. Фармакотерапия хронического блефарита неинфекционной этиологии. *Офтальмология.* 2013;10(3):75-79. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Rudashova A.S., Malyshev A.V. Non-infectious chronic blepharitis pharmacotherapy. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2013;10(3):75-79 (In Russ.).]
12. Прозорная Л.П., Бржеский В.В. Эффективность физиотерапевтических и гигиенических процедур в лечении детей и взрослых с хроническим блефаритом и синдромом «сухого глаза». *Вестник офтальмологии.* 2013;129(3):68-73. [Prozornaya L.P., Brzheskiy V.V. Efficacy of physiotherapy and hygienic procedures in treatment of adults and children with chronic blepharitis and dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2013;129(3):68-73 (In Russ.).]
13. Qazi Y., Kheirkhah A., Blackie C., Clinically Relevant Immune-Cellular Metrics of Inflammation in Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(15):6111-6123. DOI: 10.1167/iov.18-25571
14. 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., Zabe-gaylo A.O., Fedorov A.A., Lukicheva O.V. New method of treatment for chronic blepharitis associated with dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2014;130(1):73-78 (In Russ.).]
15. Полунин Г.С., Забегайло А.О., Макаров И.А., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Эффективность терапевтической гигиены век при лечении пациентов с блефароконъюнктивальной формой синдрома сухого глаза. *Вестник офтальмологии.* 2012;1:37-40. [Polunin G.S., Zabe-gaylo A.O., Makarov I.A., Safonova T.N., Polunina E.G. Effectiveness of therapeutic eyelid hygiene in the treatment of patients with blepharocconjunctival dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2012;1:37-40 (In Russ.).]
16. Полунин Г.С., Забегайло А.О., Макаров И.А., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г., Жемчугова А.В., Алиева А. Эффективность слезозаместительной терапии при нарушении базальной секреции слезы. *Офтальмология.* 2012;9(3):93-97. [Polunin G.S., Zabe-gaylo A.O., Makarov I.A., Safonova T.N., Polunina E.G., Zhemchugova A.V., Alieva A. The efficiency of tear substitute therapy at dysfunction tear basic secretion. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2012;9(3):93-97 (In Russ.).]
17. Barabino S., Rolando M., Camicione P. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea.* 2003;22(2):97-101. DOI: 10.1097/0003226-200303000-00002
18. Toyos R., Toyos M., Willcox J., Mulliniks H., Hoover J. Evaluation of the Safety and Efficacy of Intense Pulsed Light Treatment with Meibomian Gland Expression of the Upper Eyelids for Dry Eye Disease. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(9):527-531. DOI: 10.1089/photob.2018.4599
19. Rong B., Tang Y., Tu P. Intense Pulsed Light Applied Directly on Eyelids Combined with Meibomian Gland Expression to Treat Meibomian Gland Dysfunction. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(6):326-332. DOI: 10.1089/pho.2017.4402
20. Geerling G., Tauber J., Baudouin C. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2050-2064. Published 2011 Mar 30. DOI: 10.1167/iov.10-6997g
21. Baudouin C., Messmer E.M., Aragona P. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(3):300-306. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307415

Д.Ю. Майчук, А.О. Лошкарева, Т.В. Цветкова

Контактная информация: Майчук Дмитрий Юрьевич maychuk@mail.ru

22. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Блягоз З.М., Клименова Г.А. Оптимизация терапии синдрома «сухого глаза» у пациентов перед рефракционными операциями. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(4):87–95. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Blyagoz Z.M., Klimenova G.A. Dry eye treatment optimization in patients prior to refractive surgery. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2018;11(4):87–95. (In Russ.)].
23. Guillon M., Maissa C., Wong S.N. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye Contact Lens*. 2012;38(5):306–312. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3182658699
24. Peral A., Alonso J., García-García C., Niño-Rueda C., Calvo Del Bosque P. Importance of Lid Hygiene Before Ocular Surgery: Qualitative and Quantitative Analysis of Eyelid and Conjunctiva Microbiota. *Eye Contact Lens*. 2016;42(6):366–370. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000221
25. Lane S.S., DuBiner H.B., Epstein R.J. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2012;31(4):396–404. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318239aaea
26. Doan S., Chiambaretta F., Baudouin C.; ESPOIR study group. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *J Fr Ophthalmol*. 2014;37(10):763–772. DOI: 10.1016/j.jfo.2014.06.004
27. Greiner J.V. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(6):524–530. DOI: 10.1111/ceo.12033
28. Greiner J.V. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye Contact Lens*. 2016;42(2):99–107. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000166
29. Papageorgiou P., Clayton W., Norwood S., Chopra S., Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):628–632. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08702.x
30. Toyos R., McGill W., Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(1):41–46. DOI: 10.1089/pho.2014.3819
31. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869–871. DOI: 10.1001/archderm.124.6.869
32. Korb D.R., Blackie C.A. Meibomian gland therapeutic expression: quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. *Eye Contact Lens*. 2011;37(5):298–301. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31821bc7c5
33. Olson M.C., Korb D.R., Greiner J.V. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens*. 2003;29(2):96–99. DOI: 10.1097/01.ICL.0000060998.20142.8D
34. Nelson J.D., Helms H., Fiscella R., Southwell Y., Hirsch J.D. A new look at dry eye disease and its treatment. *Adv Ther*. 2000;17(2):84–93. DOI: 10.1007/BF02854841

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Майчук Дмитрий Юрьевич  
доктор медицинских наук, заведующий отделом терапевтической офтальмологии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Лошкарёва Анастасия Олеговна  
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела терапевтической офтальмологии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Цветкова Татьяна Владимировна  
ординатор отдела терапевтической офтальмологии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Maychuk, Dmitriy Yu.  
MD, PhD, head of ophthalmology therapeutic department  
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Loshkareva Anastasia O.  
PhD, research assistant of ophthalmology therapeutic department  
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Tsvetkova Tatiana V.  
resident of ophthalmology therapeutic department  
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

# Роль анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных и влияние лечения эритропозитином на частоту и тяжесть заболевания

В.И. Лебедев<sup>1</sup>Л.А. Катаргина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница»  
ул. Советская, 8, Барнаул, 656002, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):648–652

Недоношенные дети с экстремально низкой массой тела при рождении являются группой высокого риска развития тяжелых инвалидизирующих форм течения ретинопатии недоношенных. Проводимые консервативные методы лечения ретинопатии недоношенных малоэффективны. С учетом мультифакториальности ретинопатии недоношенных исследования, направленные на изучение дополнительных факторов риска, способствующих прогрессированию активной ретинопатии недоношенных, и разработку их медикаментозной коррекции, являются актуальными для практического здравоохранения. Для эффективной профилактики ретинопатии недоношенных и развития тяжелых инвалидизирующих стадий у недоношенных детей из группы риска необходима своевременная диагностика формы и тяжести анемии. Это является задачей неонатолога. Офтальмолог должен информировать неонатолога о возможности развития ретинопатии недоношенных у ребенка и необходимости диагностических и лечебных мероприятий для коррекции анемии. **Цель работы:** оценить влияние ранней анемии недоношенных на частоту и тяжесть ретинопатии недоношенных у детей группы риска и эффективность лечения эритропозитином. Проанализирована частота анемии у недоношенных группы риска (всего 1603 ребенка) и ее корреляция со степенью недоношенности. Анемия выявлена у 99–100 % детей с ретинопатией недоношенных. Сравнительная частота и тяжесть течения ретинопатии недоношенных у детей оценена в трех группах детей: с экстремально низкой массой тела при рождении и гестационным возрастом до 28 недель беременности (245 детей) — I группа, с гестационным возрастом 29–31 неделя беременности (471 ребенок) — II группа и более 31 недели (581 ребенок) — III группа. Установлено, что без лечения в I группе ретинопатия недоношенных развилась в 100 % случаев и завершилась неблагоприятными исходами (IV–V степень) в 13,64 %, что существенно выше ( $p < 0,01$ ), чем после лечения (1,78 %). Аналогичные показатели получены и во II и III группе. **Заключение.** Показана важная роль ранней анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных, причем чем меньше гестационный возраст ребенка на момент рождения, тем теснее связь анемии с ретинопатией недоношенных, что обусловлено несовершенством защитных механизмов глубоко недоношенных детей. Раннее применение эритропозитина существенно улучшает течение ретинопатии недоношенных и ее прогноз.

**Ключевые слова:** анемия недоношенных, ретинопатия недоношенных, эритропозитин, гестационный возраст, факторы риска, исход заболевания, офтальмологическое обследование

**Для цитирования:** Лебедев В.И., Катаргина Л.А. Роль анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных и влияние лечения эритропозитином на частоту и тяжесть заболевания. *Офтальмология*. 2020;17(3S):648–652. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-648-652>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Role of Retinopathy Anemia in the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity and the Effect of Erythropoietin Treatment on the Frequency and Severity of the Disease

V.I. Lebedev<sup>1</sup>, L.A. Katargina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Altai Regional Ophthalmological Hospital  
Sovietskaya str., 8, Barnaul, 656002, Russian Federation

<sup>2</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):648-652**

Premature infants with extremely low birth weight are at high risk of developing severe disabling forms of retinopathy of prematurity. Nonsurgical therapy methods of treatment of retinopathy in prematurity are ineffective. Taking into consideration the multifactoriality of retinopathy in prematurity, studies aimed at analyzing accessory risk factors aiding the progression of active retinopathy of prematurity and the development in their pharmacological therapy are relevant for practical healthcare. Effective prevention of retinopathy of prematurity and prevention of severe disabling stages in premature infants at risk require timely diagnosis of the form and severity of anemia. This is the neonatologist's task. The ophthalmologist should inform the neonatologist about the possibility of developing retinopathy of prematurity in a baby's eye and about the necessity for diagnostic and remedial measure to treat anemia. **The purpose** of this study was to assess the impact of early anemia of prematurity on the frequency and severity of retinopathy of prematurity in infants at risk and the effectiveness of its treatment with erythropoietin. The frequency of anemia in preterm risk group (total 1603 children) and its treatment with the degree of prematurity were analyzed. Anemia was manifested in 99–100 % of children with retinopathy of prematurity. The comparative frequency and severity of retinopathy of prematurity was observed in three groups of infants: with extremely low birth weight and gestational age up to 28 weeks of pregnancy (245 children) group I, with gestational age 29–31 weeks of pregnancy (471 children) group II, and more than 31 weeks (581 children) group III. It was found that without treatment in group I retinopathy of prematurity developed in 100 % of cases and ended with adverse outcomes (IV–V degree of retinopathy of prematurity) in 13.64 %, which is significantly higher ( $p < 0.01$ ) than after treatment (1.78 %). Similar index was found in groups II and III. **Conclusion.** We traced the importance of early premature anemia in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. It helped us to conclude that the lower the gestational age of the child at the time of birth stronger linked with the dependence of anemia and retinopathy of prematurity. Both of them are associated with the imperfection of the protective mechanisms of preterm infants. Early prescription of erythropoietin significantly improves the clinical course of retinopathy of prematurity and its prognosis.

**Keywords:** premature anemia, premature retinopathy, erythropoietin, gestational age, risk factors, disease outcome, ophthalmological examination

**For citation:** Lebedev V.I., Katargina L.A. The Role of Retinopathy Anemia in the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity and the Effect of Erythropoietin Treatment on the Frequency and Severity of the Disease. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):648–652. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-648-652>

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

**There is no conflict of interests**

В основе развития ретинопатии недоношенных (РН) лежит глубокая недоношенность ребенка с завершением формирования структур глаза, и в частности сетчатки, в неестественных условиях. При этом в патогенезе заболевания принимает участие обширный спектр факторов, действующих как непосредственно, так и опосредованно. Среди клинических факторов риска развития РН важное место занимает ранняя анемия недоношенных (РАН) [1, 2], частота которой у недоношенных колеблется от 16,5 до 91,3 %, причем она тем выше, чем меньше гестационный возраст ребенка [3].

