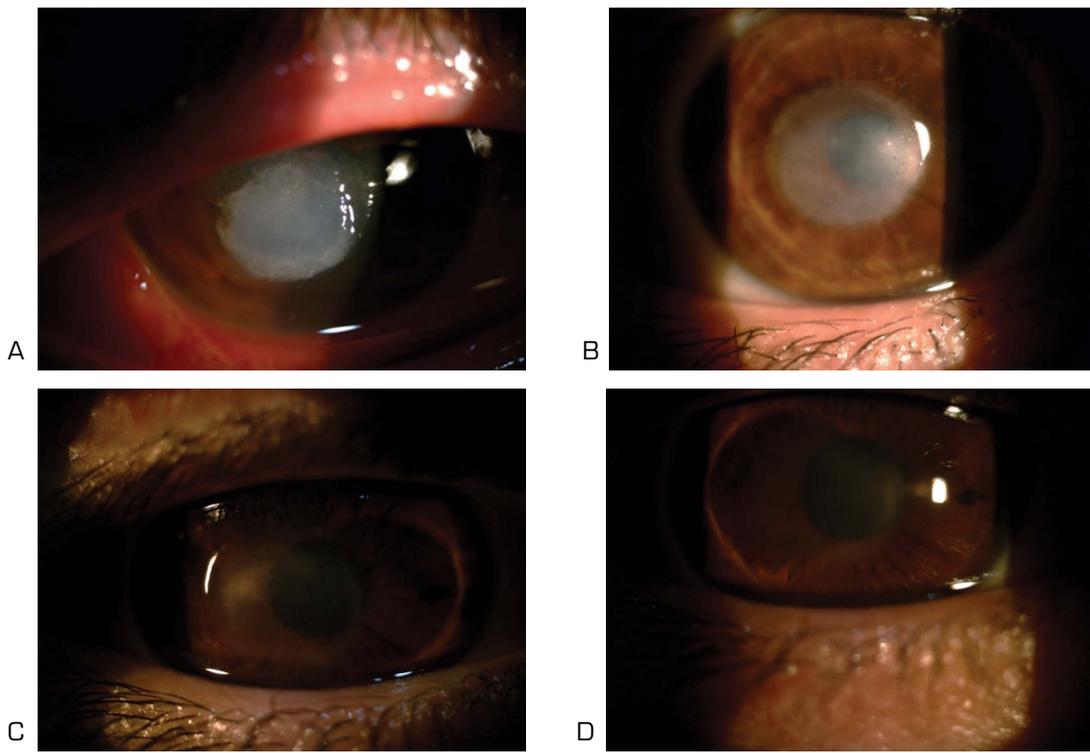


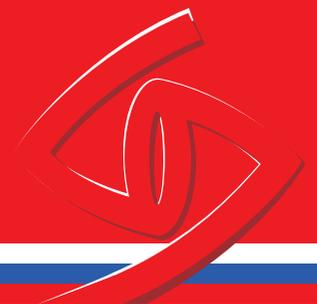
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Volume 17, Number 4 (December), 2020

Том 17, номер 4 (декабрь), 2020 год



Пациент В., 30 лет. Акантамебная язва роговицы в день поступления (А)
и после хирургического лечения через 1, 3 и 6 месяцев (В, С, D)
Patient В., 30 years. Acanthamoebic corneal ulcer on the day of admission (A)
and after surgical treatment after 1, 3 and 6 months (В, С, D) (p. 729)





Жизнь продолжается! Цитофлавин®

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ
МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ ¹

Способствует:

- усилению интенсивности аэробного гликолиза в нервных клетках;
- активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот в нервной ткани;
- стимулированию синтеза γ -аминомасляной кислоты в нейронах;
- увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии;
- улучшению коронарного и мозгового кровотоков.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 17, номер 4, 2020

Volume 17, Number 4, 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 реферируется и вводится в базу данных ВИНТИ РАН, DOAJ, EBSCO, RNMJ.

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

Научный редактор:

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

Реклама и распространение:

д.м.н., профессор 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»). На территории России стоимость подписки на полугодие — 1000 рублей. Полнотекстовую электронную версию журнала можно получить в платном доступе на сайте www.elibrary.ru. Ссылки приведены в разделе «Архив номеров». Подписка по странам СНГ и за рубежом: ООО «Информнаука», Россия, 125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20. Тел.: +7 (495) 7873873, +7 (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481, e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com Подписной индекс — 84205

Статьи публикуются в полнотекстовом варианте на сайте журнала

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

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

Отпечатано в типографии «Буки Веди»

Подписано в печать: 15.12.2020

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

Мошетьова 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 4, 2020

Volume 17, Number 4, 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. Links are in the “Archive” section. Subscription for CIS and other countries can be made up via “Informnauka”, Ltd, 20, Usievicha str., Moscow, 125190, Russian Federation.

Phone: +7 (495) 7873873, (499) 1554342,

Fax: +7 (499) 1525481,

e-mail: alfimov@viniti.ru,

www.informnauka.com, Index — 84205

Full-text articles are published at the official Journal web-site and free of charge —

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

English full-texts are also available if any article is translated by authors or Editorial Office.

Printed at “Buki Vedi”

Signed for printing: December 15, 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 4, 2020

Volume 17, Number 4, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- В.Н. Казайкин, В.О. Пономарев, А.В. Лизунов, А.Е. Жданов, А.Ю. Долганов, В.И. Борисов
Современная роль и перспективы электрофизиологических методов исследования в офтальмологии. Обзор литературы 669
- Н.И. Курьшева
Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 2 676
- В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, О.П. Пономарев
Современные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии и перспективные пути их решения. Обзор литературы 683
- И.В. Шапошникова, И.Р. Газизова, А.В. Куроедов, А.В. Селезнев, Д.Н. Ловпаче
Потеря эндотелиальных клеток роговицы при хирургическом лечении глаукомы. Обзор 692

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

- С.Ю. Астахов, С.А. Новиков, С.С. Папаян, И.А. Рикс
Оценка эффективности ускоренного коллагенового кросслинкинга в лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы 699
- Е.И. Беликова, Г.А. Шарова
Алгоритм выполнения лазерной иридэктомии у пациентов с закрытоугольной глаукомой и сопутствующей соматической патологией 705
- О.А. Клокова, Р.О. Дамашаускас, С.В. Костенев, Е.Н. Калайдин
Отдаленные результаты ReLEx® SMILE при различной степени корригируемой миопии 711
- На сайте журнала статья размещена в полнотекстовом варианте на английском языке
- Е.П. Тарутта, Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, М.Д. Сенгаева, С.Г. Арутюнян, Н.А. Тарасова
Сравнительный анализ волнового фронта и офтальмоэргонимических показателей после эксимерлазерной и ортокератологической коррекции миопии у пациентов старше 35 лет 719
- С.В. Труфанов, А.В. Зайцев, Н.П. Шахбазян
Кросслинкинг и фульгурация в лечении акантамебного кератита 725
- Ю.Н. Юсеф, Г.В. Воронин, С.Н. Юсеф, А.С. Введенский, Л. Алхарки, Н.Ю. Школяренко, Е.В. Резникова
Усовершенствованная фемтолазерная факоэмульсификация катаракты с плотным ядром 733

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.И. Беликова, Т.В. Перова
К вопросу о классификации и применении методики моновидения при эксимерлазерной коррекции рефракции и возможностях предварительного моделирования целевой рефракции у пациентов с первичной миопией, астигматизмом, анизометропией и пресбиопией 739
- Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос, Н.А. Осипова, А.Ю. Панова
Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных 746
- И.А. Макаров, С.Н. Даниличев
Отек зрительного нерва в космическом полете: патогенез, диагностика и мониторинг 752
- Т.Н. Малишевская, Т.Н. Киселева, Ю.Е. Филиппова, М.С. Зайцев, А.С. Власова, И.В. Немцова, К.В. Луговкина
Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы 761
- В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, Т.А. Павленко, Т.Д. Охоцимская, О.В. Безнос, В.А. Фадеева, С.В. Стручкова
Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыровотке крови у больных с диабетической ретинопатией 771
- В.В. Потемкин, Е.В. Гольцман
Влияние различных факторов на результаты фенилэфринового теста при блефароптозе 779
- М.А. Фролов, А.М. Гасанханова
Особенности нарушения световой чувствительности сетчатки у больных с хронической ишемией головного мозга в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии на фоне применения нейропептида 784

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

- М.А. Ковалевская, О.В. Донкарева, О.А. Перерва
Диагностика и лечение хронических инфекционных процессов в офтальмологии: реальная клиническая практика 789
- Е.В. Яни, В.А. Голикова
Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы 796
- С.В. Янченко, А.В. Малышев, С.Н. Сахнов, А.С. Балаян, А.А. Сергиенко
Опыт нутрицевтического воздействия при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации 804
- В.В. Дашина, В.А. Порханов, А.В. Малышев, С.В. Янченко, З.Ж. Аль-Рашид, А.С. Балаян
Эффективность профилактики развития катаракты после витрэктомии у пациентов с эпиретинальной мембраной 811

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Е.Г. Танаева, Р.Г. Хафизов
Автоматизированная система информационной поддержки врача-офтальмолога для морфологического описания состояния диска зрительного нерва 817

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Г.И. Кричевская, Л.А. Ковалева, И.Д. Зюрияева, П.В. Макаров, А.Е. Андрушин
Эффективность ПЦР-диагностики грибковых кератитов 824
- Е.А. Дроздова, Е.В. Михайлова
Индивидуальный подход к лечению осложненных форм блефаритов: от теории к практике 830

ПАТЕНТЫ

838

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 17, номер 4, 2020

Volume 17, Number 4, 2020

CONTENTS

OVERVIEW

- V.N. Kazaykin, V.O. Ponomarev, A.V. Lizunov, A.E. Zhdanov, A.Yu. Dolganov, V.I. Borisov
The Current Role and Prospects of Electrophysiological Research Methods in Ophthalmology. Literature Review 669
- N.I. Kuryшева
Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part II 676
- V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, O.P. Ponomarev
Modern Problems of Antibiotic Therapy in Ophthalmology and the Perspective Ways of Solution. Literature Review 683
- I.V. Shaposhnikova, I.R. Gazizova, A.V. Kuroyedov, A.V. Seleznev, D.N. Lovpache
Loss of Corneal Endothelial Cells during Glaucoma Surgery 692

OPHTHALMOSURGERY

- S.Yu. Astakhov, S.A. Novikov, S.S. Papanyan, I.A. Riks
Evaluate the Effectiveness of Accelerated Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal Endothelial Decompensation 699
- E.I. Belikova, G.A. Sharova
Algorithm for Performing Laser Iridectomy in Patients with Angle-Closure Glaucoma and Concomitant Somatic Pathology 705
- O.A. Klokova, R.O. Damashauskas, S.V. Kostenev, E.N. Kalaidin
The Long-Term Results of ReLEX^{SMILE} Depending on the Degree of the Corrected Myopia 711
- E.P. Tarutta, N.V. Khodzhabekyan, A.T. Khandzhyan, M.D. Sengaeva, S.G. Harutunyan, N.A. Tarasova
Comparative Analysis of the Wave Front Aberrations and Ophthalmometric Parameters after Excimer Laser and Orthokeratological Correction of Myopia in Patients over 35 Years 719
- S.V. Trufanov, A.V. Zaitsev, N.P. Shakhbazyan
Crosslinking and Fulguration in the Treatment of Acanthamoebic Keratitis 725
- Y.N. Yusef, G.V. Voronin, S.N. Yusef, A.S. Vvedenskiy, L. Alkharki, N.Y. Shkolyarenko, E.V. Reznikova
Improved Femtosecond Laser-Assisted Phacoemulsification of Hard Nucleus Cataract 733

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

- E.I. Belikova, T.V. Perova
On Classification and Application of Monovision Technique for Excimer Laser Correction and on Possible of Preliminary Target Refraction Modeling in Patients with Primary Myopia, Astigmatism, Anisometropia and Presbyopia 739
- L.A. Katargina, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, N.A. Osipova, A.Yu. Panova
Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity 746
- I.A. Makarov, S.N. Danilichev
Papilledema in Space Flight: Pathogenesis, Diagnostics and Monitoring 752
- T.N. Malishevskaya, T.N. Kiseleva, Y.E. Filippova, M.S. Zaitsev, A.S. Vlasova, I.V. Nemtsova, K.V. Lugovkina
Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression 761
- V.V. Neroev, N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, T.D. Okhotsimskaya, O.V. Beznos, V.A. Fadeeva, S.V. Struchkova
Variation of Concentrations of Angiotensin II, Angiotensin-Converting Enzyme and Matrix Metalloprotease-9 in Tears and Serum of Patients with Diabetic Retinopathy 771
- V.V. Potemkin, E.V. Goltzman
Influence of Various Factors on Results on Phenylephrine Test 779
- M.A. Frolov, A.M. Gasankhanova
Features of the Retina Light Sensitivity in Patients with Chronic Cerebral Ischemia, Depending on the Stage of Discirculatory Encephalopathy with the Use of a Neuropeptide 784

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

- M.A. Kovalevskaya, O.V. Donkareva, O.A. Pererva
Diagnosis and Treatment of Chronic Infectious Processes in Ophthalmology: Real Clinical Practice 789
- E.V. Yani, V.A. Golikova
Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment 796
- S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, S.N. Sakhnov, A.S. Balayan, A.A. Sergienko
Our Experience of Nutraceuical Effects in Age-Related Macular Degeneration 804
- V.V. Dashina, V.A. Porhanov, A.V. Malyshev, S.V. Yanchenko, Z.Z. Al-Rashyd, A.S. Balayan
Effectiveness of the Cataract Prevention in Patients with Epiretinal Membrane after Vitrectomy 811

MEDICAL CARE

- E.G. Tanaeva, R.G. Khafizov
The Automated Expert Support System for Optic Nerve Head Morphological Description 817

CLINICAL CASE

- G.I. Krichevskaya, L.A. Kovaleva, I.D. Zyurnyayeva, P.V. Makarov, A.E. Andryushin
The Effectiveness of PCR in Diagnosis of Fungal Keratitis 824
- E.A. Drozdova, E.V. Mikhailova
Individual Approach to the Treatment of Complicated Forms of Blepharitis: from Theory to Practice 830

PATENTS

838

Современная роль и перспективы электрофизиологических методов исследования в офтальмологии. Обзор литературы

В.Н. Казайкин¹В.О. Пономарев¹

А.В. Лизунов¹, А.Е. Жданов², А.Ю. Долганов², В.И. Борисов²

¹ АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):669-675

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) в настоящее время остается важным методом объективной оценки функционального состояния компонентов зрительного анализатора. Существующие методы, способные объективно оценивать структурно-анатомическую целостность сетчатки, например оптическая когерентная томография (ОКТ), могут лишь косвенно отразить ее функциональную активность. Несомненным преимуществом ЭФИ является возможность, исключив фактор субъективности испытуемого, производить функциональную топографическую оценку нарушений работы всех систем зрительного анализатора. Частная электрофизиология органа зрения представлена множеством методов регистрации электрофизиологической активности клеток зрительного анализатора: элетроретинография (ЭРГ), электроокулография (ЭОГ), зрительно вызванные потенциалы (ЗВП), мультифокальная элетроретинография (мфЭРГ), притом каждый метод направлен на оценку отдельной части зрительного анализатора, поэтому для полноты картины, в частности в исследовательских работах на животных моделях, могут использоваться несколько методик. В целом ограничением использования ЭФИ является его трудоемкость и множество конфаундерных факторов, способных влиять на конечный результат, начиная от параметров стимуляции и, заканчивая состоянием самого пациента. При этом основной областью перспективного использования электрофизиологического исследования является дифференциальная диагностика, доклиническая токсикология и научно-экспериментальные модели. Однако в последние десятилетия активное внедрение способов регистрации, в том числе появление мультифокальной элетроретинографии, а также изменения условий проведения электрофизиологического исследования открывают новые возможности к будущей эволюции метода. Классические методы оценки данных ЭФИ с учетом роста потока данных не дают подробную качественную и количественную информацию о состоянии зрительного анализатора. Увеличение потока информации, получаемой при анализе электрических откликов сетчатки, оставляет возможность и необходимость для изучения, оптимизации и алгоритмизации с целью анализа дифференцированных критериев, присущих конкретной глазной патологии. Для ЭФИ необходимы более простые и адаптированные для клинической практики протоколы, позволяющие строго дифференцированно подходить к мельчайшим анатомическим и функциональным изменениям с использованием открытых баз данных и современной адаптации на основе искусственного интеллекта.