В патогенезе анемии недоношенных основную роль играют факторы незавершенного онтогенеза, в связи с этим ее называют эритропоэтин-дефицитной. Для лечения анемии (А) применяют гемотрансфузии эритроцитарной массы и/или эритропоэтин. Роль эритропоэтина как лечебного фактора и как одного из факторов неонатогенеза активно обсуждается в литературе [4].

Y. Chen и соавт. [5] изучали роль эритропоэтина в эксперименте на модели кислород-индуцированной ретинопатии. Было показано, что дефицит эритропоэтина на первой фазе ретинопатии способствует развитию заболевания, а его введение в этот период предотвращает развитие ишемии. Напротив, применение эритропоэтина на поздних фазах РН усугубляет течение заболевания. Анализ результатов применения эритропоэтина в клинике у пациентов с РН демонстрирует наличие противоречивых результатов [6–9].

В связи с этим изучение роли анемии как одного из факторов риска развития РН, а также влияния лечения эритропоэтином на развитие РН представляется весьма актуальным.

**Цель исследования:** оценить влияние анемии и эффективность лечения эритропоэтином на частоту и тяжесть РН недоношенных группы риска по развитию РН.

V.I. Lebedev, L.A. Katargina

Contact information: Lebedev Vladimir I. [sibvil@bk.ru](mailto:sibvil@bk.ru)

The Role of Retinopathy Anemia in the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity and the Effect...

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделения выхаживания недоношенных новорожденных КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница». Были проанализированы истории болезни 1603 младенцев, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница» за 11 лет (с 2006 по 2016 г.).

Всем недоношенным младенцам группы риска по РН было проведено офтальмологическое обследование по стандартной методике и включало: визуальный осмотр, осмотр оптических сред в проходящем свете, прямую и обратную офтальмоскопию глазного дна в условиях максимального миоза с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа Heine, линз 20 и 30 диоптрий, векоподъемников и крючков для склерокомпрессии. При необходимости выполняли ультразвуковое исследование глазного яблока, а с 2012 года осмотр глазного дна дополняли осмотром на ретинальной педиатрической камере RetCam-Shuttle с углом обзора 130°. Признаки РН оценивали в соответствии с Международной классификацией РН, принятой в 1984 г., с дополнением 2005 г. [10].

Всем детям было выполнено лабораторное исследование красной крови с использованием гематологического анализатора с подсчетом эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW), определением ретикулоцитов в мазке крови, сывороточного железа и биохимических показателей крови (общий билирубин и его фракции, белок). Анемия недоношенных была диагностирована неонатологом на основании клинических признаков и лабораторных данных, после уточнения формы и степени тяжести заболевания выполняли лечебные мероприятия по коррекции анемии.

Лечение анемии эритропоэтином проводили в соответствии с протоколом применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения ранней анемии недоношенных [11]. Применяли препараты эритропоэтина (рекормон или эральфон) 300 МЕ/кг массы тела подкожно, кратность 3 раза в неделю в течение 4–5 недель, курс 12–15 инъекций. Одновременно вводили препарат железа — мальтофер в виде капель в дозе 2,5 мг/кг массы, при снижении гемоглобина ниже 110 г/л дозу увеличивали до 5 мг/кг. Использовали также фолиевую кислоту в дозе 500–1000 мкг/сут. Лечение проводили в ранние сроки — до развития РН.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 1603 недоношенных ребенка, находившихся в разное время на лечении в отделении выхаживания недоношенных, анемия недоношенных выявлена у 1297 младенцев, что составило 80,91 % (табл. 1).

Выявлена корреляция частоты анемии со степенью недонашивания, при этом с нарастанием частоты от 67,95 % у детей с 32–34-й неделей гестации до 100 % — в группе глубоко недоношенных.

В свою очередь, установлено, что у большинства детей с РН имела место анемия разной степени выраженности (табл. 2).

Сопоставление частоты анемии и развития РН при разных сроках гестации на момент рождения представлено в таблице 3. Достоверная связь анемии с частотой РН прослежена лишь у детей меньше 32 недель гестации на момент рождения и была более выраженной у детей с ранним сроком гестации (<28 недель).

Безусловно, в дальнейшем для более четкого представления об их взаимосвязи необходимо оценивать и степень выраженности анемии, и тяжесть РН в разных ситуациях.

**Таблица 1.** Заболеваемость детей анемией недоношенных

**Table 1.** Incidence rate of premature anemia among infants

Срок гестации на момент рождения / The gestational age at birth	Число детей / Number of children	
	Всего / In total	Частота анемии абс. / The frequency of anaemia abs (%)
До 28 недель / Up to 28 weeks	245	245 (100 %)
29–31 неделя / 29–31 weeks	503	471 (93,64 %)
32–34 недели / 32–34 weeks	855	581 (67,95 %)
Всего / In total	1603	1297 (80,91 %)

**Таблица 2.** Заболеваемость детей с РН анемией недоношенных

**Table 2.** The incidence rate of anemia among infants with ROP of prematurity

Срок гестации на момент рождения / The gestational age at birth	Число детей / Number of children	
	Всего с РН абс. / With ROP in total abs (%)	С анемией абс. / With anemia in total abs (%)
До 28 недель / Under 28 weeks	213 (13,29 %)	213 (100 %)
29–31 неделя / 29–31 weeks	367 (22,9 %)	366 (99,73 %)
32–34 недели / 32–34 weeks	219 (13,66 %)	217 (99,09 %)
Всего / In total	799 (49,84 %)	796 (99,63 %)

**Таблица 3.** Общая характеристика недоношенных (частота анемии и РН) при разных сроках гестации**Table 3.** General characteristics of premature infants (anemia frequency and ROP) at different gestation periods

Срок гестации на момент рождения / The gestational age at birth	Всего / In total	Всего с А. / With anemia in total	СРН / With ROP	Без РН / Without ROP
До 28 недель / Under 28 weeks	245	245 (100 %)	213 (86,94 %)	32 (13,06 %)*
29–31 неделя / 29–31 weeks	503	471 (93,64 %)	366 (77,71 %)	105 (22,29 %)*
32–34 недели / 32–34 weeks	855	581 (67,95 %)	217 (37,35 %)	364 (62,55 %)
Всего / In total	1603	1297 (80,91 %)	796 (61,37 %)	501 (38,63 %)*

Примечание: \* — различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

Note: \* — the differences are significant ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика РН по стадиям у детей с ГВ до 28 недель**Table 4.** Comparative analysis of ROP by stages among infants with the gestational age at birth under 28 weeks

РН / ROP	Число детей с анемией / The number of children with anemia ( $n = 245$ )	
	Леченных эритропоэтином / Treated with erythropoietin ( $n = 201$ )	Без лечения / Without treatment ( $n = 44$ )
РН 1 ст. / ROP st. I	83 (49,11 %)	26 (59,09 %)
РН 2 ст. / ROP st. II	55 (32,54 %)	7 (15,91 %)
РН 3 ст. / ROP st. III	28 (16,57 %)	5 (11,36 %)
РН 4 ст. / ROP st. VI	3 (1,78 %)	5 (11,36 %)
РН 5 ст. / ROP st. V	0	1 (2,28 %)
РН всего / ROP total	169 (84,08 %)	44 (100 %)

**Таблица 5.** Характеристика РН по стадиям в сравниваемых группах (ГВ до 29–31 недели)**Table 5.** ROP characteristics by stages in the compared groups (The gestational age at birth under 29–31 weeks)

РН / ROP	Число детей с анемией / The number of children with anemia ( $n = 471$ )	
	Леченных эритропоэтином / Treated with erythropoietin ( $n = 179$ )	Без лечения / Without treatment ( $n = 292$ )
РН 1 ст. / ROP st. I	65 (80,25 %)	210 (73,68 %)
РН 2 ст. / ROP st. II	11 (13,58 %)	61 (21,41 %)
РН 3 ст. / ROP st. III	5 (6,17 %)	10 (3,51 %)
РН 4 ст. / ROP st. VI	0	3 (1,05 %)
РН 5 ст. / ROP st. V	0	1 (0,35 %)
РН всего / ROP total	81 (45,25 %)	285 (97,6 %)

Для анализа влияния терапии анемии на частоту и тяжесть РН мы провели сравнительное изучение двух групп недоношенных детей, получавших эритропоэтин и нелеченых.

Анализ влияния эритропоэтина на частоту и тяжесть РН проводили отдельно в группах детей с разными сроками гестации на момент рождения, учитывая различные исходные риски, связанные со степенью недоношенности, с нарастанием частоты от 67,95 % у детей 32–34 недель гестации до 100 % в группе глубоко недоношенных.

Как следует из таблицы 4, у недоношенных младенцев без лечения эритропоэтином РН развилась в 100 % случаев и достоверно чаще завершилась неблагоприятными исходами (IV–V ст. РН) — 1,78 и 13,64 % соответственно  $p < 0,001$ .

Аналогичные показатели получены и для детей с ГВ 29–31 неделя (табл. 5), общая частота РН в сравнительных

группах составила 42,25 и 97,6 %, а частота неблагоприятных исходов — 0 и 2,79 %, соответственно.

У более зрелых детей (табл. 6), получивших лечение эритропоэтином, РН практически не встречалась и протекала в легкой форме с самопроизвольным регрессом, в отличие от группы детей с анемией, но без лечения.

Таким образом, выявлено отчетливое благотворное влияние раннего применения эритропоэтина у детей с РАН. Однако следует отметить, что и без лечения анемии у детей последней группы (32–34 недели гестации) РН развилась не у всех, а лишь в 62,5 % случаев, что свидетельствует о наличии более выраженных компенсаторных возможностей. Тем не менее это существенно превышает среднюю частоту РН в этой группе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают, что анемия недоношенных является важным фактором риска РН

**Таблица 6.** Характеристика РН по стадиям в сравниваемых группах (ГВ до 32–34 недели)**Table 6.** ROP characteristics by stages in the compared groups (the gestational age at birth under 32–34 weeks)

РН / ROP	Число детей с анемией / The number of children with anemia (n = 581)	
	Леченных эритропоэтином / Treated with erythropoietin (n = 237)	Без лечения / Without treatment (n = 344)
РН 1 ст. / ROP st. I	2 (100 %)	196 (91,16 %)
РН 2 ст. / ROP st. II	0	13 (6,05 %)
РН 3 ст. / ROP st. III	0	0
РН 4 ст. / ROP st. VI	0	5 (2,33 %)
РН 5 ст. / ROP st. V	0	1 (0,46 %)
РН всего / ROP total	2 (0,84 %)	215 (62,5 %)

и играет существенную роль в патогенезе и исходе РН. Причем чем меньше гестационный возраст ребенка на момент рождения, тем теснее связь анемии и РН, что связано с несовершенством защитных механизмов глубоко недоношенных детей.

На большом клиническом материале нами подтверждено, что раннее применение эритропоэтина для лечения

анемии существенно улучшает исходы заболевания, а также общую частоту РН в группе детей с ранними сроками гестации.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лебедев В.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста;  
Катаргина Л.А. — научное редактирование.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, Savman K, Smith L.E.H., Hellstrom A. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2019;86(2):276–282. DOI: 10.1038/s41390-018-0186-6
- Lundgren P, Athikarisamy S.E., Patole S., Lam G.C., Smith L.E.H., Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2018;107(5):759–766. DOI: 10.1111/apa.14187
- Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Аламовская Г.А. Анемия недоношенных детей. Патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Медицинский совет.* 2015;6:11–17. [Saharova E.S., Keshishchyan E.S., Alamovskaya G.A. Anemia in premature babies. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. *Meditsinskiy Sovet (Medical Council) = Medicinskij sovet.* 2015;6:11–17 (In Russ.)].
- Watanabe D, Suzuma K., Matsui S. Erythropoietin as retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:782–792. DOI: 10.1056/NEJMoa041773
- Chen Y., Connor K.M., Aderman C.M., Smith L.E. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J. Clin. Invest.* 2008;118(2):526–533. DOI: 10.1172/JCI33813
- Aher S., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;19(3):CD004865. DOI: 10.1002/14651858.CD004865.pub2
- Figueras-Alloy J, Alvarez-Dominques E, Morales-Ballus M., Salvia-Roiges M.D., Moretones-Sunol G. Early administration of Erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *Ann. Hediatr (Barc).* 2010;73(6):327–333. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.09.001
- Chou H.H., Chung M.Y., Zhou X.G., Lin H.C. Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):48–56. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.03.006
- Kandasamy Y., Kumar P., Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2014;28(7):814–818. DOI: 10.1038/eye.2014.95
- The International classification of ROP — revised. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(7):991–999. DOI: 10.1001/archophth.123.7.991
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. 2014 (дата обращения: 23.10.2019). [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of early anemia in premature infants. 2014 (date of issue 23.10.2019) (In Russ.)]. URL: <https://docplayer.ru/39020004-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-ranney-anemii-ndonoshennyh-detey.html>

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница»  
Лебедев Владимир Ильич  
заведующий 2-м офтальмологическим отделением  
ул. Советская, 8, Барнаул, 656002, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4840-3135>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Катаргина Людмила Анатольевна  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

### ABOUT THE AUTHORS

Altai Regional Ophthalmological Hospital  
Lebedev Vladimir I  
head of 2nd ophthalmology department  
Sovietskaya str., 8, Barnaul, 656002, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4840-3135>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Katargina Ludmila A.  
MD, Professor, deputy director  
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## Внутриглазная медуллоэпителиома (серия клинических случаев)

С.В. Саакян<sup>1,2</sup>А.Ю. Цыганков<sup>1,2</sup>А.М. Майбогин<sup>1</sup>А.Г. Амирян<sup>1</sup>М.Р. Хлгатян<sup>1</sup>, М.Г. Жильцова<sup>1</sup>, И.П. Хорошилова-Маслова<sup>1</sup>, Г.П. Захарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):653–663

**Цель:** ретроспективный анализ клинических, инструментальных, цитологических и патоморфологических особенностей внутриглазной медуллоэпителиомы на основе собственных наблюдений за период с 2005 по 2018 г. **Пациенты и методы.** За определенный период времени в отделе офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца обследовано 9 пациентов в возрасте от 1 до 44 лет включительно (5 мужчин и 4 женщины) с подтвержденным гистологически диагнозом внутриглазной медуллоэпителиомы (медуллобластомы). Средний возраст пациентов при оценке витального статуса составил  $15,8 \pm 13,5$  года, средний возраст на момент постановки диагноза «внутриглазное новообразование» —  $9,5 \pm 11,0$  года. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-инструментальное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковую доплерографию (ACUSON, CLJA), а также общесоматическое обследование. Анализ исходного состояния глаз (до госпитализации в стационар) проведен ретроспективно по данным амбулаторных карт. В одном случае выполнена иридоциклосклерэктомия, в восьми случаях — энуклеация пораженного глаза с последующим патогистологическим исследованием, а также анализ отдаленных результатов лечения. **Результаты.** Представлен детальный анализ девяти клинических случаев с подробным описанием клинической картины, характерных эхографических признаков медуллоэпителиомы (неоднородная структура опухоли, анэхогенные включения (кисты) в толще опухоли). По локализации выделяли опухоль цилиарного тела ( $n = 3$ ), цилиарного тела и радужки ( $n = 2$ ), сетчатки ( $n = 1$ ), сетчатки, хориоидеи и ДЗН ( $n = 1$ ), цилиарного тела и хориоидеи ( $n = 1$ ), хориоидеи с прорастанием в экстраокулярные мышцы и зрительный нерв ( $n = 1$ ). В восьми случаях выполнена энуклеация, из них в одном ей предшествовала иридэктомия и тонкоигольная аспирационная биопсия. У одного пациента проведено локальное органосохранное лечение (иридоциклосклерэктомия) при наличии опухоли цилиарного тела и радужки. Представлены патоморфологические и цитологические особенности опухоли. Из 9 пациентов 8 живы и не имеют признаков метастазирования. Один пациент умер через 3 года после лечения. **Заключение.** Несмотря на относительную редкость, медуллоэпителиома должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с подозрением на ретинобластому, беспигментную увеальную меланому, аденокарциному ретинального пигментного эпителия и другие редкие внутриглазные новообразования.

**Ключевые слова:** внутриглазная опухоль, медуллоэпителиома, медуллобластома, ретинобластома, увеальная меланوما

**Для цитирования:** Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Майбогин А.М., Амирян А.Г., Хлгатян М.Р., Жильцова М.Г., Хорошилова-Маслова И.П., Захарова Г.П. Внутриглазная медуллоэпителиома (серия клинических случаев). *Офтальмология*. 2020;17(3S):653–663. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-653-663>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Intraocular Medulloepitheliomae (Clinical Case Series)

S.V. Saakyan<sup>1,2</sup>, A.Yu. Tsygankov<sup>1,2</sup>, A.M. Maybogin<sup>1</sup>, A.G. Amiryanyan<sup>1</sup>, M.R. Khlghatyan<sup>1</sup>, M.G. Zhil'tsova<sup>1</sup>, I.P. Khoroshilova-Maslova<sup>1</sup>, G.P. Zakharova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State Medical Stomatological University  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):653–663

**Purpose.** Retrospective analysis of clinical, instrumental, cytological and pathological features of intraocular medulloepithelioma based on our own experience in the period from 2005 to 2018. **Patients and Methods.** For a specified period of time in the department of ocular oncology and radiology in Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases we examined 9 patients aged from 1 to 44 years (5 men and 4 women), with a confirmed histological diagnosis of intraocular medulloepithelioma (medulloblastoma). The average age of patients in assessing vital status was  $15.8 \pm 13.5$  years, the average age at the time of making the diagnosis "intraocular neoplasm" was  $9.5 \pm 11$  years. All patients underwent a comprehensive clinical and instrumental ophthalmologic examination, which included visometry, tonometry, perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, Doppler ultrasound (ACUSON, USA), as well as general physical examination. Analysis of the initial status (before hospitalization) was carried out retrospectively according to the data of outpatient records. In one case, iridocyclosclerectomy was performed, in eight cases — enucleation of the affected eye followed by histopathological examination, as well as analysis of long-term results of treatment. **Results.** A detailed analysis of nine clinical cases is presented, including typical clinical features, echographic signs of a medulloepithelioma (heterogeneous structure of the tumor, anechoic inclusions (cysts) in the thickness of the tumor) are presented. According to the localization, we observed the tumor of the ciliary body ( $n = 3$ ), the ciliary body and iris ( $n = 2$ ), the retina ( $n = 1$ ), the retina, the choroid and the optic nerve disc ( $n = 1$ ), the ciliary body and the choroid ( $n = 1$ ) and the choroid with invasion in extraocular muscles and optic nerve ( $n = 1$ ). In 8 cases, enucleation was performed, one case was preceded by an iridectomy and a fine-needle aspiration biopsy. One patient underwent local conservative treatment (iridocyclosclerectomy) in the presence of a tumor of the ciliary body and iris. Pathological and cytological features of the tumor were presented. 8 of 9 patients were alive and had no signs of metastases. One patient died 3 years after treatment. **Conclusions.** Despite the relative rarity, medulloepithelioma should be included in the differential-diagnostic series in patients with suspected retinoblastoma, non-pigmented uveal melanoma, adenocarcinoma of the retinal pigment epithelium, and other rare intraocular neoplasms.

**Keywords:** intraocular tumor, medulloepithelioma, medulloblastoma, retinoblastoma, uveal melanoma

**For citation:** Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Maybogin A.M., Amiryanyan A.G., Khlghatyan M.R., Zhil'tsova M.G., Khoroshilova-Maslova I.P., Zakharova G.P. Intraocular Medulloepitheliomae (Clinical Case Series). *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):653–663. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-653-663>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Внутриглазная медуллоэпителиома (МЭ) — редкая эмбриональная опухоль, возникающая из примитивного медуллярного эпителия на всем протяжении внутреннего слоя глазного бокала [1, 2]. Наиболее часто опухоль развивается из непигментированного цилиарного эпителия *pars plicata*, реже — в радужке, сетчатке или диске зрительного нерва [3–6].

МЭ цилиарного тела чаще манифестирует у детей в возрасте от 2 до 5 лет, случаи выявления опухоли у взрослых редки [7–9]. В настоящее время подтвержденный наследственного характера МЭ не представлено [10], однако опухоль может быть манифестацией синдрома предрасположенности к опухолям, ассоциированного с DICER-обусловленной плевроролечной бластомой [11].

Первоначально A.J. Badel и F. Lagrange в 1892 году назвали МЭ термином *carcinoma primitive* (примитивная карцинома) [12], после этого в 1904 году F.H. Verhoeff предложил термин «тератонейрома» [3]. В 1908 году E. Fuchs уточнил природу опухоли, описав ее как «диктиому», что свидетельствовало об обнаружении сети

медуллярных эпителиальных полос [2]. Термин «медуллоэпителиома» был впервые предложен Grinker в 1931 году [13].

По своему патоморфологическому строению внутриглазная медуллоэпителиома классифицируется на тератоидные и нетератоидные, а также доброкачественные и злокачественные варианты [1, 7–9, 14]. В литературе описано 3 значимые серии клинических случаев МЭ — 56 в работе W.L. Broughton и L.E. Zimmerman [7], 16 — в работе C.R. Canning и соавт. [9] и 10 случаев в работе J.A. Shields и соавт. [8]. Анализ описанных работ показал, что частота нетератоидных МЭ составила от 50 до 63 % (10–31 % доброкачественных и 19–40 % злокачественных), а тератоидных — от 38 до 50 % (0–31 % доброкачественных и 19–50 % злокачественных) [7–9].

В некоторых случаях исход заболевания неблагоприятен. Такое развитие новообразования чаще всего связано с распространением за пределы глаза [7], но также описаны отдаленные метастазы в лимфатические узлы, околоушные железы, легкие и средостение [7, 8]. В доступной литературе нам удалось найти 13 описанных случаев МЭ у взрослых. Средний возраст

манифестации заболевания составил 44 года (в диапазоне 23–79 лет), пятерым пациентам диагноз был поставлен на пятой декаде их жизни. В большинстве случаев был отмечен существенный временной промежуток между проявлением первых симптомов и установлением диагноза [7, 8, 15–19].

Возможным объяснением поздней манифестации МЭ, врожденного новообразования может служить тот факт, что эмбриональная опухоль возникает в раннем периоде жизни, но ее трансформация в агрессивное новообразование с развитием характерных симптомов происходит позднее [8, 15, 17]. По данным К. Sosinska-Mielcarek и соавт. [20], у одного из пациентов отслойка сетчатки неясного генеза была выявлена в 16 лет, что привело к потере зрения на левом глазу, 28 лет спустя у того же пациента была диагностирована тератоидная МЭ. Химиотерапия с применением цисплатина оказалась неэффективной, вместе с тем пациент продемонстрировал умеренно выраженный ответ на органосохранную лучевую терапию. Несмотря на это, пациент скончался через 6 месяцев после завершения лучевой терапии в результате интракраниального распространения опухоли [20].