Ключевые слова: электрофизиологическое исследование, элетроретинография, зрительные вызванные потенциалы, электроокулография, интравитреальные инъекции, токсикология

Для цитирования: Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Лизунов А.В., Жданов А.Е., Долганов А.Ю., Борисов В.И. Современная роль и перспективы электрофизиологических методов исследования в офтальмологии. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(4):669-675. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-669-675>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Current Role and Prospects of Electrophysiological Research Methods in Ophthalmology. Literature Review

V.N. Hazaykin¹, V.O. Ponomarev¹, A.V. Lizunov¹, A.E. Zhdanov², A.Yu. Dolganov², V.I. Borisov²

¹ Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

² Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Mira str., 32, Ekaterinburg, 620002, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):669–675

Electrophysiological research today remains an important method for the objective assessment of the functional state of the components of the visual analyzer.

There are methods, for example, OCT, that can objectively assess the structural and anatomical integrity of the retina, however, only indirectly shows functional activity. The undoubted advantage of EFR is the ability, excluding the subjectivity of the subject, to perform a functional topographic assessment of the malfunction of all systems of the visual analyzer. Private electrophysiology of the vision organ is represented by a variety of methods for recording the electrobiological activity of the cells of the visual analyzer: ERG, EOG, VEP, mfERG (multifocal electroretinography), and each option is directed to a separate part of it, therefore, to complete the picture, in particular in research works on animal models may use several techniques. In general, the limitation of EFR is its complexity and many confounding factors that can affect the result, ranging from stimulation parameters to the state of the patient himself. At the same time, the main area of prospective use of electrophysiological research is differential diagnosis, preclinical toxicology and scientific and experimental models. However, in recent decades, the active introduction of registration methods, including the appearance of multifocal electroretinography, as well as changes in the conditions of electrophysiological studies, open up new possibilities for the future evolution of the method. Classical methods for evaluating EFR data, taking into account the growth of data flow, do not provide detailed qualitative and quantitative information about the state of the visual analyzer. This leaves the possibility and the need for the study, optimization and algorithmization of the assessment data of the differentiated criteria inherent for a particular ocular pathology. EFRs require simpler and more adapted protocols for clinical practice, allowing a strictly differentiated approach to the smallest anatomical and functional changes, based on open databases and modern adaptation based on artificial intelligence.

Keywords: toxicology, electrophysiological research, electroretinography, visual evoked potentials, electrooculography, intravitreal injection

For citation: Hazaykin V.N., Ponomarev V.O., Lizunov A.V., Zhdanov A.E., Dolganov A.Yu., Borisov V.I. The Current Role and Prospects of Electrophysiological Research Methods in Ophthalmology. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):669–675. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-669-675>

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

There is no conflict of interests

В настоящее время с развитием информационных технологий, мультидисциплинарной инженерии, принципов автоматизации и методов анализа в современной офтальмологии стала возможной прижизненная высокоточная оценка структурной и функциональной организации зрительного анализатора.

Одним из ярких примеров эволюции диагностических методов исследования, сочетающих в себе последние достижения инженерной мысли в комбинации с современными представлениями о клеточной организации нейросенсорной сетчатки, является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая впервые была представлена в 1993 г. на офтальмологическом рынке [1].

Первоначально основной задачей ОКТ являлась морфологическая оценка структур сетчатки, однако в последующем, при наложении на «ядро» морфологии современных алгоритмов обработки информации в комбинации с анализом баз данных, появилась возможность оценки структурно-функциональных изменений на основе метаматематической статистики. Все это позволило превратить ОКТ из обследования, в котором врач самостоятельно принимает решения на основе личного

опыта, в высокоспециализированную диагностическую систему, работающую на современных алгоритмах, позволяющую оценивать функцию тканей на основании логарифмических выборок статистического анализа дифференцированных групп испытуемых.

Таким образом, ОКТ является одним из диагностических инструментов, позволяющих косвенно оценивать функциональное состояние зрительного анализатора, что, безусловно, играет важную роль в лечебно-диагностическом процессе [2], однако зачастую абсолютно нормальная функционально-морфологическая картина не позволяет клиницисту провести верификацию диагноза, особенно в так называемых нетипичных (редко встречающихся) клинических случаях.

В данной ситуации несомненный научный и практический интерес представляют электрофизиологические методы исследования (ЭФИ), непосредственной задачей которых на этапе длительного становления и развития являлась топографическая оценка функционального состояния всей зрительной системы — световоспринимающего, проводящего и аналитического комплекса, что на данном этапе не имеет аналогов в области практического применения.

Электрофизиологическое тестирование пациентов с заболеваниями сетчатки получило широкое диагностическое применение в конце 1940-х годов в результате исследований шведских пионеров Holmgren (1865) и Granit (1933). Так, в 1933 г. R. Granit опубликовал более детальное исследование компонентов ЭРГ кошки. Он записал ЭРГ от анестезированной кошки с помощью электродов, расположенных на роговице, и наблюдал постепенное удаление различных компонентов по мере углубления уровня анестезии. R. Granit назвал различные компоненты в последовательности их исчезновения: P-I, P-II и P-III. Из его анализа известно, что отрицательная а-волна является передним краем отрицательного компонента P-III; положительная b-волна отражает суммирование P-II и P-III, в то время как медленная с-волна представляет собой суммирование P-I и P-III. Компонентный анализ R. Granit несколько изменился за эти годы, но остается основой для нашего понимания сущности ЭРГ. За свою работу R. Granit получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1967 г. [3].

Несомненные преимущества ЭФИ заключаются в том, что из диагностического процесса исключается субъективное влияние обследуемого, при этом функциональная оценка часто может коррелировать с результатами ряда диагностических методик или опровергать их, например таких, как статическая автоматизированная периметрия, оценка ретиальной остроты зрения или варианты визометрии, что заставляет врача подходить более критично к каждому клиническому случаю.

Способность метода исключать из диагностического процесса влияние испытуемого звена, его универсальность, направленность на топический и функциональный анализ привели к активному использованию ЭФИ в научной практике, в частности в практической токсикологии, что в последующем способствовало развитию целого направления — доклинической токсикологии, при которой проводится оценка воздействия на зрительную систему тестируемых фармакологических агентов.

Проведение токсикологических доклинических исследований, этапы которых по этическим соображениям предполагают использование лабораторных животных, активно стимулировало научную отрасль. В настоящее время правилом «хорошего тона» считается включение ЭФИ в разделы научно-квалификационных и исследовательских работ, в которых производится оценка функционального состояния зрительного анализатора у лабораторных животных или человека [4].

Лечение многих глазных заболеваний подразумевает использование лекарственных препаратов, чаще всего ингибиторов ангиогенеза, глюкокортикостероидов и антибиотиков (АБ) [5]. С учетом локализации патологического процесса путь введения фармакологического препарата является одним из определяющих факторов его эффективности. Внутриглазной путь, а именно интравитреальное введение (ИВВ), является предпочтительным при лечении множественной патологии заднего отрезка

глаза. ИВВ создает необходимую терапевтическую концентрацию в непосредственном контакте с таргетной тканью, минуя все анатомические препятствия, и обеспечивает наиболее высокий лечебный эффект [6]. Поскольку интравитреальное введение любого лекарственного средства, даже при небольшом превышении допустимой концентрации, может легко приводить к токсическому повреждению тканей глаза, особенно сетчатки, следует строго относиться к этой процедуре, а именно к режиму дозирования и правильному выбору препарата [7].

Перед клиническим применением нетоксичная доза препарата должна быть сначала проверена в экспериментах на животных [8]. В связи с трудностью оценки токсического действия лекарственных средств на человеческий глаз эксперименты на лабораторных животных используются для разработки методик оценки токсичности препаратов, а также для определения минимальных эффективных концентраций. Методы изучения токсичности в отношении сетчатки у животных включают проведение флуоресцентной ангиографии, гистологического или гистохимического исследования и электрофизиологических тестов [9].

Кролик является наиболее распространенным видом экспериментальных животных, на котором проводят доклинические исследования по ИВВ лекарственных средств. Вероятно, это связано с тем, что размер глаза и объем стекловидного тела достаточно велики, чтобы минимизировать потенциальное повреждение глаз, обычно наблюдаемое у мышей после инъекций, например травму хрусталика. Кроме того, фармакокинетические параметры в глазу человека и кролика хорошо коррелируют и имеют сопоставимые абсолютные значения, несмотря на некоторые анатомические различия. Поэтому кроликов обычно используют для оценки эффективности терапии в доклинических исследованиях [7], что является важнейшей областью применения ЭФИ.

Таким образом, прежде чем переходить к частным вопросам электрофизиологии, оценке их преимуществ и недостатков, можно сделать следующие предварительные выводы: на данном этапе ЭФИ — один из методов диагностики, позволяющий прижизненно, без субъективного влияния испытуемого, выполнять функциональную топографическую оценку нарушений работы всех систем зрительного анализатора. При этом основной областью перспективного использования ЭФИ является дифференциальная диагностика, так называемая доклиническая токсикология и экспериментальное моделирование.

При всем многообразии перспектив использования ЭФИ необходимо рассмотреть ряд особенностей частной электрофизиологии.

Клиническое электрофизиологическое тестирование зрительной системы включает ряд неинвазивных тестов и обеспечивает объективную индикацию функции, относящейся к различным местам и типам клеток в зрительной системе.

В настоящее время электрофизиологическое исследование включает электроретинографию (ЭРГ), зрительно вызванные потенциалы (ЗВП), электроокулографию (ЭОГ), мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ), мультифокальную ЗВП (мфЗВП) [10–14].

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ

ЭРГ — электрофизиологическое исследование, которое отражает электрический потенциал сетчатки в ответ на световой раздражитель и позволяет объективно оценивать функцию сетчатки с выявлением ее дисфункции даже при отсутствии видимой патологии при осмотре глазного дна. Все клетки сетчатки участвуют в записи ЭРГ, а различные стимулы, вспышки или паттерны обеспечивают более сильный ответ от более специфических клеток сетчатки. ЭРГ отражает электрический ответ сетчатки на фотостимуляцию в виде двумерного графика, состоящего из четырех основных компонентов (волн): a, b, c и d. Первые два вида используются чаще в клинической практике. a-волна — первая отрицательная волна, за которой следует положительная b-волна, за которой, в свою очередь, следует вторая отрицательная волна — c-волна. При оценке ЭРГ учитываются амплитуда и продолжительность волн. a-волна генерируется фоторецепторами внешней сетчатки; b-волна отражает ответы Оп-биполярных клеток (клетки, возбуждающиеся под действием света на центр рецептивного поля) и мюллеровских клеток во внутренних слоях сетчатки; c-волна генерируется в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС), но не анализируется в классической ЭРГ; d-волны отражают активность Офф-биполярных клеток (клетки, возбуждающиеся под действием света на периферию рецептивного поля) [15–18].

Для записи ЭРГ обычно используют роговичные электроды. Некоторые представляют собой вариант векорасширителя, который держит глаз открытым и имеет контактную линзу с проволочным кольцом, которое «плавает» на роговице. Некоторые версии используют углеродную, проволочную или золотую фольгу для записи электрической активности, существуют и неметаллические (хлопковые) электроды. Электроды подразделяются на биполярные и монополярные. Каждый из этих электродов регистрирует электрическую активность непосредственно от роговицы или склеры, и каждый имеет свои преимущества и недостатки.

В свою очередь, существуют и варианты кожных электродов, однако амплитуда электрического сигнала при их использовании крайне мала [19]. Поэтому при исследовании функции сетчатки для получения соотносимых результатов логичнее пользоваться одним видом электродов, преимущественно имеющих контакт с поверхностью роговица/склера.

Ряд факторов может привести к изменениям ЭРГ. Это факторы, связанные с условиями процедуры: параметры стимула, адаптация сетчатки к внешнему освещению, фоновая яркость во время процедуры, тип

регистрирующих электродов, электрические свойства и влияния стимулирующей и регистрирующей системы. Имеют место факторы, связанные с пациентом: возраст, состояние век или движения мышц во время проведения процедуры, размер зрачка, глубина и тип анестезии, прозрачность преломляющих тканей глаза [8].

Существенное ограничение метода связано с низкой чувствительностью, а также с недостаточностью картирования зон исследования сетчатки. Как правило, результаты ЭРГ являются нормальными, если не поражено более 20 % сетчатки. С практической точки зрения пациент может быть юридически слепым в результате дегенерации желтого пятна или наличия других скотом, но по-прежнему казаться нормальным в соответствии с данными традиционной полно-полевой ЭРГ [20].

ПАТТЕРН-ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ

Паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) — представляет собой исследование ответной реакции сетчатки на структурный стимул в виде черно-белой чередующейся шахматной доски или шаблона полос на мониторе. Волна ПЭРГ состоит из трех компонентов. Первым небольшим отрицательным компонентом является N35, за которым следует заметный положительный компонент P50 и, наконец, большой отрицательный компонент N95. ПЭРГ используется главным образом для оценки функции внутренних слоев сетчатки и особенно слоев ганглиозных клеток сетчатки [10, 21].

Паттерн-стимул по своему строению отличается от вспышки света, используемой для регистрации общей ЭРГ, структурированностью, т.е. наличием внутренней закономерности распределения энергии и контраста, что является наиболее адекватным раздражителем для ганглиозных клеток сетчатки [22].