**Цель** — ретроспективный анализ клинических, инструментальных, цитологических и патоморфологических особенностей внутриглазной медуллоэпителиомы на основе собственных наблюдений за период с 2005 по 2018 г.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За означенный период времени в отделе офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца обследовано 9 пациентов в возрасте от 1 до 44 лет включительно (5 мужчин и 4 женщины) с подтвержденным гистологически диагнозом внутриглазной медуллоэпителиомы (медуллобластомы). Средний возраст пациентов при оценке витального статуса составил  $15,8 \pm 13,5$  года, средний возраст на момент постановки диагноза «внутриглазное новообразование» —  $9,5 \pm 11,0$  года.

Всем пациентам проведено комплексное клиничко-инструментальное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковую доплерографию (Acuson, США), а также общесоматическое обследование. В одном случае проведена иридоциклоглосклерэктомия, в восьми — энуклеация пораженного глаза с последующим патогистологическим исследованием. Проведен анализ отдаленных результатов лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Пациент М., 23 года, поступил в стационар с подопреением на новообразование хориоидеи, со вторичной неоваскулярной болящей глаукомой, осложненной катарактой на OS. Изменения со стороны OS наблюдались с детства, в связи с этим было высказано предположение о наличии ретинобластомы. При поступлении: зрение OD = 1,0; OS = ноль, ВГД OD = 20 мм рт. ст., OS = 34–35 мм рт. ст., при биомикроскопии выявлен рубец радужки, паралитический мидриаз, истончение пигментной каймы, помутнение хрусталика в ядре и кортикальных слоях. Офтальмоскопию глазного дна OS провести не удалось из-за состояния оптических сред. По данным эхографии OS выявлена плюс-ткань с плотными включениями в центральном отделе с проминенцией 12,2 мм и диаметром основания 17,9 мм, вторичная отслойка сетчатки. Пациенту была проведена энуклеация OS. Во время операции при ревизии глазного яблока в нижненаружном квадранте на поверхности склеры обнаружен багрово-синюшный мягкоэластический конгломерат тканей, состоящий из мышцы и ткани, подозрительной на опухоль (серо-розового цвета, рыхлая). Зрительный нерв визуально не изменен. По данным патогистологического исследования была выявлена злокачественная медуллоэпителиома, формирующая экстрабульбарный рост опухоли в экстраокулярных мышцах, инфильтрирующая

**Таблица 1.** Пациенты с внутриглазной медуллоэпителиомой

**Table 1.** Patients with intraocular medulloepithelioma

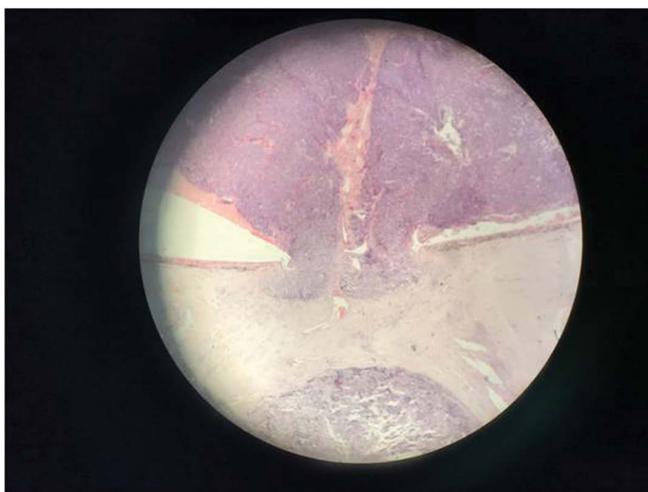
№	Пол / Sex	Возраст (лет) / Age (years)	Глаз / Eye	Локализация / Localization	Вид лечения / Treatment type	Сроки наблюдения (мес.) / Follow-up (months)	Статус в настоящее время / Present status
1	м	23	OS	Хориоидея + экстраокулярные мышцы + зрительный нерв	Энуклеация + дистанционная гамма-терапия + ПХТ	36	Умер
2	ж	17	OD	Сетчатка	Энуклеация + интраоперационная химиотерапия	109	Жива
3	ж	33	OD	Цилиарное тело	Энуклеация	107	Жива
4	ж	6	OD	Цилиарное тело + хориоидея + УПК + стекловидное тело	Энуклеация	89	Жива
5	м	1	OS	Цилиарное тело + радужка	Иридоциклоглосклерэктомия	84	Жив
6	м	2	OS	Сетчатка + хориоидея + ДЗН	Энуклеация	46	Жив
7	м	1	OS	Цилиарное тело	Энуклеация	49	Жив
8	ж	13	OD	Цилиарное тело	Энуклеация	6	Жива
9	м	4	OD	Радужка + цилиарное тело	Иридэктомия + ТИАБ + энуклеация	6	Жив

наружные слои зрительного нерва. В дальнейшем больному была проведена дистанционная гамма-терапия и полихимиотерапия в условиях нейрохирургического стационара. Несмотря на это, больной погиб через 3 года в результате распространения опухоли в головной мозг.

Пациентка К., 17 лет, поступила в стационар с внутриглазным новообразованием  $T_4N_0M_0$ , вторичной болящей глаукомой, вторичной катарактой, буфтальмом. Анамнез заболевания около 5 лет. При поступлении: зрение OD = ноль; OS = 1,0. ВГД OD = 38 мм рт. ст., OS = 18 мм рт. ст. При биомикроскопии выявлен овальный участок проминенции в нижнем отделе глазного яблока, диффузный отек роговицы, глубокая васкуляризация лимба, наличие мелкой передней камеры, паралимпический мидриаз, диффузное помутнение структуры хрусталика OD. Офтальмоскопию глазного дна OD провести не удалось из-за состояния оптических сред. По данным дуплексного сканирования OD субретинально в области ДЗН выявлен плотный, с неоднородной структурой очаг, распространенная отслойка сетчатки, на которой визуализировался менее плотный очаг (аваскулярный), повышение скорости кровотока в центральной артерии сетчатки. По данным КТ орбит с контрастным усилением было выявлено повышение плотности и утолщение зрительного нерва, линзовидная зона повышенной плотности в заднем полюсе OD. Пациентке была проведена энуклеация OD в сочетании с интраоперационной химиотерапией (карбоплатин, винкристин, циклофосфан). По данным патогистологического исследования была выявлена злокачественная медуллобластома сетчатки с выраженной митотической активностью, активным ангиогенезом, прорастанием опухоли по центральной

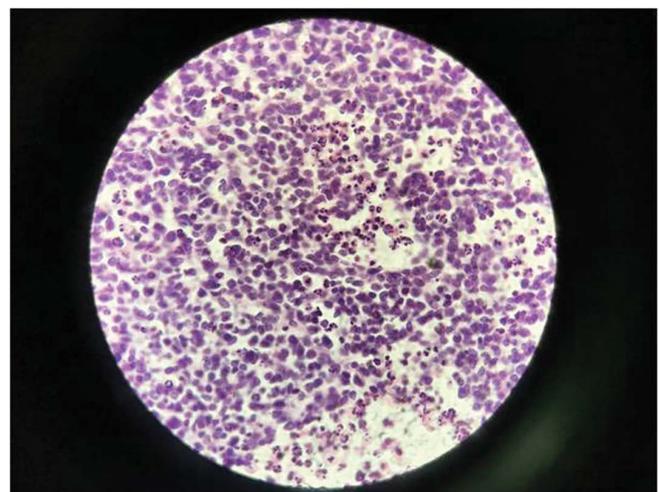
оси зрительного нерва до линии отсечения. Согласно патоморфологическому заключению в области ДЗН определялся диффузный рост мелких атипичных гиперхромных клеток, которые напоминали примитивный медуллярный эпителий, формирующиеся розеточные структуры (рис. 1, 2). Опухоль обильно вращалась в зрительный нерв через решетчатую пластинку и достигла края резекции. В области цилиарного тела с обеих сторон определялся рост атипичной ткани, аналогичной таковой в основном в очаге. С одной стороны в области лимба формировался очаг опухолевого роста в области эписклеры. Через 9 лет после операции пациентка была жива, метастазов выявлено не было.

Пациентка С., 33 года, поступила в стационар с пигментным иридоцилиарным новообразованием  $T_3N_0M_0$ , вторичной гипертензией, вторичной катарактой на OD. Первые жалобы появились за 1,5 года до госпитализации. При поступлении: зрение OD = движение руки у лица; OS = 1,0, ВГД OD = 27 мм рт. ст., OS = 20 мм рт. ст. При биомикроскопии выявлена неравномерная передняя камера, в центральном и верхнем отделе имевшая контакт эндотелия роговицы с новообразованием, а также имбиция радужки в центральном и верхнем отделе проминирующей пигментированной компактной тканью с собственными сосудами. Зрачок был полностью прикрыт новообразованной тканью. При медикаментозном мидриазе определялось неравномерно-пигментированное новообразование в задней камере, диффузное помутнение хрусталика во всех слоях. Офтальмоскопию глазного дна OD провести не удалось из-за состояния оптических сред. По данным дуплексного сканирования OD выявлена сильно проминирующая неравномерной



**Рис. 1.** Медуллоэпителиома в заднем отделе глазного яблока с вращанием в ДЗН и прорастанием на наружную поверхность склеры. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 10$

**Fig. 1.** Medulloepithelioma in the posterior part of the eyeball with growing into the optic nerve disc and dissemination on the outer surface of the sclera. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 10$  increase



**Рис. 2.** Медуллоэпителиома. Формирование примитивных розеточных структур из медуллярного эпителия. Реактивная воспалительная инфильтрация в зоне опухолевого роста. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 20$

**Fig. 2.** Medulloepithelioma. The formation of primitive rosette structures of the medullary epithelium. Reactive inflammatory infiltration in the area of tumor growth. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 20$  increase

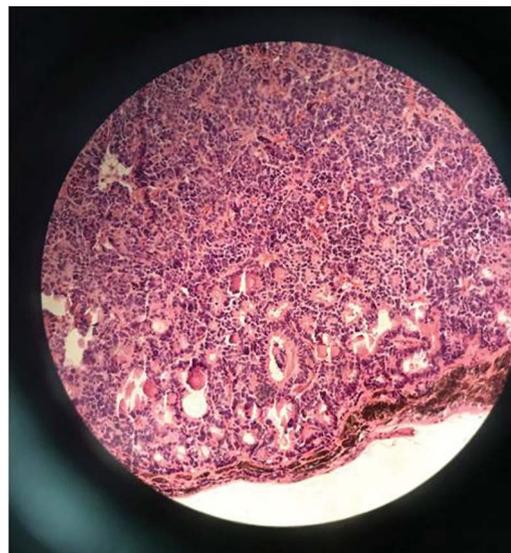
плотности плюс-ткань в передней и задней камере, контактирующая с роговицей и хрусталиком, с распространением на цилиарное тело. Пациенту была проведена энуклеация ОД. По данным патогистологического исследования была выявлена медуллоэпителиома, исходящая из беспигментного эпителия цилиарного тела. В области цилиарного тела определялся крупный узел, состоящий из атипичных клеток, которые напоминали примитивный нейроэпителий с формированием множественных розеточных структур и очагами кальцификации (рис. 3, 4). По результатам иммуногистохимического исследования выявлена нейроэктодермальная опухоль. Через 9 лет после операции пациентка была жива, метастазы отсутствовали.

Пациентка В., 6 лет, поступила в стационар с внутриглазным процессом неясного генеза на ОД. При поступлении: зрение ОД = ноль; OS = 1,0. ВГД ОД = 16 мм рт. ст., OS = 20 мм рт. ст. При биомикроскопии выявлен легкий отек век, расширение эписклеральных сосудов, мелкая передняя камера, субатрофичность радужки, сглаженность рисунка крипты, помутнения во всех слоях хрусталика. Офтальмоскопию глазного дна ОД провести не удалось из-за состояния оптических сред. По данным ультразвукового исследования глаза в режиме двумерной серошкальной эхографии в наружном отделе глазного яблока на крайней периферии выявлено образование грибовидной формы с проминенцией 9,5 мм неоднородной структуры, вторичная тотальная отслойка сетчатки, фиброз в стекловидном теле. В режиме цветового доплеровского картирования в проекции опухоли определяли картограммы собственных сосудов образования (рис. 5а, б).

Пациентке была проведена энуклеация ОД. По данным патогистологического исследования была выявлена злокачественная медуллоэпителиома цилиарного тела с прорастанием в хориоидею, в угол передней камеры и стекловидное тело (рис. 6). Через 7,5 года после операции пациентка была жива, метастазов выявлено не было.

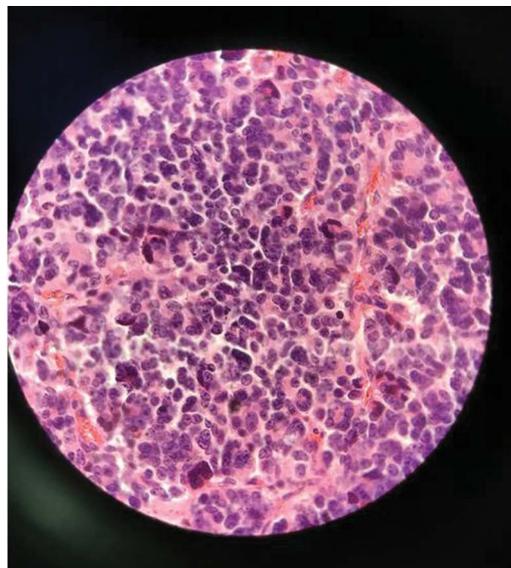
Пациент Ш., 1 год, поступил в стационар с иридоцилиохориоидальным новообразованием с признаками активного роста на OS. При поступлении: предметное зрение на ОУ, ВГД в пределах нормы. При биомикроскопии выявлена неравномерная передняя камера, зрачок вытянут к 2–5 часам, от зрачковой каймы с 2 до 5 часов к корню радужки определялась неравномерно проминирующая ткань с чередованием темно-коричневого и серовато-зеленого цвета. В толще ткани визуализировалась собственная сосудистая сеть. При офтальмоскопии патологии на глазном дне выявлено не было. По данным гониоскопии УПК широкий, новообразование распространялось на УПК с 2 до 6 часов. По данным УЗБМ в наружном отделе на радужке выявилось проминирующее гетерогенное образование, распространяющееся на цилиарное тело. Пациенту была проведена иридоцилоэктомию, при этом образование было полностью удалено. По соматическому состоянию пациент

был выписан из больницы в день операции. По данным гистологического исследования у пациента была диагностирована медуллоэпителиома цилиарного тела, прорастающая в корень радужки. Проведенное иммуногистохимическое исследование выявило положительную реакцию на S-100 у NSE, умеренно положительную реакцию на виментин и отрицательную реакцию на НМВ-45, актин, мелан-А и цитокератин. Через 7 лет



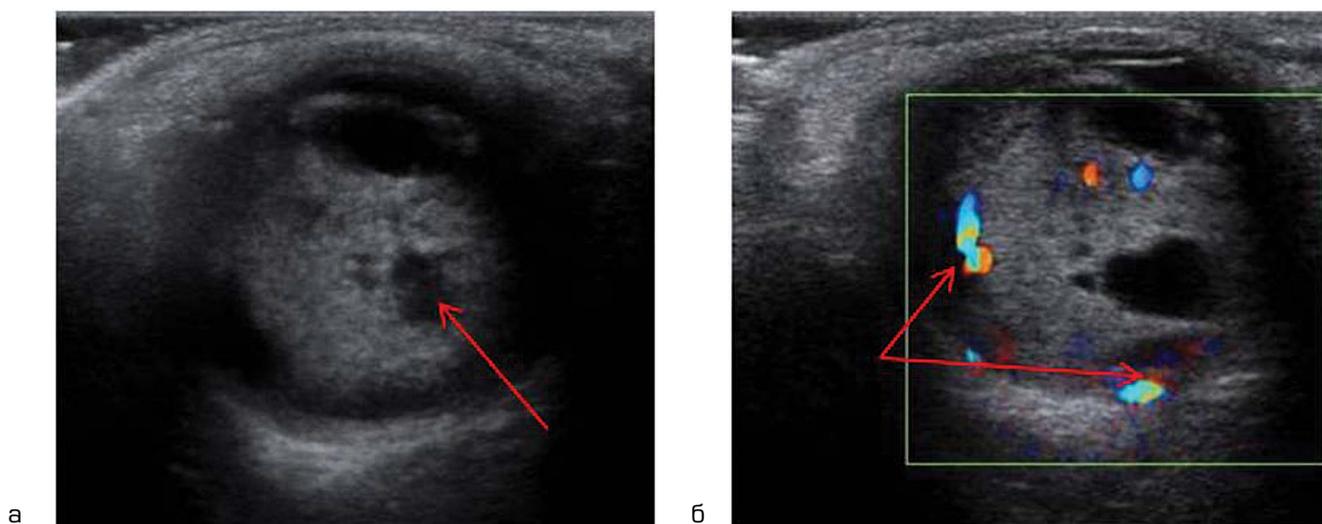
**Рис. 3.** Медуллоэпителиома. Смешанный тубулярно-солидный характер роста. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 10$

**Fig. 3.** Medulloepithelioma. Mixed tubular-solid growth. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 10$  increase



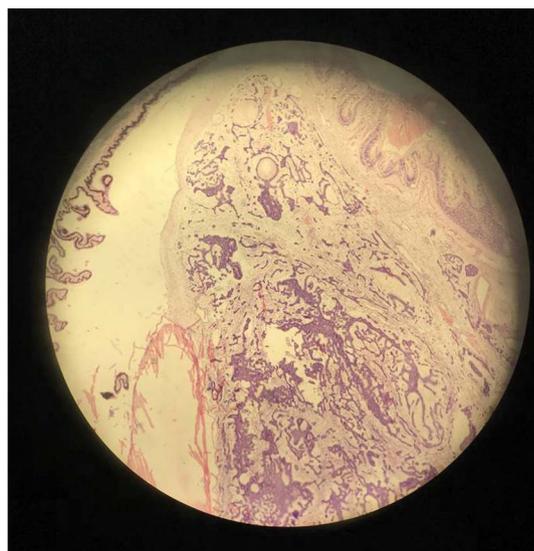
**Рис. 4.** Недифференцированная медуллоэпителиома. Солидный рост гиперхромных клеток примитивного нейроэпителия с мало-выраженной митотической активностью. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 10$

**Fig. 4.** Undifferentiated medulloepithelioma. Solid growth of hyperchromatic cells of primitive neuroepithelium with a low mitotic activity. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 10$  increase



**Рис. 5.** Ультразвуковое исследование: а — В-режим. Стрелкой указаны анаэхогенные полости в проекции опухоли; б — режим цветового доплеровского картирования. Стрелками указаны цветковые картограммы собственных сосудов опухоли

**Fig. 5.** Ultrasound examination in patient with suspected medulloepithelioma: а — echography (anechogenic lesion is pointed); б — Doppler ultrasound (colored cartograms of own tumor vessels are pointed)



**Рис. 6.** Медуллоэпителиома. Сетевидные структуры на фоне дистрофических изменений (ослизнения) опухолевого узла в зоне цилиарного тела. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 10$

**Fig. 6.** Medulloepithelioma. Reticular structures on the background of dystrophic changes (mucus) of the tumor site in the area of the ciliary body. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 10$  increase

после операции пациент был жив, метастазов выявлено не было.

Пациент Г., 2 года, поступил в стационар с подозрением на монокулярную ретинобластому. Подробное описание данного клинического случая представлено нами ранее [14]. При поступлении острота зрения на OS соответствовала правильной проекции света, передний отрезок глаза без изменений. На глазном дне по данным осмотра на RetCam — ДЗН и макула не определялись, прикрыты серо-белой опухолевой тканью с неровными

границами и бугристой поверхностью (рис. 7). Согласно данным ультразвукового исследования у заднего полюса выявлена плюс-ткань гетерогенной эхоструктуры с единичными кальцинатами размером 6,4×13,3 мм, вторичная отслойка сетчатки. Учитывая локализацию опухоли (солитарный опухолевый узел, полностью перекрывающий ДЗН), отсутствие шансов на зрение, размеры образования и высокий риск экстрабульбарного распространения опухоли, выполнена энуклеация OS с пластикой культи. При морфологическом исследовании кусочка новообразования диагностирована опухоль, состоящая из кубических эпителиальных клеток, которые формировали единичные розетковидные структуры и небольшие участки солидного роста. Поставлен предварительный диагноз — недифференцированная ретинобластома без опухолевых комплексов в дистальном отрезке зрительного нерва. Далее при изучении срезов всего глазного яблока был найден большой опухолевый узел в центральных отделах глазного дна, тесно связанный со зрительным нервом. Узел состоял преимущественно из трубчатых и сетчатых структур, розеток, ленточных образований, что придавало опухоли местами вид «кружева». Отмечено наличие ленточных структур из низкодифференцированных эпителиальных клеток. Параллельно встречались участки солидного строения, состоявшие из клеток с гиперхромными ядрами, с признаками клеточного и ядерного полиморфизма. В них почти исчезла строма, появились митозы, встречались участки дистрофии и некроза. Опухоль вращалась в ткань диска зрительного нерва с переходом за lamina cribrosa, но не достигала линии отсечения. В таком виде опухоль обладала местодеструктивным характером роста и могла давать метастазы, глубоко инфильтрирующие прилежащую к ДЗН ткань хориоидеи. Окончательный

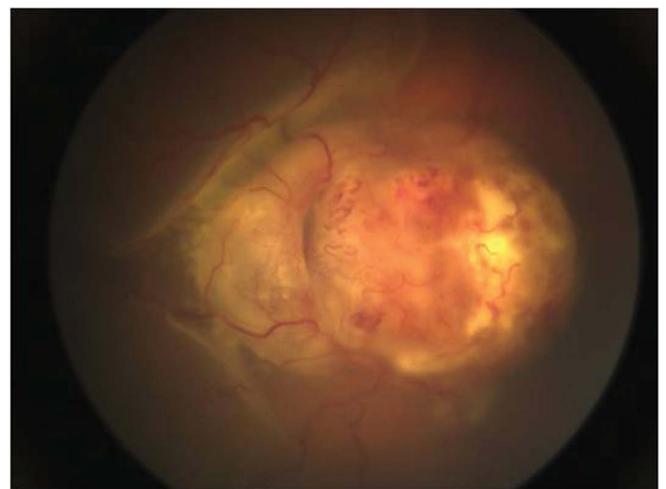
гистологический диагноз: злокачественная медуллоэпителиома центрального отдела сетчатки с вовлечением ДЗН и инвазией перипапиллярной хориоидеи, с глубоким прорастанием по зрительному нерву, не достигая линии отсечения. После получения патогистологического заключения ребенок направлен на консультацию к детскому онкологу по вопросу возможного выявления новообразования в головном мозге. По данным МРТ опухолевых очагов в ЦНС не выявлено, однако в связи с прорастанием опухоли за lamina cribrosa пациенту был назначен курс лучевой и химиотерапии (циклофосфан, вепезид, карбоплатин). Через 4 года наблюдений пациент был жив, метастазов не выявлено.