В настоящее время ПЭРГ является наиболее специфичным методом электрофизиологической оценки функции RGC (ганглиозных клеток сетчатки) на моделях глаукомы приматов и грызунов [23]. Относительным ограничением использования ПЭРГ на экспериментальной модели может явиться необходимость фокусировки стимула паттерна на сетчатке, что не всегда удается. Хотя ПЭРГ, по-видимому, является наиболее специфичным и чувствительным ответом, отражающим дисфункцию ганглиозных клеток (RGC), а также записывается в течение нескольких минут в условиях адаптации к свету, но зависит от состояния оптики глаза. Также следует учитывать, что чувствительные к ПЭРГ и внутренней сетчатке компоненты ЭРГ могут быть вторично изменены при патологических состояниях, влияющих на наружную сетчатку [24].

ЭЛЕКТРООКУЛОГРАФИЯ (ЭОГ)

ЭОГ является электрофизиологическим тестом, который отражает функцию наружной сетчатки и ПЭС, метаболические изменения в ПЭС и предоставляет дополнительную информацию о функции сетчатки

и поддерживающих тканей. ЭОГ дает возможность оценивать изменения потенциала покоя между роговицей и задней частью глаза во время последовательных периодов темновой и световой адаптации, в то время как наиболее значимой структурой его формирования является ПЭС [11].

ЭОГ в основном используется в сочетании с ЭРГ, и вместе они обеспечивают объективную оценку зрительной функции. Однако при оценке результатов следует учитывать, что возраст сильно влияет на результаты исследования ЭОГ. ЭОГ является полезным исследованием для выявления ранней интоксикации сетчатки вследствие лечения противомаларийными препаратами, особенно хинином и хлорохином [25, 26].

Результаты ЭОГ почти всегда коррелируют с результатами ЭРГ, что приводит к ограниченному использованию ЭОГ в клинической практике. Тем не менее есть случаи, когда нормальная ЭРГ сопровождается крайне ненормальными данными ЭОГ. Речь идет о вителлиформной дистрофии (болезнь Беста), аутосомно-доминантной витреоретинохориодопатии [11].

МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЭРГ

Мультифокальная ЭРГ (мфЭРГ) — электрофизиологическое исследование, разработанное Sutter в 2010 г., которое позволяет объективно оценивать макулярную область, функционально картируя центральную сетчатку путем выбора электрических ответов в нескольких местах макулярной области, которые тестируются одновременно. МФЭРГ отражает электрофизиологические реакции как фоторецепторов, так и внутренних слоев сетчатки, включая биполярные клетки и клетки Мюллера [20]. Полученные результаты полезны для определения местоположения и размеров центральных поражений или для исключения дисфункции наружных слоев макулы. При процедуре МФЭРГ записывается большой многомерный набор данных, основанных на амплитуде математического приближения b -волны, извлекаются сотни фокусных ЭРГ из одного электрического сигнала [25].

Количественная оценка токсичности лекарственного средства в отношении сетчатки с использованием многоочаговых электроретинограмм является сильной стороной МФЭРГ [9]. В настоящее время мультифокальная ЭРГ является наиболее перспективным направлением в электрофизиологических исследованиях.

ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) — электрофизиологическое исследование, результаты которого объективно отражают функциональную целостность всего зрительного пути — от фоторецепторов до зрительной зоны затылочной коры головного мозга. ЗВП генерируются электрической активностью во всей зрительной зоне из-за стимуляции глаза. Поскольку центральная сетчатка представлена в зрительной зоне коры в гораздо большей области, чем периферическая

сетчатка, ЗВП отражают главным образом центральную зрительную функцию [8].

Исследование ЗВП полезно при оценке зрительной функции у некомплаентных пациентов. Более того, нормальное обследование ЗВП может исключить несколько нарушений, связанных со зрительным путем. Недостаток обследования заключается в том, что, поскольку он отражает весь зрительный путь, ненормальный тест не позволяет точно определить место дисфункции [25].

Другим недостатком является тот факт, что из-за чрезмерной представленности макулы в зрительной коре любые макулярные поражения сверхэкспрессируются в результатах ЗВП. Кроме того, результаты интерпретируются как аномальные при непрозрачности глазных сред, при амблиопии и при неисправленных рефракционных ошибках [26].

МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЕ ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Важным событием для ЭФИ является появление мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мфЗВП). Sutter адаптировал математические последовательности, называемые бинарными m -последовательностями, создав программу, которая может извлекать сотни биосигналов из затылочной области головы [20].

Традиционные ЗВП оценивают зрительные нервы и центральные пути в целом. Часто небольшая или локализованная дисфункция зрительного пути не обнаруживается. Используя мультифокальный анализ ЗВП, можно выделить меньшие дисфункциональные области, используя сотни стимуляций, представленных за то же время, которое требуется для регистрации одного ЗВП всего нерва с помощью традиционных методов [27]. Мультифокальные ЗВП лучше всего позволяют оценивать асимметрию зрительной функции, вызванную дисфункцией зрительного нерва. Иногда возможно обнаружить патологию, которую можно пропустить с помощью традиционного одиночного ЗВП [28, 29].

Классический расчет амплитуды и пика латентности электрических потенциалов сетчатки и соотношение амплитуд (индексы) компонентов ЭРГ становится недостаточным; анализ гармоник частотного спектра регистрируемого сигнала также не предоставляет полную информацию для углубленной оценки функциональной активности сетчатки и интерпретации результатов. Следовательно, новые подходы к построению диагностических систем, в том числе основанных на работе искусственного интеллекта, требуют разработки. Все подходы к построению диагностической системы заставляют вести активный поиск дополнительных цифровых признаков патологии сетчатки [30].

ВЫВОДЫ

В настоящее время все компоненты, генерируемые структурами и клеточными элементами сетчатки,

достаточно изучены. Однако изошренность методов регистрации, а также увеличение потока информации, получаемой при анализе электрических откликов сетчатки, оставляет возможность и необходимость для изучения, оптимизации и алгоритмизации данных для специалистов-электрофизиологов и биоинженеров. Разнообразие методов регистрации электрического потенциала сетчатки, а также возможности технического обеспечения диктуют необходимость новых подходов к анализу показателей ЭФИ.

Таким образом, подводя итог современной роли и перспективам развития электрофизиологии, можно сказать следующее: на данном этапе ЭФИ нуждается в алгоритмизации, создании более современного программного обеспечения, активного рассмотрения со стороны биоинженерных дисциплин, расширения показаний

к исследованию, дифференцированным критериев, при- сущих конкретной глазной патологии. Методу не хватает эволюционного прогресса, который так стремительно прошла ОКТ. С точки зрения токсикологического применения для ЭФИ необходимы более адаптированные для клинической практики протоколы, позволяющие строго дифференцированно подходить к мельчайшим анатомическим и функциональным изменениям с использованием открытых баз данных и современной алгоритмизации на основе искусственного интеллекта.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Казайкин В.Н. — научное редактирование;
Пономарев В.О. — научное редактирование, написание текста;
Лизунов А.В. — написание текста, оформление библиографии, техническое редактирование;
Жданов А.Е. — написание текста;
Долганов А.Ю. — написание текста;
Борисов В.И. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fercher A.F., Hitzenberger C.K., Drexler W., Kamp G., Sattmann, H. In Vivo Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 1993;116(1):113–114. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)71762-3
2. Hee M.R. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103:1260–1270.
3. Granit R. The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. *J Physiol*. 1933;77:207–239.
4. Ohno Y. Interlaboratory validation of the in vitro eye irritation tests for cosmetic ingredients. (1) Overview of the validation study and Draize scores for the evaluation of the tests. *Toxicology in Vitro*. 1999;13(1):73–98.
5. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Тахчиди Х.П. Современные аспекты лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов. *Офтальмология*. 2017;14(1):12–17. [Kazajkin V.N., Ponomarev V.O., Takhchidi H.P. Modern Aspects of the Treatment of Acute Bacterial Postoperative Endophthalmitis. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia*. 2017;14(1):12–17 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-12-17
6. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009;29:7:875–912. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a94f01
7. Shiraou Y., Kawasaki K. Retinal Toxicology Study Using Electrophysiological Methods in Rabbits. In: Weisse I., Hockwin O., Green K., Tripathi R.C. (eds) *Ocular Toxicology*. Springer, Boston, MA. 1995;27–37.
8. Rosolen S.G., Kolomiets B., Varela O., Picaud S. Retinal electrophysiology for toxicology studies: applications and limits of ERG in animals and ex vivo recordings. *Exp Toxicol Pathol*. 2008;60:17–32.
9. Bee W.H., Korte R., Vogel F. Electroretinography in the Non-Human Primate as a Standardized Method in Toxicology. In: Weisse I., Hockwin O., Green K., Tripathi R.C. (eds) *Ocular Toxicology*. Springer, Boston, MA. 1995;53–61.
10. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., Holder G.E., Johnson M.A., McCulloch D.L., Meigen T., Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126:1–7. DOI: 10.1007/s10633-012-9353-y
11. Constable P.A., Bach M., Frishman L.J., Jeffrey B.G., Robson A.G. International society for clinical electrophysiology of vision. ISCEV standard for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2017;134:1–9. DOI: 10.1007/s10633-017-9573-2
12. Hood D.C., Bach M., Brigell M., Keating D., Kondo M., Lyons J.S., Marmor M.F., McCulloch D.L., Palmowski-Wolfe A.M. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition) *Doc Ophthalmol*. 2012;124:1–13. DOI: 10.1007/s10633-011-9296-8
13. McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., Hamilton R., Holder G.E., Tzekov R., Bach M. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2015;130:1–12. DOI: 10.1007/s10633-014-9473-19
14. Odom J.V., Bach M., Brigell M., Holder G.E., McCulloch D.L., Mizota A., Tormene A.P. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*. 2016;133(1):1–9. DOI: 10.1007/s10633-016-9553-y
15. Brown K.T. The electroretinogram: its components and their origins. *Vision Res*. 1968;8:633–677.
16. Favilla I., Barry W.R. Ocular electrophysiology: principles and clinical applications. *Aust J Ophthalmol*. 1981;9:163–167.
17. Perlman I. Relationship between the amplitudes of the b-wave and the a-wave as a useful index for evaluating the electroretinogram. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:443–448.
18. Tomita T., Yanagida T. Origins of the ERG waves. *Vision Res*. 1981;21:1703–1707.
19. Borhani H., Peyman G.A., Wafapoor H. Use of vancomycin in vitrectomy infusion solution and evaluation of retinal toxicity. *Int Ophthalmol*. 1993;17(2):85–88. DOI: 10.1007/BF00942780
20. Sutter E.E. Noninvasive Testing Methods: Multifocal Electrophysiology. In: Dartt DA, editor. *Encyclopedia of the Eye*. Vol. 3. Oxford: Academic Press. 2010;142–160.
21. Hokazono K., Oyama M.K., Monteiro M.L. Pattern-reversal electroretinograms for the diagnosis and management of disorders of the anterior visual pathway. *Arg Bras Oftalmol*. 2011;74:222–226. DOI: 10.1590/s0004-27492011000300017
22. Даниличева В.Ф. Современная офтальмология: Руководство. СПб.: 2009:688. [Danilicheva V.F. Modern Ophthalmology: A Guide. St. Petersburg: 2009:688 (In Russ.)].
23. Maffei L., Fiorentini A., Bisti S., Hollander H. Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Exp Brain Res*. 1985;59:423–425. DOI: 10.1007/BF00230925
24. Porciatti V., Saleh M., Nagaraju M. The pattern electroretinogram as a tool to monitor progressive retinal ganglion cell dysfunction in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:745–751. DOI: 10.1167/iovs.06-0733
25. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y., Lyons J.S., Mieler W.F. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415–422. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017
26. Michaelides M., Stover N.B., Francis P.J., Weleber R.G. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):30–39. DOI: 10.1001/archophthol.2010.321
27. Renner A.B., Kellner U., Tillack H., Kraus H., Foerster M.H. Recording of both VEP and multifocal ERG for evaluation of unexplained visual loss. *Doc Ophthalmol*. 2005;111:149–157. DOI: 10.1007/s10633-005-5362-4
28. Betsuin Y., Mashima Y., Ohde H., Inoue R., Oguchi Y. Clinical application of the multifocal VEPs. *Curr Eye Res*. 2001;22:54–63. DOI: 10.1076/ceyr.22.1.54.6982
29. Klistorner A., Fraser C., Garrick R., Graham S., Arvind H. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Doc Ophthalmol*. 2008;116:19–27. DOI: 10.1007/s10633-007-9072-y
30. Zueva M.V., Tsapenko I.V., Kolosov O.S., Verzhinin D.V., Korolenkova V.A., Pronin A.D. Assessment of the Amplitude-Frequency Characteristics of the Retina with Its Stimulation by Flicker and Chess Pattern-Reversed Incentives and their Use to Obtain New Formalized Signs of Retinal Pathologies. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2019;19(5):14575–14583 DOI: 10.26717/BJSTR.2019.19.003358

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, заведующий витреоретинальным отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center
Kazajkin Viktor N.
MD, head of vitreoretinal department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пономарев Вячеслав Олегович
врач-офтальмохирург; заведующий диагностическим отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center
Ponomarev Vyacheslav O.
surgeon, head of diagnostic department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Лизунов Александр Владиленович
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7019-3002>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Lizunov Alexandr V.
ophthalmologist
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7019-3002>

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Жданов Алексей Евгеньевич
аспирант и ассистент Института радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ) УрФУ
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4725-3681>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Zhdanov Aleksei E.
postgraduate and assistant at the Engineering school of information technologies, telecommunications and control systems
Mira str., 32, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4725-3681>

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Долганов Антон Юрьевич
кандидат технических наук, доцент и младший научный сотрудник Института радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ) УрФУ
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2318-9144>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Dolganov Anton Yu.
PhD of Engineering Sciences, Associate Professor and junior researcher at the Engineering school of information technologies, telecommunications and control systems
Mira str., 32, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2318-9144>

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Борисов Василий Ильич
кандидат технических наук, доцент Института радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ) УрФУ
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7552>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Borisov Vasilii I.
PhD of Engineering Sciences, Associate Professor at the Engineering school of information technologies, telecommunications and control systems
Mira str., 32, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7552>

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

Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 2



Н.И. Курышева

Медино-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 России ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):676–682

Местные и системные ингибиторы карбоангидразы (ИНА) широко применяются в лечении глаукомы как препараты, эффективно снижающие офтальмотонус. В данной части обзора приводится характеристика системных ИНА, их побочные действия, пути их преодоления, а также противопоказания к использованию. Рассмотрены возможности применения ИНА при беременности. Особое внимание уделено антиоксидантным свойствам ИНА и перспективным разработкам гибридных форм на основе существующих ИНА в рамках многоцелевой стратегии в лечении глаукомы.