Пациент П., 1 год, поступил в стационар с подозрением на ретинобластому левого глаза. При поступлении: предметное зрение ОУ, ВГД в пределах нормы. Периорбитальные ткани не изменены, положение глаза правильное, движения в полном объеме. Конъюнктивы спокойны, роговица прозрачная, передняя камеры средняя, равномерная, влага чистая, полная колобома радужки по меридианам 7–10 часов, в просвете колобомы розовая ткань с бугристой поверхностью, полупрозрачная, с множеством сосудов в строме, с отросчатыми границами, имеющаяся радужка спокойная. На глазном дне OS — ДЗН бледно-розовый с четкими контурами, артерии чуть сужены, в макулярной зоне рефлекс сглажен, на периферии имеются участки россыпи пигмента. OD — передний отрезок в норме, преломляющие среды прозрачны, на глазном дне без очаговой патологии. Проведенные обследования: ЭФИ — ЗВП: амплитуда компонента P100 снижена, латентность в норме, ЭРГ: OD — субнормальная, OS — в норме, РЭРГ ОУ — в норме. УБМ — в области цилиарного тела, по меридианам 6–10 часов определяется +ткань однородной экоструктуры с максимальной проминенцией 3 мм. Ребенку выполнена иридоциклэктомия с биопсией, по данным гистологического заключения — кистозная медуллоэпителиома цилиарного тела. В теле радужки по всей толщине определялся диффузный рост мономорфных округлых клеток. Выраженный реактивный гиалиноз. Через 4 года наблюдений ребенок жив, метастазов не выявлено.

Пациентка К., 13 лет, отметила снижение зрения на OD за 4 года до момента поступления в стационар. Лечилась по месту жительства с диагнозом «ретробульбарный неврит». Через 2 года консультирована в институте, диагноз — нейрохориоретинит, амавроз. Проведен курс консервативной терапии, при повторной госпитализации — частичный гемофтальм. При госпитализации через полгода — тотальная отслойка сетчатки, некомпенсированная офтальмогипертензия. При поступлении в стационар: Vis OD = 0 (ноль), OS = 0,3 sph – 1,5 = 1,0. ВГД OD пальпаторно = -2 (пневмотонометрия невозможна из-за состояния роговицы), OS = 13 мм рт. ст. St. oculorum: веки слабо отечны, западение верхнего века, глубокая орбито-пальпебральная складка. Глазное яблоко уменьшено в размере, деформировано. Конъюнктивы

умеренно раздражена. Роговица с помутнениями, отечная, уменьшена в размере. Гифема 3 мм, жидкость передней камеры мутная, взвесь элементов крови. Радужка атрофичная. Зрачок округлый, на свет не реагирует. Глубже лежащие среды не офтальмоскопируются. OS — без патологии. По данным УЗИ OD — утолщение и уплотнение оболочек, плотный фиброз стекловидного тела, тотальная отслойка сетчатки. Пациентке выполнена энуклеация OD с пластикой культи орбитальным имплантом. По данным гистологического заключения: медуллоэпителиома цилиарного тела. С внутренней поверхности цилиарного тела отмечалось формирование опухолевого узла, в котором определялась зона некроза со скоплением мелких очагов петрификации и комплексами клеток эпителиоидного типа с круглым ядром, зернистой цитоплазмой, обширные поля глиоза и поля липосодержащих клеток. Срок наблюдения после энуклеации составил 6 месяцев, пациентка жива.

Пациент А., 4 года, поступил в стационар с жалобами на новообразование радужки. По месту жительства был поставлен диагноз «увеит неясной этиологии», в связи с этим ребенок был госпитализирован для проведения противовоспалительной терапии, получен незначительный положительный эффект. Через 1 неделю после выписки ребенок получил тупую травму глаза — контузия, по поводу этого начат очередной курс противовоспалительной терапии, на фоне которого выявлено обострение увеита и повышение внутриглазного давления. Через 3 месяца по месту жительства проведена операция — склерэктомия, синустрабекулоэктомия и базальная иридэктомия. В связи с отсутствием эффекта от проведенного лечения ребенка направили в институт. Выполнена операция на OD — ТИАБ и иридэктомия с биопсией. Получено патогистологическое заключение — опухоль перирадужковой локализации, аденоидного строения, образована тяжами и железистыми



**Рис. 7.** Клиническая картина медуллоэпителиомы при осмотре на ретиальной педиатрической камере

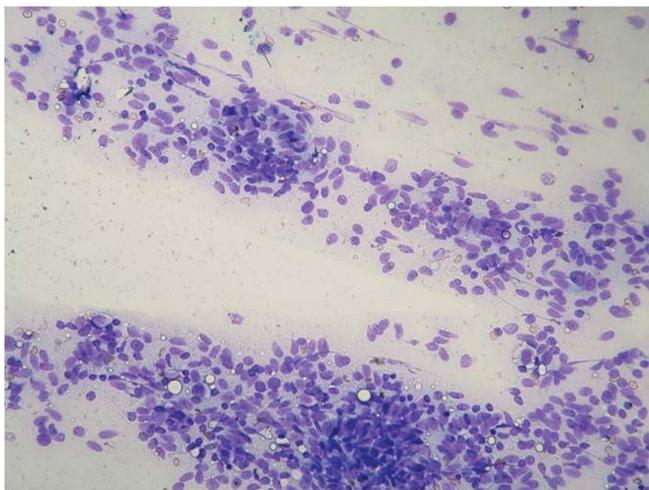
**Fig. 7.** Medulloepithelioma clinical picture according to retinal pediatric camera examination

комплексами эпителиальных клеток призматической формы. Радужка интактна. По-видимому, опухоль исходит из цилиарного тела, но нельзя было исключить медуллоэпителиому. Учитывая гистологическое заключение, пациент направлен в НИИ нейрохирургии для пересмотра гистопрепаратов, по заключению, учитывая иммуногистохимическое исследование, больше данных было за меланому. В связи с этим ребенок поступил в отделение для энуклеации. При поступлении: Vis: OD = не удается проверить из-за светобоязни, OS = 1,0. ВГД OD/OS = 22/16 мм рт. ст. OD — раздражен, в нижнем отделе расширены эписклеральные сосуды, корнеосклеральные швы состоятельны, роговица прозрачная, передняя камера неравномерной глубины, мельче в нижнем отделе за счет проминирующих полупрозрачных беспигментных образований в виде шаров с уплотненными полюсами, базальная колобома радужки. В просвете зрачка имелся дефект хрусталика, в который от задней поверхности радужки упиралось аналогичное округлое полупрозрачное образование, через которое просматривалось глазное дно. Рефлекс глазного дна розовый, детали глазного дна за флером, без очаговой патологии. OS — спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, равномерная, влага прозрачная, радужка структурная, зрачок округлый в центре, реакция на свет живая, хрусталик прозрачный, стекловидное тело прозрачное. На глазном дне: OS — ДЗН бледно-розовый, с четкими контурами. Сосуды не изменены, OU — в макулярной зоне рефлекс четкий, на периферии без патологии. Ребенку проведена энуклеация OD, патогистологическое заключение: медуллоэпителиома малигна цилиарного тела, имеющая анулярный характер роста, формирующая опухолевые узлы на поверхности радужки и в передних

отрезках стекловидного тела, врастающая в дренажную систему глаза, внутренние отделы склеры, формирующая вторичную закрытоугольную глаукому с признаками буфтальма. Срок наблюдения после энуклеации составил 6 месяцев, пациент жив.

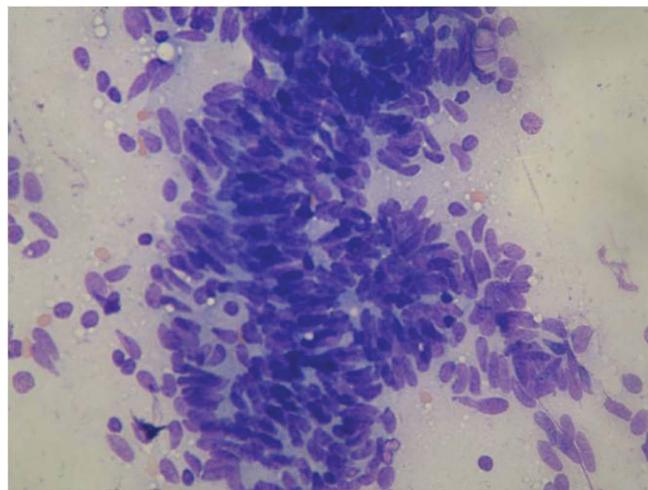
Семерым пациентам проведена цитологическая верификация опухоли. Для опухоли характерно присутствие псевдорозеток, располагающихся диффузно или вокруг сосудов. Гистологически опухоль состоит из кубических или призматических клеток, иногда формирующих единичные розеткоподобные структуры, солидные участки и ленточные образования, что придает опухоли местами вид кружева и отличает ее от ретинобластомы. Напротив, гистологическим характерным признаком ретинобластомы является наличие истинных розеток Флекснера — Винтерштейна. Другой характерной биологической особенностью ретинобластомы является раннее развитие в ней дистрофических изменений с наличием некрозов и отложением солей кальция, что отражается и в цитологическом мазке в виде клеток-теней, «грязного» фона, некротического детрита, аморфных базофильных масс.

Микроскопически в цитограмме клетки ретинобластомы представлены мелкими округлыми клетками с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы, напоминающими лимфоциты, и более крупными клетками с неровной ядерной мембраной, находящимися на разной стадии клеточного лизиса. Напротив, в цитологическом препарате клеточные элементы МЭ визуализируются как овальновытянутые призматические клетки, расположенные в один или несколько рядов (рис. 8, 9). Клетки формируются в виде солидных скоплений или ленточных тяжей, что не наблюдается при ретинобластоме.



**Рис. 8.** Цитограмма внутриглазной медуллоэпителиомы. Общий вид. Окраска по Паппенгейму. Увеличение  $\times 20$

**Fig. 8.** Cytogram of intraocular medulloepithelioma. General appearance. Coloring by Papanicolaou. Increase  $\times 20$



**Рис. 9.** Цитограмма внутриглазной медуллоэпителиомы. Клеточные элементы, формирующие тяжи. Ленточные образования. Окраска по Паппенгейму. Увеличение  $\times 20$

**Fig. 9.** Cytogram of intraocular medulloepithelioma. Cellular elements forming strands. Ribbon formations. Coloring by Papanicolaou. Increase  $\times 20$

**ОБСУЖДЕНИЕ**

МЭ — редкая внутриглазная опухоль, при этом от 75 до 90 % новообразований манифестируют в первую декаду жизни [7–9]. В нашем исследовании у четырех пациентов из девяти опухоль выявлена в возрасте старше 10 лет. МЭ у взрослых пациентов (старше 20 лет) относится к крайне редким образованиям, и в литературе описаны лишь единичные случаи данной патологии во взрослом возрасте [15–19]. МЭ необходимо дифференцировать от приобретенной эпителиомы (аденомы или аденокарциномы) беспигментного цилиарного эпителия, развивающейся во взрослом возрасте и не имеющей признаков эмбрионального новообразования [21]. L.E. Zimmerman отмечал, что МЭ у детей (врожденная МЭ) растет из эмбрионального или не полностью дифференцированного цилиарного эпителия, в то время как МЭ у взрослых происходит из полностью дифференцированного цилиарного эпителия после прохождения стадии ненеопластической реактивной (псевдоаденоматозной) гиперплазии [1]. E. Fuchs предположил, что МЭ у взрослых отражает неопластическую трансформацию гиперплазированного цилиарного эпителия, обычно при наличии воспаления или травмы глаза. В нашем исследовании у пациентки 13 лет отмечали длительный анамнез и наличие увеита, а у мальчика 4 лет — предшествующую контузию глазного яблока.