Ключевые слова: ингибиторы карбоангидразы, глаукома, побочные действия, беременность, антиоксидантная активность, водянистая влага, многоцелевая стратегия в лечении глаукомы

Для цитирования: Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 2. *Офтальмология*. 2020;17(4):676–682. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-676-682>

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 II

N.I. Kuryshcheva

The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency (FMBA) Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of FMBA of Russia, Clinical Hospital No. 86 15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):676–682

Topical and systemic carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) are widely used in the treatment of glaucoma for reducing intraocular pressure. This part of the review describes the characteristics of systemic CAIs, their side effects and the ways to overcome them, as well as contraindications. The use of CAIs during pregnancy is considered. Particular attention is paid to the antioxidant activity of CAIs and the promising development of hybrid forms based on the existing CAIs as a part of a multipurpose glaucoma treatment strategy.

Keywords: carbonic anhydrase inhibitors, glaucoma, side effects, pregnancy, antioxidant activity, aqueous humor, multipurpose glaucoma treatment strategy

For citation: N.I. Kuryshcheva. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part II. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):676–682. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-676-682>

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

There is no conflict of interests



СИСТЕМНЫЕ ИКА

Ингибиторы карбоангидразы (ИКА) — это мочегонные препараты с широким спектром применения, включая идиопатическую внутричерепную гипертензию, отеки, вызванные сердечной недостаточностью с застойными явлениями, центрострефальную эпилепсию, профилактику высотной болезни, а также лечение повышенного внутриглазного давления (ВГД). Следует отметить, что существуют и другие ситуации, когда препараты данной группы применяются off-label, например для профилактики ночного апноэ [1], лечения метаболического алкалоза при хроническом обструктивном заболевании легких, профилактики контраст-индуцированной нефропатии [2]. Последнее показание вызвано тем, что в почках ИКА приводят к ингибированию поглощения бикарбоната проксимальными канальцами и в итоге к защелачиванию мочи. В связи с этим ИКА могут использоваться для растворения мочевой кислоты и цистиновых камней. Эффект умеренного метаболического ацидоза делает ИКА полезными в профилактике и лечении острой горной болезни, которая возникает из-за гипоксии [3]. Такие системные ИКА, как онисамид и этоксзоламид, применяются в качестве противоэпилептических препаратов [4]. Ацетазоламид, дихлорфенамид, метазоламид в настоящее время используются в основном для лечения глаукомы.

Эти ИКА назначают в качестве системных препаратов в тех случаях, когда ВГД не может быть снижено путем местного применения, а также при острой закрытоугольной глаукоме, когда из-за рвоты может потребоваться парентеральное введение препарата [5].

Ацетазоламид доступен в виде дженериков и под торговой маркой Диамокс (Диакарб) в таблетках по 125, 200 и 500 мг. Пациенты с глаукомой могут принимать от 250 до 1000 мг в день. Для лечения высотной болезни необходима более высокая дозировка. Лечение отеков, эпилепсии и застойной сердечной недостаточности препаратами ИКА требует меньших доз [6]. Препарат также доступен в форме раствора для внутривенных инъекций; максимальный эффект при внутривенном введении наступает уже через 20 минут.

Метазоламид выпускается в таблетках по 25 и 50 мг. Рекомендуемая доза метазоламида при глаукоме составляет 50–100 мг два или три раза в день, тогда как при высотной болезни — от 150 до 200 мг один раз в день. Дихлорфенамид, используемый для лечения открытоугольной глаукомы, а также для предоперационной подготовки с целью снижения ВГД, выпускается в виде таблеток по 50 мг для приема внутрь.

Рекомендации для пациентов, принимающих ИКА, включают питье воды во время приема препарата во избежание образования камней в почках из-за повышенного защелачивания мочи.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ИКА могут иметь множество побочных эффектов, включая изменение вкусовых ощущений, утомляемость, боль в животе, диарею, тошноту, рвоту, нечеткость зрения, шум в ушах, парестезию и головную боль. Как пероральные, так и местные препараты представляют собой производные сульфаниламидов. Последние могут вызывать системные реакции, такие как сыпь, анафилаксия.

Более серьезные осложнения от использования системных ИКА включают также метаболический ацидоз, гипокалиемию, апластическую анемию, агранулоцитоз, нефролитиаз и фульминантный некроз печени [6, 7]. Подщелачивание мочи в результате повышенной экскреции бикарбоната может способствовать развитию почечных камней из оксалата кальция [6, 7]. В редких случаях системное применение ИКА может вызвать синдром Стивенса — Джонсона (SJS) или токсический эпидермальный некролиз (TEN) [8].

Побочные эффекты местных ИКА включают в себя жжение, поверхностную точечную кератопатию и местные воспалительные реакции конъюнктивы. Горькое послевкусие — частый побочный эффект, отмечаемый пациентами и обусловленный тем, что при закапывании в глаз препарат попадает в носоглотку, а также ингибирует карбоангидразу в слюне. Наиболее частые побочные действия при местном применении: затуманивание зрения (3–8 %), дискомфорт (1,8–5,9 %), боль в глазах (0,7–4,0 %). На долю гиперемии, зуда и слезотечения, кератита, конъюнктивита или блефарита приходится не более 3 % [9–14].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Приверженность больных к лечению и соблюдение режима закапывания — важнейший залог успешного лечения глаукомы. Наблюдение за 306 больными в течение 7 лет показало, что скорость распада зрительных функций была в семь раз ниже у тех, кто соблюдал режим закапывания гипотензивных препаратов [15]. Это во многом зависит от комфортности использования того или иного препарата и меньшего количества побочных реакций [16], а применение фиксированных комбинаций имеет более высокую приверженность, чем использование отдельно составляющих их форм [17–19]. Было также замечено, что использование фиксированных комбинаций ИКА имеет преимущество с этой точки зрения над закапыванием изолированных дорзоламида или бринзоламида.

В первой части обзора было подчеркнута, что переносимость ИКА для местного применения существенно повышается при использовании их бесконсервантных форм. Примерами таких препаратов, доступных в настоящее время на отечественном рынке, являются ДОР АНТИГЛАУ ЭКО (2 % Дорзоламид) и ДОРТИМОЛ АНТИГЛАУ ЭКО (фиксированная комбинация 2 %

Дорзоламида с 0,5 % Тимололом). Обследование, выполненное в течение 2-х месяцев на 178 пациентах с глаукомой и офтальмогипертензией, показало существенное улучшение состояния больных при переводе их на ФК Д/Т, не содержащую консервантов, что было оценено с помощью специальной шкалы комфортности [20]. Указанный эффект можно объяснить отсутствием консерванта Бензалкония Хлорида (БХ) и его токсического действия на ткани переднего отрезка глаза. Так, например, согласно данным экспериментального исследования, выполненного Kwon и соавт., повреждение эндотелия роговицы вызвано именно БХ, а не составляющими компонентами ФК Д/Т [21]. Применение ФК Д/Т, не содержащей консервантов, заметно повышает качество жизни больных глаукомой [22].

ПРИМЕНЕНИЕ ИКА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Как Бринзоламид, так и Дорзоламид с точки зрения их применения во время беременности относятся к препаратам категории С¹.

Единственным зафиксированным побочным эффектом в экспериментальной модели на животных от применения системных ИКА (имеется в виду доза в 375 раз выше той, что существует в глазных каплях, применяемых при лечении глаукомы у людей) была низкая масса тела плода при рождении [23]. Серьезные поражения плода могут быть следствием только системного применения ИКА во время беременности [24]. Так, в литературе имеется описание клинических случаев, свидетельствующих о том, что применяемый системно ацетазоламид обладает тератогенным эффектом, в частности, вызывая повреждения со стороны позвоночника и дыхательной системы плода [25].

Данные о каких-либо побочных эффектах ИКА для местного применения при вскармливании отсутствуют. В целом, согласно метаанализу литературных данных, из всех антиглаукомных препаратов для местного лечения именно ИКА имеют явные преимущества для приема во время беременности и вскармливания [26].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Из-за риска возникновения фульминантного некроза печени ИКА не следует применять пациентам с заболеваниями печени, такими как цирроз или печеночная недостаточность. Поражение печени — редкий побочный эффект, однако было зарегистрировано несколько случаев его развития на фоне системного приема ИКА. Предполагается, что механизм развития поражения печени связан с перекрестной реактивностью с сульфаниламидными препаратами. Первые признаки данного осложнения могут наступить через несколько дней или недель после начала приема лекарства. Степень

тяжести указанного осложнения варьируется в зависимости от повышения уровня ферментов сыворотки крови по смешанному или гепатоцеллюлярному типу до острой фульминантной печеночной недостаточности [6].

Пациентам с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам следует использовать ИКА с осторожностью из-за риска фатального анафилактического шока. Если в анамнезе наблюдалась выраженная сыпь, вызванная приемом лекарственных препаратов, следует избегать приема этого класса лекарств. Определенные генотипы HLA, особенно HLA-B* 5901, тесно связаны с синдромом Стивенса — Джонсона или токсическим эпидермальным некролизом, возникающим вследствие приема метазоламида, поэтому в некоторых странах, например в Японии и Южной Корее, перед началом приема метазоламида пациентам рекомендуют проводить генетический скрининг [27].

ИКА могут вызывать дисбаланс электролитов, и поэтому они противопоказаны пациентам с гипокалиемией, гипонатриемией, метаболическим ацидозом, гиперхлоремическим ацидозом, надпочечниковой недостаточностью или выраженной почечной недостаточностью. Сообщалось о лекарственном взаимодействии ИКА с нестероидными противовоспалительными препаратами, бета-блокаторами, пероральными контрацептивами, противогрибковыми средствами, литием, метформинном, клопидогрелем, диуретиками других классов и противоэпилептическими средствами [4].

До начала приема ацетазоламида и метазоламида необходимо провести анализ соотношения азота мочевины крови к креатинину, общий анализ крови, определение количества тромбоцитов и электролитов. Эти показатели также должны контролироваться время от времени на протяжении лечения. В частности, следует проверять уровень бикарбоната калия и натрия.

Как было отмечено выше, поражение печени является редким, но особенно тяжелым побочным эффектом использования ИКА, поэтому после начала приема системных ИКА может потребоваться мониторинг ферментов печени.

КАК СДЕЛАТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ИКА БЕЗОПАСНЫМ

Было выявлено несколько случаев отравления ингибиторами карбоангидразы при системном введении у пациентов, постоянно получавших терапию аспирином, а также тех, кто находился на гемодиализе. Симптомами отравления являются заторможенность, спутанность сознания, утомляемость и недержание мочи. Салицилат может конкурировать с ацетазоламидом в связывании с белками плазмы и ингибировать почечный клиренс [28]. Пациенты, находящиеся на диализе, должны избегать применения препаратов этого класса из-за снижения функции почек и риска повышения сывороточных концентраций [29]. Симптомы

¹ Под «Препаратами категории С» понимаются те, которые должны быть назначены только тогда, когда ожидаемая польза от их применения превышает потенциальный риск для плода (прим. автора). Под «Препаратами категории С» понимаются те, которые должны быть назначены только тогда, когда ожидаемая польза от их применения превышает потенциальный риск для плода (прим. автора).

отравления проходят через несколько дней после прекращения приема лекарства.

Как можно сделать применение ИКА максимально безопасным?

Во-первых, следует придерживаться осторожности в назначении этих препаратов. Всему медицинскому персоналу, включая врачей, медсестер и фармацевтов, необходимо знать противопоказания и уметь распознавать побочные эффекты при их приеме. Эффективное взаимодействие персонала и пациентов имеет важное значение для уменьшения частоты развития побочных эффектов.

Во-вторых, следует помнить, что антитоды для ИКА отсутствуют, поэтому при применении лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции почек и печени требуется тщательное наблюдение. Медицинский персонал должен разъяснять пациенту разницу между пероральным и местным применением препарата, при котором риск системных осложнений минимален.

В-третьих, пациенты с глаукомой нередко принимают несколько местных и пероральных препаратов, снижающих внутриглазное давление, и должны соблюдать осторожность при использовании рекомендуемых доз. Использование флаконов для глазных капель с разным цветом крышек может помочь избежать путаницы и передозировки.

Вместе с тем многие рандомизированные контролируемые исследования и их метаанализ подтвердили безопасность и эффективность местных ингибиторов карбоангидразы, таких как дорзоламид и бринзоламид, как при монотерапии, так и в сочетании с другими противоглаукомными препаратами [30].

ПРИМЕНЕНИЕ ИКА ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕТЧАТКИ

Было показано, что ацетазоламид (в виде натриевой соли) эффективен также при лечении макулярного отека [31]. Данный эффект объясняется свойствами ИКА усиливать транспорт ионов HCO_3^- , Cl^- в ретинальном пигментном эпителии, ускоряя резорбцию жидкости, скапливающейся под ним.

Обычно считается, что исчезновение отека и улучшение зрительных функций не зависят от вариации ВГД. Согласно данным клинических исследований, включающих применение ацетазоламида, дорзоламида и бринзоламида, по всей вероятности, действие указанных препаратов связано с их местным вазодилатирующим свойством, направленным на улучшение ретинального кровообращения [7]. В исследовании Suzuki и соавт. было показано, что местное применение дорзоламида после витреоретинальной операции по поводу эпиретинального фиброза позволяло существенно снизить проявления макулярного отека в течение первого месяца после операции [32]. Авторы объяснили это противовоспалительным действием препарата, а именно его способностью подавлять выработку провоспалительного

цитокина интерлейкина 6 [33], а кроме того, ингибированием КА IV в ретинальном пигментном эпителии (РПЭ). Эти данные нашли подтверждение также в работах других авторов. Было показано, что дорзоламид особенно эффективен при обширных отслойках РПЭ, но не при сосудистых поражениях сетчатки, связанных, например, с диабетической ретинопатией [34]. В то же время в недавнем исследовании Mirshahi было обнаружено, что местное применение ФК Д/Т после интравитреальной инъекции ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке способствовало более эффективному восстановлению остроты зрения [35].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ

ИКА и их фиксированные комбинации обладают также свойствами, положительно отличающими их от других групп антиглаукомных препаратов. В ряде экспериментальных исследований на модели окислительного стресса (азоинициатор-люминол), включая модель с гемолизом эритроцитов, было показано, что именно ИКА и все их фиксированные комбинации обладали наиболее высокой способностью ингибировать окислительный стресс [36] и проявлять антиоксидантную защиту [37, 38]. Эти экспериментальные данные нашли подтверждение в результатах клинических наблюдений. Так, исследование водянистой влаги больных глаукомой, получавших инстилляции дорзоламида, показало достоверно более высокую антиоксидантную активность по сравнению с результатами больных, не получавших данное лечение, и пациентов с возрастной катарактой [39].

По мнению Sacca, антиоксидантный эффект дорзоламида реализуется в подавлении окислительного стресса в митохондриях трабекулярного эндотелия, причем в начальную стадию глаукомы, когда трабекулярная ткань еще не слишком повреждена и этот эффект может быть наиболее выраженным [40].

Принимая во внимание, что окислительный стресс играет ведущую роль в патогенезе глаукомной оптиконейропатии, указанные свойства препаратов этой группы могут выгодно отличать их от остальных и позволяют рассматривать ИКА не только как гипотензивные препараты, но и как потенциальные нейропротекторы [38].

В 2018 г. стартовала многоцелевая стратегия разработки лекарств, которая подразумевает, что антиглаукомные средства должны не только снижать ВГД, но также обладать дополнительными эффектами, важными в лечении глаукомной оптиконейропатии. Nocentini и соавт. представили серию гибридных ИКА, которые одновременно влияют на β -адренорецепторы и карбоангидразу, присутствующие в глазу. Подгруппа исследуемых производных (например, № 17) продемонстрировала особенно высокую ингибирующую активность в отношении карбоангидразы. В результате уже через час достигнутый гипотензивный эффект данного ИКА превзошел тот, что наблюдается у фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом [41].

Новый тип ИКА с хорошей растворимостью в воде и снижением ВГД был разработан с использованием оригинального подхода, получившего название «хвостовой». Он заключается в присоединении водорастворимых функциональных групп к молекулам ароматических/гетероароматических сульфонамидов, содержащих производные amino-, имино-, гидроксил- или сульфанильных фрагментов. Такие группы включают, среди прочего, пиридин-карбоксамидо-, карбоксипиридин-карбоксамидо-, хинолинсульфаниламидо-, пиколиноил-, изоникотиноил-, перфторалкил-/арил/сульфонил- и аминокислотные группы. Эти новые соединения в 2–3 раза более эффективны, чем дорзоламид, и обладают хорошими растворимостью в воде, проницаемостью через роговицу, а также ингибированием в низком наномолярном диапазоне против hCA II и hCA IV² и очень хорошими свойствами снижения уровня ВГД в экспериментальной модели на кроликах.

Кроме того, согласно проведенным исследованиям, гипотензивное действие указанных соединений продолжалось в течение более длительного периода времени по сравнению с действием дорзоламида или бринзоламида. Впоследствии были опубликованы данные о серии ароматических сульфаниламидных соединений, включающих ГАМК или β-аланильные фрагменты, которые ингибируют Са II и Са IV в наномолярном диапазоне. Эти ингибиторы были испытаны в виде 2 % водного раствора в глазу экспериментальных кроликов-альбиносов с офтальмогипертензией. Результаты показали выраженное и длительное снижение ВГД, значительно превосходящее таковой эффект у дорзоламида [43].

За последние десять лет были синтезированы разнообразные сульфаниламиды, сульфаматы и сульфамиды, обладающие свойствами ИКА с предполагаемым выраженным эффектом снижения ВГД [41, 43]. Компания Pfizer сообщила о трициклических производных с эффектом ингибирования Са II и Са IV*, но данные по снижению ВГД не были опубликованы. Компания Solvay Pharmaceuticals представила данные о сульфаматах и сульфамидах вместе с бициклическими или полициклическими/спирокаркасами. Оба типа соединений являются ингибиторами карбоангидразы и были заявлены в качестве офтальмологических препаратов для лечения глаукомы. Кроме того, были синтезированы трициклические сульфаниламиды, которые обладают высокой ингибирующей активностью в отношении Са II, IX и XII*.

Однако данные по их использованию при глаукоме пока так и не появились. Наконец, компанией «Аллерган» предложен ацетазоламид в устройстве с пролонгированным высвобождением, с полиактидегликолипидными полимерными смолами и полиэтиленгликолем, но и в этом случае данные о возможном клиническом использовании препарата пока отсутствуют.

Особого внимания заслуживает еще одно направление исследований. В нескольких патентах Pfizer было предложено новое развитие «хвостового подхода», направленное на создание сульфаниламидных ИКА с соединениями, содержащими NO-донорные фрагменты оксида азота (NO). Это привело к созданию гибридных препаратов, обладающих двойным действием: ингибирование карбоангидразы и эффекты NO [44].

Это перспективное направление в лечении глаукомы, поскольку оксид азота поддерживает нормальную функцию сосудистого и трабекулярного эндотелия, играя чрезвычайно важную роль в гомеостазе как в переднем, так и в заднем сегменте глаза [45]. Расслабляющее действие оксида азота на сосудистую стенку хорошо известно [46]. При глаукоме особенно важны эффекты NO на эндотелий шлеммова канала. В нормальных условиях NO, продуцируемый эндотелиальными клетками шлеммова канала, ретроградно диффундирует и расслабляет трабекулярную сеть, регулируя тем самым ВГД. Известно, что при глаукоме имеется снижение нормального синтеза NO [45–49], поэтому комбинация ИКА с донорами NO столь заманчива.

В последние годы разрабатываются и другие сульфаниламидные «каркасы», которые были использованы для синтеза новых препаратов, дающих донорскую реакцию, такие как 4-карбоксібензолсульфонамид, 1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид, 4-(2-карбоксиил)бензолсульфонамид и 4-гидроксібензолсульфонамид, некоторые из них являются особенно перспективными [39, 40]. На модели транзиторной глазной гипертензии у кроликов соединение, названное впоследствии NCX-250, было в два раза более эффективным, чем дорзоламид, для снижения ВГД [50]. Кроме того, доплерография глазной артерии у экспериментальных животных, получавших данный «гибридный» препарат, показала снижение систолической и диастолической скорости, что свидетельствует о благоприятном влиянии этого класса гибридов ИКА на кровоснабжение зрительного нерва, то есть на эффект, который не наблюдается при использовании только дорзоламида³.

В целом эти данные показывают, что ИКА, включающие NO-фрагменты, являются хорошими кандидатами для будущего поколения антиглаукомных препаратов местного действия, поскольку они проявляют полезную активность как в отношении снижения ВГД, так и улучшения кровотока в зрительном нерве.

В 2013 г. было получено комбинированное соединение: аналог простагландинов (агонист FP) с ингибитором карбоангидразы (Са-II) для лечения глаукомы, которое обладает хорошей проницаемостью для глаза и высокой гипотензивной активностью, но до сих пор не приводятся данные об использовании указанного препарата *in vivo* [42].

² Изоформы карбоангидразы описаны в первой части данного обзора (прим. автора).

³ Информация о влиянии ИКА на глазной кровоток представлена в первой части данного обзора (прим. автора).

В последние годы появились новые хемотипы, которые ингибируют карбоангидразу таким же образом, что и сульфаниламиды [50]. Среди них очень интересны дитиокарбаматы (ДТС). Эти соединения были обнаружены как представители ИКА после сообщения о том, что тритиокарбонат CS3 2 является ингибитором карбоангидразы в миллимикромольной концентрации. Эти молекулы были оценены на их ингибирующую активность в отношении различных изоформ карбоангидразы, в том числе тех, которые вовлечены в патогенез глаукомы. Высоко растворимый в воде морфолин ДТС оказался очень эффективным

в отношении снижения ВГД в экспериментальной модели на кроликах [51].

Таким образом, разрабатываемые в последние годы новые ИКА продемонстрировали такие свойства, как превосходная растворимость в воде и высокая гипотензивная активность. Среди них были получены молекулы, синтезированные с помощью «хвостового подхода», или гибридные препараты ИКА, включающие NO-донорные фрагменты, конъюгированные с агонистами простагландиновых рецепторов и β -блокаторами. Наконец, моно- и ДТС были описаны как новые классы ИКА, что очень перспективно в будущем лечении глаукомы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006 Jan 15;173(2):234–237. DOI: 10.1164/rccm.200507-1035OC
- Van Berkel M.A., Elefritz J.L. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Apr 15;75(8):524–531. DOI: 10.2146/ajhp170279
- Leaf D.E., Goldfarb D.S. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J. Appl. Physiol.* 2007 Apr;102(4):1313–1322. DOI: 10.1152/jappphysiol.01572.2005
- Supuran C.T. Drug interaction considerations in the therapeutic use of carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(4):423–431. DOI: 10.1517/17425255.2016.1154534
- Masini E., Carta F., Scozzafava A., Supuran C.T. Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2013;23(6):705–716. DOI: 10.1517/13543776.2013.794788
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): Oct 2, 2017. Carbonic Anhydrase Inhibitors. PMID: 31643176
- Ghorai S., Pulya S., Ghosh K., Panda P., Ghosh B., Gayen S. Structure-activity relationship of human carbonic anhydrase-II inhibitors: Detailed insight for future development as anti-glaucoma agents. *Bioorg. Chem.* 2020 Jan;95:103557. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103557
- Her Y., Kil M.S., Park J.H., Kim C.W., Kim S.S. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J. Dermatol.* 2011 Mar;38(3):272–275. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00921.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
- Silver L.H. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(Suppl 2):S141–S145. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00111-3
- Michaud J.E., Friren B. International Brinzolamide Adjunctive Study Group. 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
- 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
- Auger G.A., Raynor M., Longstaff S. Patient perspectives when switching from Cosopt® (dorzolamide-timolol) to Azarga™ (brinzolamide-timolol) for glaucoma requiring multiple drug therapy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:2059–2062. DOI: 10.2147/OPHTH.S33254
- Manni G., Denis P., Chew P. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma.* 2009;18(4):293–300. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31818fb434
- Newman-Casey P., Niziol L., Gillespie B. The Association between Medication Adherence and Visual Field Progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Ophthalmology 2020 (article in press). DOI: 10.1016/j.optha.2019.10.022 1 ISSN 0161-6420/19
- Robin A., Grover D. Compliance and adherence in glaucoma management *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(Suppl 1):S93–S96. DOI: 10.4103/0301-4738.73693
- Djafari F., Lesk M.R., Harasymowicz P.J., Desjardins D., Lachaine J. Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *J. Glaucoma.* 2009;18(3):238–243. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181815421
- Alfaini R., Scherzer M., Frezzotti P. Brinzolamide 1%/timolol versus dorzolamide 2%/timolol in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension: prospective randomized patient-preference study. *Clinical Ophthalmology* 2015;9:2263–2270. DOI: 10.2147/OPHTH.S88891
- Lanzl I., Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:291–298. DOI: 10.2147/OPHTH.S16355
- Hutnik C., Neima D., Ibrahim N. Tolerability and effectiveness of preservative-free dorzolamide-timolol (preservative-free COSOPT™) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology* 2010;4:581–590.
- Kwon J., Heo J., Kim H., Song J. Comparison of Cytotoxic Effects on Rabbit Corneal Endothelium between Preservative-free and Preservative-containing Dorzolamide/timolol *Korean J Ophthalmol* 2015;29(5):344–350. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.5.344
- Pinto L., Vandewalle E., Gerlier L., Stalmans I. Improvement in Glaucoma Patient Quality of Life by Therapy Switch to Preservative-Free Timolol/Dorzolamide Fixed Combination *Ophthalmologica* 2014;231:166–171. DOI: 10.1159/000356468
- Ozawa H., Azuma E., Shindo K., Higashigawa M., Mukouhara R., Komada Y. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):321–322. DOI: 10.1007/pl00008441
- Worsham F. Jr, Beckman E.N., Mitchell E.H. Sacrococcygeal teratoma in a neonate association with maternal use of acetazolamide. *JAMA* 1978;240 (3):251–252.
- Weaver T.E., Scott W.J. Jr. Acetazolamide teratogenesis: interaction of maternal metabolic and respiratory acidosis in the induction of ectrodactyly in C57BL/6J mice. *Teratology* 1984;30(2):195–202. DOI: 10.1002/tera.1420300207
- Sethi H.S., Naik M., Gupta V.S. Management of glaucoma in pregnancy: risks and choices, a dilemma? *Int J Ophthalmol* 2016;9(11):1684–1690. DOI: 10.18240/ijo.2016.11.24
- Tangamornsuksan W., Lohitnavy M. Association between HLA-B*5901 and methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2019 Jun;19(3):286–294. DOI: 10.1038/s41397-018-0052-2
- Sweeney K.R., Chapron D.J., Brandt J.L., Gomolin I.H., Feig P.U., Kramer P.A. Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986 Nov;40(5):518–524. DOI: 10.1038/clpt.1986.217
- Schwenk M.H., St Peter W.L., Meese M.G., Singhal P.C. Acetazolamide toxicity and pharmacokinetics in patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 1995 Jul-Aug;15(4):522–527. PMID: 7479208
- Liu Y., Zhao J., Zhong X., Wei Q. and Huang Y. Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or β -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2019;10:679. DOI: 10.3389/fphar.2019.00679
- Hong E., Ahn S., Lim H. The effect of oral acetazolamide on cystoid macular edema in hydroxychloroquine retinopathy: a case report. *BMC Ophthalmol* 2017 Jul 12;17(1):124. DOI: 10.1186/s12886-017-0517-0
- Suzuki T., Hayakawa K., Nakagawa Y. Topical dorzolamide for macular edema in the early phase after vitrectomy and epiretinal membrane removal *Clinical Ophthalmology* 2013;7:549–553.
- Kawai K., Ohashi H., Suzuki T., Kitagaki H., Fujisawa S. Effect of anti-glaucoma drugs on inflammatory cytokine production by human and murine peripheral blood mononuclear cells. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2010;114:669–677 (In Japanese).
- Wolfensberger T.J. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol.* 1999;97:387–397.
- Mirshahi A., Tadayoni R., Mohsenzadeh N. Efficacy of adjuvant topical timolol-dorzolamide with intravitreal bevacizumab injection in diabetic macular edema: A contralateral eye study. *J. Curr Ophthalmol.* 2019 Jun;31(2):168–171. DOI: 10.1016/j.joco.2019.01.008
- Курьшева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антирадикальная и антиоксидантная активность ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2011;4(3):55–61. [Kuryshva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antiradical and antioxidant activity of carbonic anhydrase inhibitors for the local treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2011;4(3):55–61 (In Russ.)].
- Курьшева Н.И., Азизова О.А. Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013;6(2):48–51. [Kuryshva N.I., Azizova O.A. A comparative study of the antioxidant activity of combination drugs for the local treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2013;6(2):48–51 (In Russ.)].

39. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антиоксидантная активность фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом в аспекте нейропротекции при глаукоме. *Офтальмология* 2012;9(4):47–51. [Kuryshva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antioxidant activity of a fixed combination of dorzolamide with timolol in the aspect of neuroprotection in glaucoma. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia*. 2012;9(4):47–51 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-4-47-51
40. Moreno V., Medina J., Pinazo R. Antioxidant status modifications by topical administration of dorzolamide in primary open-angle glaucoma *Eur J Ophthalmol* 2009;19(4):565–571. DOI: 10.1177/112067210901900408
41. Sacca S., La Maestra S., Micale R. Ability of dorzolamide hydrochloride and timolol maleate to target mitochondria in glaucoma therapy *Arch Ophthalmol*. 2011 Jan;129(1):48–55. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.324
42. Nocentini A., Ferraroni M., Carta F., Ceruso M., Gratteri P., Lanzi C. Benzenesulfonamides incorporating flexible triazole moieties are highly effective carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and kinetic, crystallographic, computational, and intraocular pressure lowering investigations. *J Med Chem* 2016;59(23):10692–e10704. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01389
43. Long D.D., Frieman B., Hegde S.S., Hill C.M., Jiang L., Kintz S. A multivalent approach towards linked dual-pharmacology prostaglandin F receptor agonist/carbonic anhydrase-II inhibitors for the treatment of glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:939–e943. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.12.058
44. Chiaramonte N., Bua S., Ferraroni M., Nocentini A., Bonardi A., Bartolucci G. et al. 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–e375. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.04.002
45. Steele R.M., Benedini F., Biondi S., Borghi V., Carzaniga L., Impagnatiello F., et al. Nitric oxide-donating carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of open-angle glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett* 2009;19:6565–e6570. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.10.036
46. Haeffliger I., Flammer J. Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma, *Survey of Ophthalmology*, 1999;43(1):551–558. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00026-0
47. Курышева Н.И. Гемоперфузия глаза и глаукома. *Гринлайт*. 2014. 138 с. [Kuryshva N.I. Eye hemoperfusion and glaucoma. *Greenlight*. 2014. 138 p. (In Russ.)].
48. Курышева Н.И., Томилова И.К., Деев А.А., Назаров С.Б. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2001;5:5–7. [Kuryshva N.I., Tomilova I.K., Deev A.A., Nazarov S.B. Nitric oxide in the pathogenesis of cataracts and glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2001;5:5–7 (In Russ.)].
49. Mincione F., Benedini F., Biondi S., Cecchi A., Temperini C., Formicola G. Synthesis and crystallographic analysis of new sulfonamides incorporating NO-donating moieties with potent antiglaucoma action. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21:3216–e3221. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.04.046
50. Fabrizi F., Mincione F., Somma T., Scozzafava G., Galassi F., Masini E. A new approach to antiglaucoma drugs: carbonic anhydrase inhibitors with or without NO donating moieties. Mechanism of action and preliminary pharmacology. *J Enzym Inhib Med Chem* 2012;27:138–e147. DOI: 10.3109/14756366.2011.597749
51. Bozdag M., Altamimi A.S.A., Vullo D., Supuran C.T., Carta F. State of the art on carbonic anhydrase modulators for biomedical purposes. *Curr Med Chem* 2018;25. DOI: 10.2174/0929867325666180622120625
52. Carta F., Aggarwal M., Maresca A., Scozzafava A., McKenna R., Masini E., Supuran C.T. Dithiocarbamates strongly inhibit carbonic anhydrases and show antiglaucoma action in vivo. *J Med Chem* 2012;55(4):1721–1730. DOI: 10.1021/jm300031j

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Медико-биологический университет (МБУ) инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства России

Курьшева Наталья 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 A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency (FMBA)

Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of FMBA of Russia, Clinical Hospital No. 86

Kuryshva Natalia I.

MD., Professor, head of the consultative and diagnostic department

15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

Современные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии и перспективные пути их решения. Обзор литературы

В.О. Пономарев¹В.Н. Казайкин¹О.П. Пономарев²

¹ АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

² АО «Уральское производственное предприятие «Вектор»
ул. Гагарина, 28, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):683–691

В настоящее время в человеческой популяции продолжает нарастать проблема взаимодействия между человеком и окружающей его микробиомом, которая выражается в так называемом кризисе антибиотикорезистентности. Микроорганизмы, являясь возбудителями инфекционных заболеваний, более не имеют гарантированных фармакологических барьеров, способных останавливать их размножение, а значит, продолжают уносить тысячи жизней ежегодно. Данное явление связано с множеством причин, таких как наличие у бактерий мобильных генетических элементов, выполняющих функцию горизонтального переноса генов, отвечающих за их устойчивость к антибиотикам. Мутационные микроразволюционные изменения в геноме бактериальной клетки способны приводить к развитию неуправляемой полирезистентности. Совокупность микро- и макроэволюционных изменений во внешних признаках возбудителя детерминирует систему факторов агрессии, инвазии, защиты и приспособления. К другим факторам, провоцирующим антибиотикорезистентность, относятся злоупотребление антибиотиками и их самолечение в периоды самолечения, назначение антибиотиков медицинскими работниками в виде субклинических доз, чрезмерно коротких курсов лечения, а иногда и при полном отсутствии показаний к терапии, экстенсивное применение антибиотиков в сельском хозяйстве. Ряд превентивных мер, которые могли бы существенно повлиять на кризис антибиотикорезистентности, активно прорабатывается на государственном уровне и включает в себя программы по сокращению свободного оборота антибиотиков, оптимизацию терапевтических режимов, улучшение диагностических мероприятий по верификации возбудителей, профилактику распространения инфекций, оптимизацию взаимодействия между фармакологическими компаниями и регистрационными организациями, стимуляцию инвестиций и частно-государственного партнерства и, конечно, международную инициативу в вопросах системного взаимодействия. В данной работе рассматриваются причинно-следственные связи, способные оказать непосредственное влияние на разрешение кризиса антибиотикорезистентности, которые прослеживаются в историческом контексте и до настоящего времени, также описываются современные перспективные научно-технические направления, способные дать человечеству новую «золотую пулю» против болезнетворных микроорганизмов, в частности использование искусственных флуорофоров — квантовых точек.

Ключевые слова: антибиотик, антибиотикорезистентность, квантовые точки, супероксидный радикал

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Пономарев О.П. Современные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии и перспективные пути их решения. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(4):683–691. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-683-691>

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

Конфликт интересов отсутствует



Modern Problems of Antibiotic Therapy in Ophthalmology and the Perspective Ways of Solution. Literature Review

V.O. Ponomarev¹, V.N. Hazaykin¹, O.P. Ponomarev²

¹ Ekaterinburg Center IRTC "Eye Microsurgery"
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

² Ural production enterprise "Vector"
Gagarin str., 28, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):683–691

To date, the problem of interaction between humans and the surrounding microbiome continues to grow in the human population, which is expressed in the so-called crisis of antibiotic resistance. Microorganisms, being pathogens of infectious diseases, no longer have guaranteed pharmacological barriers that can stop their reproduction, which means that they continue to claim thousands of lives every year. This phenomenon is associated with many reasons, such as the presence of mobile genetic elements in bacteria that perform the function of horizontal gene transfer, responsible for their resistance to antibiotics. Mutational microevolution changes in the genotype of a bacterial cell can lead to the development of uncontrolled polyresistance. Also, the combination of micro- and macroevolutionary changes in the external signs of the pathogen determines the system of factors of aggression, invasion, protection and adaptation. Other factors causing antibiotic resistance include overuse of antibiotics and self-nominations during periods of self-medication, antibiotics and medical staff in subclinical doses, too short treatment courses, and sometimes their function in the absence of indications for therapy, the extensive use of antibiotics in agriculture. A number of preventive measures that could significantly affect the crisis of antibiotic resistance are being actively worked out at the state level and include programs to reduce the free circulation of antibiotics, optimize therapeutic regimes, improve diagnostic measures for the verification of pathogens, prevent the spread of infections, optimize interaction between pharmaceutical companies and registration organizations, stimulate investment and public-private partnership, and of course the international initiative on systemic interaction. This paper examines the cause-and-effect relationships that can have a direct impact on the resolution of the crisis of antibiotic resistance, which can be traced in the historical context and up to the present time, as well as describes modern promising scientific and technical directions that can give humanity a new «Golden bullet» against pathogens, in particular the use of artificial fluorophores-quantum dots.

Keywords: antibiotic, antibiotic resistance, quantum dots, superoxide radical

For citation: Ponomarev V.O., Hazaykin V.N., Ponomarev O.P. Modern Problems of Antibiotic Therapy in Ophthalmology and the Perspective Ways of Solution. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(4):683–691. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-683-691>

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

There is no conflict of interests

Еще до момента понимания того факта, что многие человеческие заболевания могут быть вызваны болезнетворными микроорганизмами, ученые вели непримиримую борьбу со скрытой угрозой путем поиска веществ, способных избавить человеческий организм от болезней. Существуют документальные подтверждения первых попыток борьбы с микробной инфекцией в Древнем Египте, Греции и Китае [1]. Индейцы Южной Америки с доисторических времен использовали хинин в борьбе с малярией¹.

Однако научно обоснованная эпоха использования химических соединений в борьбе с инфекционным началом датируется лишь началом XVI века — в период наиболее активного становления микробиологии как важной научно-практической дисциплины.

В XVI веке известный немецкий естествоиспытатель и врач Парацельс (1493–1541) пытался применить мышьяк в борьбе с сифилисом, однако его опыты не увенчались успехом, и испытание этого вещества было надолго приостановлено. Примерно через 380 лет немецкий врач, бактериолог и биохимик, один из основоположников иммунологии и химиотерапии Пауль Эрлих (1854–1915)

путем многочисленных экспериментов в 1912 г. синтезировал сальварсан — мышьяковистый препарат, способный *in vitro* губительно воздействовать на возбудителя сифилиса¹.

Сравнительно долгое время сальварсан оставался единственным химиотерапевтическим средством, применяемым в борьбе с инфекциями, и заложил первый «кирпич» в фундаменте нового и перспективного направления, которое будет стремительно развиваться в последующие годы.

Далее последовал период открытия сульфаниламидных препаратов, среди которых был пронтозил (красный стрептоцид) — первый эффективный препарат, оказывающий воздействие на стрептококковую инфекцию. Впервые в 1934 г. немецкий бактериолог Г. Догмак обнаружил противококковое действие стрептоцида (аминобензосульфамид) в опытах на лабораторных животных. Однако уже в 1935 г. было доказано, что пронтозил распадается в организме животных с образованием токсичного триаминобензола и высокоактивного амида сульфаниловой кислоты, не обладающих антибактериальной активностью².

¹ Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учеб. для студентов биолог. спец. ун-тов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1986. 448 с.: ил.

² Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. 496 с.

В 1937 г. в нашей стране был синтезирован сульфидин, соединение близкое к пронтозилу. Однако в дальнейшем этот препарат уступил место более эффективным сульфаниламидным препаратам, таким как норсульфазол, этазол, фталазол и др.¹

Таким образом, сульфаниламидные препараты появились в арсенале клиницистов несколько раньше классических антибиотиков (АБ). Несмотря на это, они внесли неоценимый вклад в борьбу с генерализованными инфекциями, уносящими множество жизней, такими как менингит, сепсис, пневмония и многие другие.

Параллельно с использованием амидов в медицинской практике рос интерес к поиску биологически активных веществ, полученных биосинтетическим путем, т.е. соединений, образующихся в процессе жизнедеятельности разнообразных микроорганизмов¹.

Речь идет о том, что микроорганизмы вырабатывают некие вторичные метаболиты в чрезвычайно малых концентрациях, производство которых регулируется на уровне генома и позволяет им выдерживать межвидовую конкуренцию путем агрессивного антагонизма с собратьями при дефиците питательных веществ. Это межвидовое взаимодействие позволяет решать ряд важнейших вопросов: приспособление к постоянно меняющимся условиям окружающей среды, борьба за выживание и передачу генетической информации [2, 3].

Однако ученые того времени об этом только догадывались, что не мешало им делать выдающиеся открытия.

Л. Пастер и С. Джебарт в 1877 г. сообщили, что аэробные бактерии подавляют рост *Bacillus anthracis*.

В конце XIX века русский терапевт В.А. Моннасеин и дерматолог А.Г. Полотебнов сообщили, что грибы из рода *Penicillium* способны задерживать рост микроорганизмов, вызывающих ряд некоторых кожных заболеваний человека.

Лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников в 1884 г. обнаружил, что некоторые сапрофитные бактерии способны ингибировать рост патогенных микроорганизмов.

В 1899 г. Р. Голио выделил кристаллическое соединение — микофеноловую кислоту, подавляющую рост бактерий сибирской язвы.

В 1910–1913 гг. О. Black и U. Alsberg выделили из гриба рода *Penicillium* пенициллиновую кислоту, обладающую антимикробными свойствами.

К сожалению, эти открытия не имели дальнейшего развития из-за различных обстоятельств, тем не менее они задали вектор развития для будущих научных изысканий.

Официальная эпоха АБ началась в 1940 году, когда выдающийся ученый и естествоиспытатель А. Флеминг с коллегами выделил пенициллин в чистом виде. Однако история уходит в далекое прошлое, еще в 1922 году он совершил свое первое невероятное открытие, название которому дал его научный руководитель, профессор А. Райт. Речь идет о лизоциме (лизис — разрушение

микроорганизмов) — органическом веществе, выделенном из человеческих тканей и обладающем антибактериальным эффектом. К сожалению, лизоцим был малоэффективен, однако это открытие явилось стимулом для дальнейших экспериментов. В 1929 г. А. Флемингу случайно удалось обнаружить грибок *Penicillium* — *P. Notatum*, который продемонстрировал способность ингибировать рост колонии стафилококков в чашке Петри. К сожалению, в больнице Св. Марии, где работал ученый, не было биохимиков, в результате этого не удалось выделить пенициллин в пригодном для инъекций виде. Эту работу провели в Оксфорде Х.У. Флори и Э.Б. Чейн лишь в 1938 г. Естественно, понадобилось достаточно длительное время для проведения лабораторных и клинических исследований. Таким образом, лишь в 1940 г. удалось получить заветную субстанцию [4].

В нашей стране неоценимый вклад в развитие антибиотико- и противовирусной терапии внесла З.В. Ермольева, выдающийся советский ученый, разработавшая в 1942 году пенициллин собственного производства (крустозин), обладающий большей эффективностью, чем зарубежный аналог. Это подтолкнуло советскую химиотерапевтическую промышленность к своеобразному «буму» в области синтеза и выпуска высокотехнологичных химиотерапевтических препаратов, которые спасли миллионы жизней наших граждан в годы Великой Отечественной войны.

Интересным фактом является то, что сам термин «антибиотик» придумал американский микробиолог Зельман Абрахам Ваксман для описания химических соединений, производимых различными микроорганизмами, способных оказывать антагонистическое воздействие на других представителей микромира [1].

С течением времени ученые были вынуждены уточнить природу понятия «антибиотик» в силу того, что это чрезвычайно широкая группа веществ, основной задачей которых является «действие против жизни».

Наиболее исчерпывающее понятие антибиотика дал Н.С. Егоров в 1986 году. Под этим термином понимаются специфические продукты жизнедеятельности микроорганизмов или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью в отношении определенных групп микроорганизмов (вирусов, бактерий, актиномицетов, грибов, водорослей, простейших) или злокачественных опухолей, избирательно задерживая их рост или подавляя их развитие.