В связи с отсутствием настороженности в отношении МЭ у врачей-офтальмологов частота ошибочных диагнозов высока [8, 22]. В нашей работе МЭ не была заподозрена ни в одном случае, а дифференциально-диагностический поиск включал такие нозологии, как ретинобластома, отслойка сетчатки, врожденная катаракта, увеит и последствия травмы глазного яблока. Подобные затруднения характерны прежде всего для МЭ цилиарного тела в связи со сложностью ее прямой визуализации, а пациенты обращаются к врачу при развитии вторичных осложнений (вторичная глаукома, изменения хрусталика и зрачка, вторичная гипертензия, отслойка сетчатки и др.). К наиболее частым вторичным осложнениям при МЭ цилиарного тела относят монолатеральную глаукому и катаракту с наличием или отсутствием сублюксации хрусталика. В работах W.L. Broughton, L.E. Zimmerman [7], а также C.R. Canning и соавт. [9] показано, что частота глаукомы варьировала от 48 до 50 %, а катаракты — от 26 до 50 %. Согласно J.A. Shields и соавт. неоваскулярную глаукому определяли у 60 % пациентов, а катаракту — у 50 % [8]. В нашей работе у 4 пациентов из 9 определяли вторичную гипертензию (44,4 %), у 3 — катаракту (33,3 %).

Классические клинические признаки МЭ включают наличие опухолевой массы в области цилиарного тела с интратуморальными кистами [7, 8]. Для их визуализации применяют такие диагностические методы, как ультразвуковая биомикроскопия и AS-OCT [23]. В ряде случаев кисты могут отделяться от опухоли и свободно

плавать в стекловидном теле [7]. В нашей работе свободно плавающих кист в стекловидном теле не выявлено. По локализации выделяли опухоль цилиарного тела ( $n = 3$ ), цилиарного тела и радужки ( $n = 2$ ), сетчатки ( $n = 1$ ), сетчатки, хориоидеи и ДЗН ( $n = 1$ ), цилиарного тела и хориоидеи ( $n = 1$ ) и хориоидеи с прорастанием в экстраокулярные мышцы и зрительный нерв ( $n = 1$ ). Во всех случаях цвет очага был белесовато-желтоватый.

Вовлечение в опухолевый процесс при МЭ ткани сетчатки описано в единичных работах [24]. В нашем исследовании у пациентки 17 лет выявлена злокачественная МЭ сетчатки, а у мальчика 2 лет с подозрением на ретинобластому определена МЭ сетчатки с врастанием в диск зрительного нерва.

Патоморфологические критерии малигнизации МЭ включают наличие зон, состоящих из низкодифференцированных нейробластных клеток, напоминающих таковые при ретинобластоме с наличием или отсутствием розеток; саркоматозных зон, напоминающих таковые при хондросаркоме, рабдомиосаркоме или эмбриональной саркоме, ядерный полиморфизм, митотическую активность, а также инвазию увеального тракта, роговицы или склеры без экстрасклерального роста [7, 8].

По данным проведенного исследования можно сделать вывод о том, что морфологической особенностью изученных опухолей явилась преимущественная локализация в области цилиарного тела (6 случаев), что в ряде случаев сопровождалось сочетанным поражением с прорастанием в радужку, хориоидею, ЗН и дренажную систему. Гистологически преобладал недифференцированный солидный тип роста (формирование розеток определялось в трех случаях). Следует отметить выраженные дегенеративные изменения (некроз и очаги кальцификации), наблюдавшиеся в 1/3 случаев.

Таким образом, выявленный при морфологическом исследовании характер роста, локализацию и наличие реактивных дегенеративных изменений следует учитывать для верификации и дифференциальной диагностики процесса.

Методы лечения МЭ включают криотерапию, локальную резекцию, брахитерапию с помощью офтальмоаппликаторов, наружную лучевую терапию и энуклеацию [7–9, 25, 26]. Роль системной химиотерапии в лечении МЭ в настоящее время не подтверждена [27]. В нашей работе в двух случаях при наличии новообразования цилиарного тела и радужки проводили локальное удаление опухоли (иридэктомия и иридоциклоклерэктомия), при этом в одном случае удалось избежать дальнейшей энуклеации. Энуклеация является методом выбора для лечения больших МЭ [7, 8]. Метастазирование МЭ бывает редко, за исключением случаев экстрасклерального роста опухоли [7–9]. В нашем исследовании один пациент с наличием опухоли цилиарного тела с распространением на экстраокулярные мышцы и зрительный нерв погиб через 3 года наблюдений, несмотря

на выполнение дистанционной гамма-терапии, полихиомиотерапии и энуклеации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен собственный опыт наблюдения по девяти клиническим случаям внутриглазной медуллоэпителиомы. Детально рассмотрены клинические, инструментальные, цитологические и патоморфологические особенности опухоли. Несмотря на относительную редкость, медуллоэпителиома должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с подозрением на ретинобластому, беспигментную увеальную

меланому, аденокарциному ретинального пигментного эпителия и другие редкие внутриглазные новообразования. При малых размерах опухоли возможно проведение органосохранного (лучевого и хирургического) лечения.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Саакян С.В. — научное редактирование;  
Цыганков А.Ю. — набор материала, написание текста, техническое редактирование;  
Майбогин А.М. — написание текста, описание гистологических препаратов;  
Амирян А.Г. — набор материала, написание текста;  
Хлгатын М.Р. — набор материала; написание текста;  
Жильцова М.Г. — написание текста, описание цитологических препаратов;  
Хорошилова-Маслова И.П. — научное редактирование;  
Захарова Г.П. — написание текста, описание гистологических препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zimmerman L.E. Verhoeff's "terato-neuroma": A critical reappraisal in light of new observations and current concepts of embryonic tumors. The Fourth Frederick H. Verhoeff Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1971;72:1039–1057. DOI: 10.1016/0002-9394(71)91210-4
- Fuchs E. Growths and tumors of the ciliary epithelium [in German]. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol.* 1908;68:534–587.
- Verhoeff F.H. A rare tumor arising from the pars ciliaris retinae (terato-neuroma) of a nature hitherto unrecognized, and its relation to the so-called glioma-retinae. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1904;10:351–377.
- Vadmal M., Kahn E., Finger P., Teichberg S. Nonteratoid medulloepithelioma of the retina with electron microscopic and immunohistochemical characterization. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1996;16:663–672. DOI: 10.1080/107710496175598
- Takei H., Florez L., Moroz K., Bhattacharjee M.B. Medulloepithelioma: two unusual locations. *Pathol Int.* 2007;57:91–95. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.02062.x
- Morris A.T., Garner A. Medulloepithelioma involving the iris. *Br J Ophthalmol.* 1975;59:276–278. DOI: 10.1136/bjo.59.5.276
- Broughton W.L., Zimmerman L.E. A clinicopathologic study of 56 cases of intraocular medulloepitheliomas. *Am J Ophthalmol.* 1978;85:407–418.
- Shields J.A., Eagle R.C. Jr., Shields C.L., Potter P.D. Congenital neoplasms of the nonpigmented epithelium (medulloepithelioma). *Ophthalmology.* 1996;103:1998–2006. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30394-1
- Canning C.R., McCartney A.C., Hungerford J. Medulloepithelioma (diktyoma). *Br J Ophthalmol.* 1988;72:764–767. DOI: 10.1136/bjo.72.10.764
- Priest J.R., Williams G.M., Manera R., Jenkinson H., Bründler M.A., Davis S., Murray T.G., Galliani C.A., Dehner L.P. Ciliary body medulloepithelioma: four cases associated with pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1001–1005. DOI: 10.1136/bjo.2010.189779
- Badel A.J., Lagrange F. Carcinome primitif de procès et du corps ciliare. *Arch Ophthalmol (Paris).* 1892;12:143–148.
- Grinker R.R. Gliomas of the retina including results of studies with silver impregnations. *Arch Ophthalmol.* 1931;5:920–935. DOI: 10.1001/archoph.1931.00820060088009
- Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Иванова О.А., Захарова Г.П., Исаева Р.Т., Моисеева Н.И., Карамышева А.Ф. Злокачественная медуллоэпителиома, имитирующая ретинобластому, — клинико-гистологический анализ случая и опыт получения клеточной культуры. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(6):64–69. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Ivanova O.A., Zaharova G.P., Isaeva R.T., Moiseeva N.I., Karamysheva A.F. Malignant medulloepithelioma mimicking retinoblastoma — clinical and morphological case analysis and cell culture experience. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftalmologii.* 2016;132(6):64–69 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132664-69
- Carrillo R., Streeten B.W. Malignant teratoid medulloepithelioma in an adult. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:695–699. DOI: 10.1001/archoph.1979.01020010347012
- Jumper M.J., Char D.H., Bitner D.G. Neglected malignant medulloepithelioma of the eye. *Orbit.* 1999;18:37–43. DOI: 10.1076/orbi.18.1.37.2726
- Litricin O., Latkovic Z. Malignant teratoid medulloepithelioma in an adult. *Ophthalmologica.* 1985;191:17–21. DOI: 10.1159/000309533
- Zimmerman L.E., Font R.L., Andersen S.R. Rhabdomyosarcomatous differentiation in malignant intraocular medulloepitheliomas. *Cancer.* 1972;30:817–835. DOI: 10.1002/1097-0142(197209)30:3<817::aid-cnrc2820300334>3.0.co;2-e
- Ali M.J., Honavar S.G., Vemuganti G.K. Ciliary body medulloepithelioma in an adult. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(3):266–272. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.006
- Mahdjoubi A., Cassoux N., Levy-Gabriel C., Desjardins L., Klos J., Caly M., Vlanjic T., Gardrat S., Kljanienco J. Adult ocular medulloepithelioma diagnosed by transscleral fine needle aspiration: A case report. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(6):561–564. DOI: 10.1002/dc.23694
- Sosińska-Mielcarek K., Senkus-Konefka E., Jaskiewicz K., Kordek R., Jassem J. Intraocular malignant teratoid medulloepithelioma in an adult: clinicopathological case report and review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(2):259–262. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00586.x
- Хорошилова-Маслова И.П., Саакян С.В., Набиева М.К., Захарова Г.П., Амирян А.Г. Аденокарцинома ретинального пигментного эпителия (клинико-гистопатологическое описание случая). *Российский офтальмологический журнал.* 2011;4(2):64–68. [Horoshilova-Maslova I.P., Saakyan S.V., Nabieva M.K., Zaharova G.P., Amiryanyan A.G. Adenocarcinoma of retinal pigment epithelium (a clinical and histopathological case report). Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal.* 2011;4(2):64–68 (In Russ.)].
- Alkatan H., Al-Amry M., Al-Hussain H., Al-Dhibi H., Al-Mesfer S. Medulloepithelioma of the ciliary body: the delay in diagnosis and frequent initial mismanagement. *Can J Ophthalmol.* 2011;46:431–438. DOI: 10.1016/j.cjco.2011.07.007
- Gündüz K., Hosal B.M., Zilelioglu G., Günalp I. The use of ultrasound biomicroscopy in the evaluation of anterior segment tumors and simulating conditions. *Ophthalmologica.* 2007;221:305–312. DOI: 10.1159/000104760
- Font R.L., Rishi K. Diffuse retinal involvement in malignant nonteratoid medulloepithelioma of ciliary body in an adult. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1136–1138. doi: 10.1001/archoph.123.8.1136
- Davidorf F.H., Craig E., Birnbaum L., Wakely P. Jr. Management of medulloepithelioma of the ciliary body with brachytherapy. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:841–843.
- Ramasubramanian A., Shields C.L., Kytasty C., Mahmood Z., Shah S.U., Shields J.A. Resection of intraocular tumors (partial lamellar sclerouvectomy) in the pediatric age group. *Ophthalmology.* 2012;119:2507–2513. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.044
- Meel R., Chawla B., Mohanti B.K., Kashyap S., Bakhshi S. Ocular medulloepithelioma chemosensitivity [letter]. *Ophthalmology.* 2010;117:2440. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.05.008

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Саакян Светлана Владимировна доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии, заведующий учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Цыганков Александр Юрьевич кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Майбогин Артемий Михайлович врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Амирян Ануш Гамлетовна доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Хлгатын Мариам Рубеновна аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Жильцова Марина Георгиевна кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Хорошилова-Маслова Инна Петровна доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологической анатомии и гистологии ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Захарова Галина Петровна кандидат медицинских наук, заведующая клиникой отдела патологической анатомии и гистологии ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

**ABOUT THE AUTHORS**

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Moscow State Medical Stomatological University  
Saakyan Svetlana V.  
MD, PhD, professor, head of ocular oncology and radiology department, deputy director of education, ophthalmology faculty  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Moscow State Medical Stomatological University  
Tsygankov Alexander I.  
PhD, researcher at ocular oncology and radiology department, assistant at ophthalmology faculty  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Maybogin Artemii M.  
ocular pathologist of ophthalmic pathology department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Amiryan Anush G.  
MD, PhD, leading researcher at ocular oncology and radiology department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Khlgatyan Mariam R.  
postgraduate at ocular oncology and radiology department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Zhiltsova Marina G.  
PhD, senior researcher at ocular oncology and radiology department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Khoroshilova-Maslova Inna P.  
MD, PhD, Professor, head of ophthalmic pathology department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Zakharova Galina P.  
PhD, head of the clinic of ophthalmic pathology department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## Обращение генерального директора компании «АйЛаб» д.м.н., профессора Золоторевского А.В.