В соответствии с этим необходимо четко понимать, что, используя термин АБ, автор должен вкладывать в него уточняющую формулировку в силу того, что противовирусный препарат семантически тоже является антибиотиком, как и ципрофлоксацин является антибиотиком, за исключением того, что это синтетический антибактериальный препарат (АБП).

Учитывая совокупное число лекарственных веществ, подходящих под это определение, можно сказать, что в последующие годы общее число АБ росло

в геометрической прогрессии по всему земному шару. Это явление привело к эйфории в области лечения воспалительных заболеваний. В конце 1960-х годов беспрецедентные успехи заставили американского хирурга генерала Уильяма Х. Стюарта сделать знаменитое заявление: «пришло время закрыть книгу об инфекционных заболеваниях и объявить войну против чумы выигранной» [5].

Естественно, в последующем влияние микробиологии и химиотерапии стало активно распространяться на так называемые «узкие» специальности, при этом, конечно, офтальмология не стала исключением вследствие того, что воспалительные заболевания глаза и его придатков всегда представляли особый интерес и огромную проблему для клиницистов.

В начале XX века офтальмологи предпринимали все возможные попытки лечения тяжелых воспалительных заболеваний глаза, среди которых одним из наиболее тяжелых был острый эндофтальмит (ОЭ). За неимением химических соединений, способных воздействовать на возбудителя инфекции, в 1910–1913 гг. применяли вскрытие, механическое очищение, гальванокаутеризацию нагноившихся краев раны, промывание передней камеры раствором поваренной соли, «расщепление» роговой оболочки (скарификация некротизированной ткани), субконъюнктивальное «впрыскивание» раствора поваренной соли. Патогенез лечения описывали следующим образом: через раздражение вызывается повышенный приток лейкоцитов и «соков» к очагу воспаления, которые в итоге берут на себя ответственность за борьбу с возбудителем инфекции³.

В более поздние сроки (1918–1941 гг.) патогенетически обоснованное доантибиотическое лечение пациентов с эндофтальмитом включало введение антисыворотки (человеческой или животной сыворотки крови для создания пассивного иммунитета), использование оксацианида ртути (дезинфицирующий йодный раствор 1:5000–1:10 000), капли водного раствора меркурохрома (ртутьорганическое соединение со слабым антисептическим эффектом), транспальпебральное прогревание воспаленного глазного яблока, вакцину против брюшного тифа в увеличивающихся дозах через день в сочетании с внутримышечными инъекциями кипяченого молока (агрессивная иммуностимуляция), облучение воспаленных участков глазного яблока рентгеновскими лучами [6, 7].

Тем не менее, как правило, такие лечебные подходы приводили к генерализованному распространению инфекции и по большей части к анатомической потере глаза как органа.

Революция в подходах к лечению ОЭ была достигнута за счет развития нескольких важнейших направлений. Во-первых, это понимание того, что деликатные манипуляции со стекловидным телом возможны. Первое сообщение о рассечении мембраны стекловидного тела

с помощью иглы и удаление внутриглазного инородного тела пинцетом принадлежит А. Von Graefe в 1863 г. [8, 9]. Почти полное удаление стекловидного тела было описано D. Kasner в 1968 г., который удалил помутневшее стекловидное тело, используя доступ «открытое небо» [10, 11].

В 1971 г. R. Machemer и соавт. разработали витреальный нож с инфузией и аспирацией для удаления стекловидного тела и одновременного его замещения сбалансированным солевым раствором [12–14]. В свою очередь, O. Reuman и соавт. разработали специальный прибор — витреофаг, в котором стекловидное тело засасывалось в трубку, затем иссекалось внутренней осциллирующей трубкой по принципу гильотинного ножа [15].

В нашей стране неоценимый вклад в развитие витректомии при ОЭ внесла Р.А. Гундорова и соавт. в 1977 г., разработав методику измельчения и активного механического удаления патологического субстрата из витреальной полости с помощью витреофага, криоэкстрактора оригинальных конструкций⁴. С. O'Malley и R. Heints принадлежит концепция 3-портовой витректомии через плоскую часть цилиарного тела с использованием инструментов 20G [16, 17].

Второе направление, которое существенно повлияло на прогресс в лечении ОЭ, связано с первыми попытками использования АБ в офтальмологии. В начале 40-х L. Von Sallman и соавт. впервые предприняли попытку интравитреального введения (ИВВ) пенициллина мышам с индуцированным стафилококковым ОЭ, а в последующие годы занимались интравитреальным введением антибиотиков (ИВВ АБ) людям, но без положительных функциональных результатов [18, 19].

К сожалению, спорные результаты первых попыток лечения ОЭ с помощью ИВВ АБ привели к тому, что исследования были оставлены почти на два десятилетия [20].

В 1960 г. ситуацию усугубили публикации о том, что успешное лечение острого бактериального послеоперационного эндофтальмита (ОБПЭ) зависит от соответствующего использования химиотерапевтического агента и правильного выбора маршрута его введения, что обеспечивает доступность лекарства и поддерживает необходимую концентрацию. С этого периода началась эра, когда более 50 % ОЭ стали лечить системным применением хлорамфеникола [21].

Параллельно, по мере накопления опыта использования АБ в клинической практике, нарастающей резистентности к пенициллину, у офтальмологов росло понимание того факта, что необходимо найти такой химиотерапевтический агент, который обладал бы высокой эффективностью в отношении основных возбудителей ОЭ, минимальным токсическим действием на ткани глаза, к тому же отвечал требованиям по минимальному риску селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

На арену вышел ванкомицин. В 1952 г. миссионер на Борнео отправил образец грязи своему другу доктору

³ Romer P. Руководство по глазным болезням в форме клинических лекций. М.: Практическая Медицина, 1913. С. 222.

⁴ Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.М. Травмы глаза. М.: Медицина, 1986. 193 с.

Э.К. Корнфилду, химику-органику из компании *Eli Lilly*. Организм, выделенный из этой пробы (*Streptomyces orientalis*), продуцировал вещество («соединение 05865»), которое проявляло активность против большинства грамположительных организмов, включая пенициллин-резистентные стафилококки [22].

После 20 последовательных пассажей стафилококков из лаборатории *Eli Lilly* резистентность к пенициллину увеличилась в 100 000 раз и только в 4–8 раз — к соединению 05865 [23].

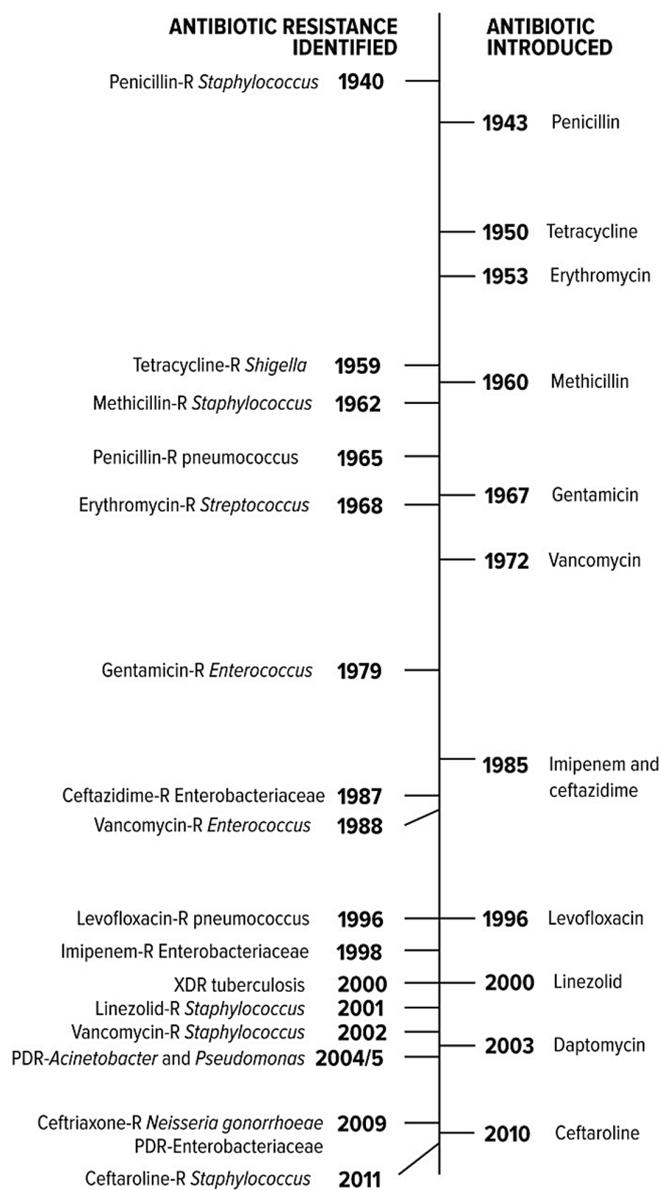
Все эти события подтолкнули Голама Пеймана и его коллег в 70–80-х годах прошлого столетия провести титаническую работу, направленную на исследование фармакокинетики, фармакодинамики, оценку токсичности различных АБ на моделях индуцированного ОЭ у мелких лабораторных животных, кроликов, человекообразных обезьян, что, естественно, явилось основой для клинических испытаний на людях. Кроме того, были определены наиболее перспективные группы лекарственных препаратов, способных гарантированно перекрывать весь спектр возможных возбудителей ОЭ [24–30].

В нашей стране неоценимый вклад в исследования по доставке АБ к патологическому очагу, начиная от ИВВ АБ до внутриартериальной офтальмоперфузии, непрерывной перфузии стекловидного тела в сочетании с введением препаратов внутривенно, внутримышечно, пара- и ретробульбарно, супрахориоидально, в субтеноновое пространство и эпibuльбарно внесли Р.А. Гундорова и коллеги⁴.

Современные подходы к комплексному лечению ОЭ отражены в исследованиях EVS 1995 и ESCRS 2013 и включают в себя «золотой стандарт»: проведение 3-портовой витрэктомии с посевом содержимого передней камеры и витреальной полости на состав микрофлоры и ИВВ АБ на завершающем этапе операции в течение 1 часа после диагностирования острого бактериального послеоперационного эндофтальмита (ОБПЭ) [31, 32].

Таким образом, последние достижения в области биохимии, микробиологии, фармацевтики и многих комплексных фундаментальных наук позволили очень далеко продвинуться в лечении инфекционных заболеваний, однако нависла угроза не менее опасная, способная вернуть человека в доантибиотическую эпоху, и имя этой «болезни» — антибиотикорезистентность, которая сопровождает нас параллельно с внедрением фармакологических инноваций. К сожалению, как человечество борется за свое существование, так и другие формы жизни, опасные для нас, не лишены этой генетически заложенной детерминированности.

Уже к 1950 г. практически все достижения прошлого десятилетия оказались под угрозой в связи с нарастающим количеством сведений о возросшей резистентности к пенициллину [33]. Спустя несколько лет открытие и внедрение в клиническую практику бета-лактамов АБ стабилизировало ситуацию на некоторое время [33, 34].



PDR = pan-drug-resistant; R = resistant; XDR = extensively drug-resistant

Dates are based upon early reports of resistance in the literature. In the case of pan-drug-resistant *Acinetobacter* and *Pseudomonas*, the date is based upon reports of health care transmission or outbreaks. Note: penicillin was in limited use prior to widespread population usage in 1943.

Рис. 1. Хронология волнообразного развития устойчивости к АБ

Fig. 1. Development antibiotic resistance: a timeline of key events

Однако уже в 1962 г. в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии и в 1968 г. в США были выявлены первые случаи обнаружения метициллин-резистентного золотистого стафилококка (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA) [34].

Лучезарный дебют ванкомицина в начале 1970-х пророчил гарантированное уничтожение MRSA и коагулазо-негативных стафилококков (*coagulase-negative*

Staphylococcus — CNS) без риска развития резистентности, однако первые случаи устойчивости к ванкомицину были выявлены уже в 1979 и 1983 годах [34].

Фармацевтическая промышленность выводила на рынок десятки АБ в период с 1940-х годов до настоящего времени, тем не менее бактерии демонстрировали и демонстрируют поразительное качество — в промежутке от 3 до 5 лет 10–15 % штаммов приобретают абсолютную устойчивость к «атакующим» их фармакологическим агентам⁵.

Естественно, вопросы резистентности к АБ не обошли офтальмологию, тем более в вопросах лечения ОЭ. Периодически в научных изданиях фигурируют публикации, посвященные неудовлетворительным, а иногда и успешным функциональным и анатомическим результатам лечения пациентов с экзогенными и эндогенными ОЭ, обусловленными резистентной бактериальной флорой [35–39].

Если провести анализ причин развития антибиотикорезистентности, то можно выделить ряд основополагающих факторов внутреннего и внешнего характера.

К внутренним факторам можно отнести мобильные генетические элементы бактерий (плазмиды), выполняющие функцию горизонтального переноса генов, отвечающих за устойчивость к АБ, и мутационные микроэволюционные изменения в геноме бактериальной клетки, способные приводить к развитию неуправляемой полирезистентности [40]. Совокупность этих микро- и макроэволюционных изменений во внешних признаках возбудителя детерминирует систему факторов агрессии, инвазии, защиты и приспособления бактерии.

В свою очередь, внешние факторы характеризуются невероятным разнообразием, так как руку к ним приложил сам человек.

Одним из самых существенных является чрезмерное злоупотребление АБ и их самоназначение. Еще А. Флеминг писал, что общественность потребует «золотую пулю» от бактерий и начнется эпоха злоупотребления [33, 40, 41]. Несмотря на все упреждающие факторы, число потребляемых АБ растет, что, естественно, ведет к экспоненциальному риску антибиотикорезистентности у чувствительных бактерий [42]. Более того, если системные АБ, сегодня, как правило, можно приобрести только по рецепту, то в отношении офтальмологических антибактериальных капель ситуация противоположная.

Следующим фактором, который вытекает из предыдущего, является неправильное назначение АБ медицинскими работниками, а именно в виде субклинических доз, чрезмерно коротких курсов лечения, а иногда назначение их при полном отсутствии показаний к антибиотикотерапии [43].

Например, шведские отделения интенсивной терапии в ходе лабораторных исследований подтвердили,

что 30–60 % назначаемых АБ не были показаны для лечения или были назначены неправильно [44].

В терапевтической офтальмологической практике зачастую антибиотики назначают без должного надзора, например в качестве средств профилактики при вирусных поражениях глазной поверхности или вообще без проведения дифференциальной диагностики. В офтальмохирургии, особенно в случаях длительной терапии (например, ингибиторами ангиогенеза), пациент вынужден постоянно использовать АБ в до-, интра- и послеоперационном периоде, при этом с ежемесячно повторяющимися циклами. В случаях необходимости использования интравитреального введения АБ (эндофтальмит) препараты вводят эмпирически для гарантированного перекрытия всех возможных возбудителей инфекции. Естественно, совокупность этих факторов способна приводить к необратимым изменениям глазной микробиоты, а в некоторых случаях — к селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [45, 46].