### Глубокоуважаемые коллеги!

В настоящее время офтальмологические клиники начинают восстанавливать свою деятельность после известных событий, связанных с пандемией COVID-19. Эта работа обуславливает необходимость введения в клиниках противоэпидемических мероприятий по организации всех этапов лечебного процесса: приема экстренных и плановых больных, проведения офтальмологических операций, осмотров послеоперационных пациентов.

В связи с этим важную роль будут играть наши действия по восстановлению хирургической помощи больным с патологией роговицы и, в частности, проведению различных видов кератопластических операций.

Следует подчеркнуть, что выполнение этого вида хирургических вмешательств особенно пострадало в период пандемии. Например, в Испании в период с мая по апрель было сделано всего 5 кератопластик, в Великобритании в апреле — ни одной.

По данным глазного банка «АйЛаб», в апреле ни одна из 45 клиник, с которыми мы сотрудничаем, не проводила подобные виды хирургических вмешательств. В мае, во второй половине месяца, было сделано 4 операции по экстренным показаниям.

Безусловно, опасения хирургов связаны с отсутствием данных, касающихся возможности контаминации COVIDом больных в процессе проведения хирургического вмешательства. Подобные соображения актуальны и имеют под собой определенные основания.

В связи с этим мы хотели бы высказать свои соображения.

Прежде всего необходимо уточнить, что существуют несколько возможностей заражения, при этом большинство из них никаким образом не связаны непосредственно с проведением самой

операции. Больной может быть заражен при переезде из дома в клинику (например, в транспорте), в процессе общения с медицинским персоналом, и, главное, заражение может произойти через пластический материал. Последнее представляет, согласно нашим впечатлениям, главную вероятную опасность. Хочу сразу подчеркнуть, что ни в одной из современных директив, выпущенных Европейской ассоциацией глазных банков (ЕЕБА) и Европейским обществом офтальмологов (ЕОС), не отмечены опасения, связанные с возможностью передачи вируса через консервированный пластический материал роговицы. Более того, в этих документах подчеркивается, что подобный путь заражения маловероятен. Это связано с известными причинами: отсутствием в пластическом материале сосудов, клеточных образований, с относительно длительным нахождением в консервирующей среде с высокой концентрацией антисептиков. Более того, в одном из опубликованных документов приведена аналогия с другим вирусом — возбудителем ВИЧ. Приводится пример 6 клинических случаев, произошедших год назад, когда по ошибке была выполнена кератопластика материалом, изъятим у ВИЧ-положительных доноров. Ни в одном случае ни у одного больного не было выявлено ни лабораторных, ни клинических признаков, связанных с возникновением заболевания.

Все вышеуказанное свидетельствует о том, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные, указывающие на возможность передачи вируса через пластический материал роговицы. В то же время отказ на 2–3 месяца от проведения кератопластических вмешательств с использованием консервированного материала, по мнению международных экспертов, увеличивает очередь на такие операции вплоть до 2024 года.

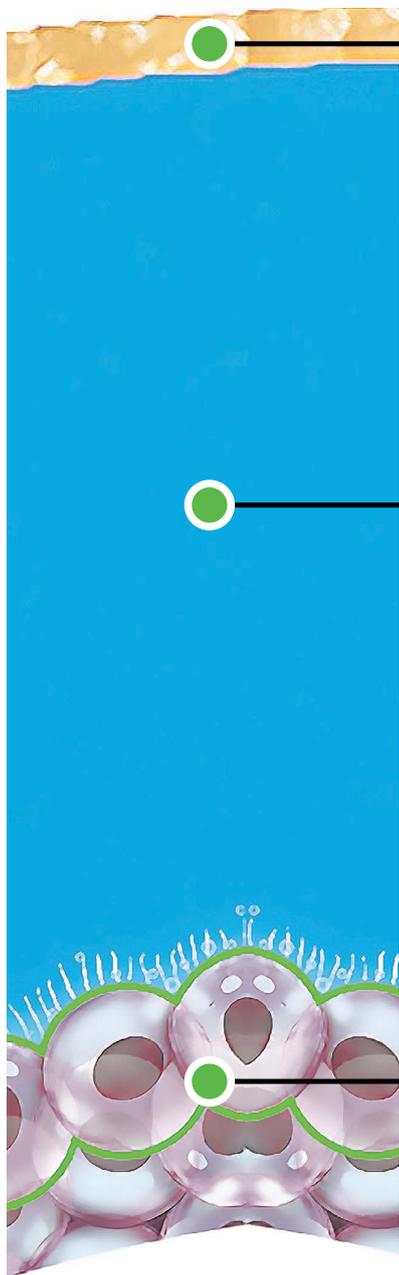
**Указанные соображения легли в основу того, что с 14 июня сего года глазной банк «АйЛаб» восстановил свою работу в полном объеме.**

**Здоровья и удачи Вам и Вашим больным!**



# ПОЛНАЯ ЛИНЕЙКА СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Без консервантов



Новинка

## ХИЛАБАК® ОМЕГА

Биологически активная добавка к пище

**СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС**  
Разработанный специалистами  
по «сухому глазу»

- Прием с пищей комбинации незаменимых жирных кислот  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 рекомендован TFOS DEWS-II

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



## ХИЛАБАК®

Глазные капли

**ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ**  
слезозаместительной терапии

- Обеспечивает длительное увлажнение<sup>2,3</sup>



## ТЕАЛОЗ®

Глазные капли

**Уникальный БИОПРОТЕКТОР** глазной  
поверхности

- БИОПРОТЕКЦИЯ:**
- Осмопротектор<sup>4,5</sup> предотвращает потерю воды клетками
  - Защищает белки и липиды клеточных мембран<sup>6</sup>
  - Восстанавливает состояние глазной поверхности<sup>7,8</sup>

1. Листок-вкладыш к Хилабак® Омега. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем. 2. Nakamura M et al. Characterisation of water retentative properties of hyaluronan. *Cornea* 1993;12(6):433-6. 3. Snibson et al. Ocular Surface Residence Times of Artificial Tears Solutions. *Cornea* 1998;17(4):288-293. 4. Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol.* 2005 Aug;208(Pt 15):2819-30. 5. Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(5):610-12. 6. Luycckx J, Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol* 2011;5:577-81. 7. Aragona P et al. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:879-884. 8. Baudouin C et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jul;29(4):312-34.

ООО Теа Фарма  
115280, Российская Федерация,  
г. Москва, ул. Ленинская Слобода,  
д. 26, эт. 2, пом. IV, ком. 12, 112;  
тел.: +7 495 787 75 35



БАД  
RU.77.99.11.003.E.002033.04.17 от 28.04.2017

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ  
ФСЗ.2009/0463 от 08.06.2009

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ  
Регистрационное удостоверение: РЗН.2013/1031 от 18.09.2013

# ВИТАБАКТ®

(пиклоксидин 0,05%)



**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ АНТИСЕПТИК,  
РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРВОГО ДНЯ ЖИЗНИ**



АНТИСЕПТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА  
АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ  
(БАКТЕРИИ, ГРИБЫ, ВИРУСЫ И ПРОСТЕЙШИЕ)

ОБЛАДАЕТ БАКТЕРИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ.  
ВЫЗЫВАЕТ ГИБЕЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ.

РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРВОГО ДНЯ ЖИЗНИ

ОТСУТСТВИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ  
РЕЗИСТЕНТНОСТИ



 **Théa**  
let's open our eyes

ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ. РУ: П №014701/0  
Théa Pharma LLC / Laboratoires Théa 115280, Россия, Москва, ул. Ленинская Слобода, дом 26, стр. 5 (офис 1419)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

## ПРИГЛАШАЕМ АВТОРОВ

Журнал «Отражение» — это специализированное медицинское издание для врачей – офтальмологов, в котором публикуются актуальные научные статьи по офтальмологии и офтальмохирургии, информация о профессиональной литературе, курсах повышения квалификации и многом другом.

Опубликованные материалы цитируются в РИНЦ, зарубежных базах данных и репозиториях.

Журнал выпускается издательством «Офтальмология», с периодичностью 2 раза в год. Распространяется на профессиональных съездах, конференциях, медицинских выставках и семинарах, в медицинских учреждениях и почтовой рассылкой.



Редакция приглашает вас разместить публикации в очередных номерах журнала. Присылайте свои работы на e-mail: [prkoconf@gmail.com](mailto:prkoconf@gmail.com) прикрепленным файлом вместе с сопроводительным письмом от руководителя организации.

Требования можно посмотреть на нашем сайте: [www.eyeclinic.ru](http://www.eyeclinic.ru)



# РЕСВЕГА Форте<sup>1</sup>

с витамином D

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО  
проверенной формулы<sup>2</sup>



Лютеин

Зеаксантин

Cu  
Медь

Витамин  
C

Омега-3

Витамин  
E

Zn  
Цинк

- Антиоксиданты, витамины и микроэлементы
- Омега-3 незаменимые жирные кислоты
- Лютеин и зеаксантин
- Ресвератрол
- Витамин D<sub>3</sub>

<sup>1</sup> Инструкция по применению БАД Ресвега Форте от 2019 г.

<sup>2</sup> Ресвега входит в 10 самых продаваемых витаминов для глаз согласно данным IQUVIA, январь-июль 2020 г.

Théa

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

# ГИГИЕНА ВЕК

основа всего офтальмогического лечения

полный ассортимент

гипоаллергенных препаратов

подходящих для любых век



- КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО -

## БЛЕФАКЛИН

- Салфетки для гигиены век с 3-х месяцев -

RU.50.99.05.001.E.000007.01.15 от 20.01.2015



- КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО -

## ТЕАГЕЛЬ<sup>®</sup> СТЕРИ-ФРИ

- Гель для гигиены век с 3-х лет -

RU.50.99.05.001.E.000332.09.14 от 04.09.2014



[www.гигиенавек.рф](http://www.гигиенавек.рф)

СПЕЦИАЛИСТ ПО УХОДУ ЗА ВЕКАМИ



ООО Теа Фарма  
115280, Москва, ул. Ленинская Слобода,  
д. 26, эт. 2, пом. IV, ком. 12, 112;  
тел.: +7 495 787 75 35

 **Théa**  
let's open our eyes