Завершающим отягощающим внешним фактором в кризисе резистентности и борьбы с ним является экстенсивное применение АБ в сельском хозяйстве. К сожалению, и развитые, и развивающиеся страны используют АБ в качестве добавок в животноводстве и растениеводстве, химической промышленности. Последовательность передачи АБ через цепи питания и контакт формирует патологический резистентный биом у человека [40, 47].

Подводя итог, можно было бы сделать вывод, что необходимо всего лишь синтезировать новые АБ (учитывая возможности современных технологий) и продолжать долгоиграющую борьбу между «добром и злом», однако есть одно «но». На данный период фармакологические компании не имеют коммерческой заинтересованности в разработке новых АБ в силу колоссальных трудо- и финансовых затрат, низкой окупаемости и чрезвычайной сложности по преодолению государственных бюрократических ограничительных барьеров [40, 47].

Таким образом, «кризис антибиотиков» требует незамедлительного решения не только в офтальмологической практике, но и во всех сферах медицинской деятельности, т. к. вклад эффективного подавления «армии» патогенных микроорганизмов для здоровья и процветания человечества чрезвычайно сложно преувеличить.

Ряд превентивных мер, которые могли бы существенно повлиять на кризис АБ, активно прорабатывается на государственном уровне и включает в себя программы по сокращению свободного оборота АБ, оптимизацию терапевтических режимов, улучшение диагностических мероприятий по верификации возбудителей, профилактику распространения инфекций, оптимизацию взаимодействия между фармакологическими компаниями и регистрационными организациями, стимуляцию инвестиций и частно-государственного партнерства и, конечно, международную инициативу в вопросах системного взаимодействия [33, 47–49].

⁵ Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Apr, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Accessed January 28, 2015.

Однако совокупность этих важнейших мер не дает практикующему врачу реального ощущения защищенности и вооруженности в случаях возникновения инфекционных осложнений в рутинной клинической практике. Клинициста интересуют конкретные, эффективные, законодательно одобренные антиинфекционные агенты.

Повышение осведомленности и общемировая вовлеченность в проблему подтолкнули фармацевтические компании к преодолению кризиса в вопросах создания новых АБ. В период между 2000 и 2010 годами FDA (Food and Drug administration) разрешило для клинического использования пять новых АБ, затем темп ускорился, и уже в 2014–2015 годах были одобрены еще 5 новых препаратов. Список этих препаратов включает тигецилин (Tygacil, Pfizer, 2005), дорипинем (Doribax, Shionogi, 2007), телаванцин (Vibativ, Theravance Biopharma, 2008), цефтаролина фосамил (Teflaro, Cerexa, 2010), тедизолид (Sivextro, Cubist Pharmaceuticals, 2014), далбаванцин (Dalvance, Durata Therapeutics, 2014), оритаванцин (Orbactiv, Medicines Company, 2014), цефтолозан/тазобактам (Zerbaxa, Cubist Pharmaceuticals, 2014), цефтазидим/авибактам (Avycaz, Cerexa Inc., 2015)⁶.

К сожалению, большинство этих АБ не имеют разрешительных документов для широкого использования в клинической практике в отношении чувствительных микроорганизмов и в основном одобрены для применения при инфекциях кожи и мягких тканей, осложненных инфекциях мочеполовых путей, для лечения пневмонии и воспалительных заболеваний брюшной полости, кроме того, эти препараты имеют чрезвычайно ограниченный опыт применения на территории РФ и, к сожалению, не разрешены для использования в офтальмологии.

В итоге текущая ситуация провоцирует практикующих офтальмологов исследовать перспективные пути решения глобального кризиса антибиотикорезистентности с точки зрения поиска и активного внедрения эффективных средств лечения воспалительных заболеваний глаза и его придатков.

Одним из самых перспективных направлений, активно набирающих обороты за последнее десятилетие, является терапия воспалительных заболеваний с использованием квантовых точек (КТ). Междисциплинарный характер отрасли и необходимость фундаментальной проработки ответвлений делают специфику восприятия данного направления чрезвычайно сложной для практикующих врачей, в соответствии с этими особенностями публикации в отечественной медицинской литературе и специализированных медицинских изданиях отсутствуют.

КТ представляют собой полупроводниковые нанокристаллы размером несколько нанометров (нм) с контролируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их размера, морфологии и покрытия. Диаметр ядра, количество оболочек (одна, две,

три) на поверхности КТ, характер пассивации (покрытие на границе раздела ядра и оболочки для устранения электронных ловушек, как правило, за счет материала с большей шириной энергии запрещенной зоны), функционализации (специфического покрытия для связывания с биологически активными молекулами, белками, пептидами, нуклеиновыми кислотами — так называемое биоконъюгирование), позволяют использовать их в различных областях науки и техники [50–52].

Если опустить все физико-химические и оптические преимущества многогранного разнообразия КТ и сконцентрироваться на области противомикробного воздействия, то можно сказать, что путем изменения состава, формы и размера фотовозбужденного носителя заряда, в качестве которого выступает КТ, и модуляции положения зоны проводимости и валентной зоны можно осуществлять избирательное возмущение окислительно-восстановительного гомеостаза в клеточной среде (микробной клетке), тем самым создав субстрат для так называемой «световой терапии» [53].

При этом существуют два направления в борьбе с мультирезистентной микрофлорой, одно из них — это использование КТ в чистом виде, путем фотовозбуждения с образованием активных форм кислорода, губительно действующих на возбудителя [54]. Второе — комбинация АБ и фотоактивированных КТ для увеличения потенциала активности используемых химиотерапевтических агентов [53].

Для того чтобы описать механизм действия КТ, необходимо рассмотреть основные принципы генерации и повреждения тканей. Известно, что энергия образуется в клетках в процессе окисления определенных субстратов, прежде всего в ходе окислительного фосфорилирования [55]. Универсальными окислителями в данном случае выступают активные формы кислорода (АФК), которые с физико-химической точки зрения прежде всего являются свободными радикалами, имеющими неспаренный электрон на внешней электронной оболочке. При этом 95–98 % вдыхаемого кислорода расходуется на выработку энергии и окислительный метаболизм субстратов, а 2–5 % переходит в АФК [56].

Важнейшими АФК считаются супероксидный радикал $\cdot\text{O}_2^-$, синглетный кислород O_2^{-1} , гидроксильный $\cdot\text{OH}$ и пероксидный HO_2^{\cdot} радикалы, перекись водорода H_2O_2 , пероксидный ион HO_2^- и гипохлорит HOCl . При этом основные механизмы генерации АФК связаны с нарушениями электронно-транспортных цепей митохондрий или микросом и при нарушении свойств дегидрогеназ [57, 58].

Одна из возложенных природой задач на АФК — это выступление в живых системах в качестве универсальных «киллеров». Например, главным источником АФК в организме человека служат клетки-фагоциты: гранулоциты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы [59], основную функцию которых мы прекрасно знаем.

⁶ Centerwatch FDA approved drugs for infections and infectious disease. Available at: <https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/therapeutic-area/25/infections-and-infectious-diseases>. Accessed February 27, 2015.

Именно в этом формате — нарушителя электронно-транспортной цепи бактериальной клетки — выступают фотосенсибилизированные КТ.

Таким образом, механизм действия КТ выглядит следующим образом: фотосенсибилизированная (чрезвычайно реакционно активная) источником света определенной длины волны КТ имеет на своей поверхности неспаренные электроны, которые выступают в качестве донора для молекулярного кислорода, трансформируя его в супероксидный радикал, который, в свою очередь, обладает высокоспецифичным узконаправленным действием на бактериальные внутриклеточные кластеры железа и серы, разрушая нормальную внутриклеточную окислительно-восстановительную среду, необходимую для нормального функционирования патогенного микроорганизма [60–62].

Более того, коллоидный раствор КТ в сочетании с раствором АБ обладает эффектом потенцирования, повышая эффективность исследуемых АБ в сотни раз [53, 54, 62].

Учитывая эти факты, изучение возможности применения КТ в офтальмологии необходимо рассма-

тривать как одно из чрезвычайно перспективных направлений в борьбе с инфекционными заболеваниями глаза.

Завершая обзор, можно сделать следующие выводы: масштаб проблемы нарастающего кризиса антибиотикорезистентности огромен и затрагивает каждого человека, который обращался, обращается и будет обращаться за любым видом медицинской помощи. На данный период совокупное влияние внешних и внутренних факторов не позволяет решить данную проблему без привлечения передовых технологий и междисциплинарных отраслей знаний. Перспективные направления в развитии науки и техники определяют оптимистические надежды относительно возможности смещения «чаши весов» в сторону победы человека над болезнетворными микроорганизмами. Если, конечно, это не породит череду новых проблем человечества, но это уже совсем другая история.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Пономарев В.О. — сбор материала, написание текста;

Казайкин В.Н. — научное редактирование;

Пономарев О.П. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sengupta S., Chattopadhyay M.K., Grossart H.P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol.* 2013;4:47. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00047
- Gullberg E., Cao S., Berg O. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog.* 2011;7(7): e1002158. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002158
- Davies J. Darwin and microbiomes. *EMBO Rep.* 2009;10(8):805. DOI: 10.1038/embor.2009.166
- Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *Br. J. Exp. Pathol.* 1929;10(3):226–236.
- Spellberg B., Guidos R., Gilbert D. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(2):155–164. DOI: 10.1086/524891
- Haden H.C. Metastatic Endophthalmitis Associated by Epidemic Cerebro-Spinal Meningitis. *American Journal of Ophthalmology.* 1918;1(9):647–650.
- Sugar H.S., Zekman T. Late infection of filtering conjunctival scars. *Am. J. Ophthalmol.* 1958; 46(2):155–170. DOI: 10.1016/0002-9394(59)90003-0
- Von Graefe A. Therapeutische Miscellen. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 1863;9:4252.
- Von Graefe A. Ueber operative Eingriffe in die tieferen Gebilde des Auges. B. Perforation von abgelösten Netzhäuten und Glaskörpermembranen. *Arch. Ophthalmol.* 1863;9:85–104.
- Kasner D. Vitrectomy: a new approach to the management of vitreous. *Highlights Ophthalmol.* 1968;11:304–329.
- Kasner D., Miller G.R., Taylor W.H. Surgical treatment of amyloidosis of the vitreous. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1968;72:410–418.
- Machemer R. A new concept for vitreous surgery. II. Surgical technique and complications. *Am. J. Ophthalmol.* 1972;74:1022–1033.
- Machemer R., Buettner H., Norton E.W.D. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1971;75:813–820.
- Machemer R., Parel J.M., Norton E.W.D. A new concept for vitreous surgery. I. Instrumentation. *Am. J. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1972;10:172–177.
- Peyman G.A., Dodich N.A. Experimental vitrectomy: instrumentation and surgical technique. *Arch. Ophthalmol.* 1971;86:548–551.
- O'Malley C., Heintz R.M. Vitrectomy via the pars plana — a new instrument system. *Trans. Pac. Coast Ophthalmol. Soc. Annu. Meet.* 1972;53:121–137.
- O'Malley C., Heintz R.M. Vitrectomy with an alternative instrument system. *Ann. Ophthalmol.* 1975;7(4):585–588.
- Von Sallmann L. Penicillin therapy of infections of the vitreous. *Arch. Ophthalmol.* 1945;33:455–462.
- Von Sallmann L., Meyer K., DiGrandi J. Experimental study on penicillin treatment of ectogenous infection of vitreous. *Arch. Ophthalmol.* 1945;33:179–189.
- Peyman G.A., P.J. Lee, D.V. Seal. Endophthalmitis. Diagnosis and Management. *Taylor & Francis.* 2004;111.
- Irving H., Leopold I.H., Apt L. Postoperative intraocular infections. *Am. J. Ophthalmol.* 1960;50:1225–1247. DOI: 10.1016/0002-9394(60)91013-8
- Anderson R.C., Higgins H.M. Jr., Pettinga C.D. Symposium: how a drug is born. *Cincinnati J. Med.* 1961;42:49–60.
- McGuire J.M., Wolfe R.N., Ziegler D.W. Vancomycin, a new antibiotic. II. In vitro antibacterial studies. *Antibiot. Annu.* 1955;3:612–618.
- Peyman G.A., Sanders D.R. Advances in Uveal surgery, Vitreous surgery, and the treatment of Endophthalmitis. *Appleton-Century-Crofts: New York.* 1975;184–208.
- Peyman G.A., Schulman J.A. Intravitreal drug therapy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1989;33(4):392–404.
- Peyman G.A., Schulman J.A. Intravitreal surgery: Principles and Practice 2nd edn. *Appleton & Lange: Norwalk, CT.* 1994;851–922.
- Peyman G.A., Vastine D.W., Raichard M. Postoperative endophthalmitis: experimental aspects and their clinical applications. *Ophthalmology.* 1978;85:374–385.
- Pflugfelder S.C., Hernandez E., Fliesler S.J. Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin. *Arch. Ophthalmol.* 1987;105:831–837. DOI: 10.1001/archophth.1987.01060060117045
- Daily M.J., Peyman G.A., Fishman G. Intravitreal injection of methicillin for treatment of endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1973;76:343–350.
- Axelrod A.J., Peyman G.A., Apple D.J. Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. *Am. J. Ophthalmol.* 1973;76:578–583.
- 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.
- No authors listed. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(12):1479–1496
- Spellberg B., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59(2):71–75. DOI: 10.1093/cid/ciu392
- Sengupta S., Chattopadhyay M.K., Grossart H.P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front. Microbiol.* 2013;4:47. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00047
- Hillier R.J., Arjmand P., Rebeck G. Post-traumatic vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2013;3:42. DOI: 10.1186/1869-5760-3-42
- Sharma S., Desai R.U., Pass A.B., et al. Vancomycin-Resistant Enterococcal Endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 2010;128(6):794–795. DOI: 10.1001/archophthol.2010.77
- Nguyen J., Hartnett M.E. Successful management of post-traumatic vancomycin-resistant enterococcus endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2017;5:117–118. DOI: 10.1016/j.ajoc.2016.12.022
- Kansal V., Rahimy E., Garg S. Endogenous methicillin-resistant Staphylococcus aureus endophthalmitis secondary to axillary phlegmon: a case report. *Can. J. Ophthalmol.* 2017;52(3):97–99. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjco.2016.11.016
- Relhan N., Pathengay A., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr. Emerging Worldwide Antimicrobial Resistance, Antibiotic Stewardship and Alternative Intravitreal Agents for the Treatment of Endophthalmitis. *Retina.* 2017;37(5):811–818. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001603
- Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health.* 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024

41. Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(10):1445–1450. DOI: 10.1093/cid/cit070
42. No authors listed. The antibiotic alarm. *Nature.* 2013;495(7440):14. DOI: 10.1038/495141a.
43. Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes.* 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161/gmic.28027
44. Luyt C.E., Brechot N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2014;18(5):480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
45. Grzybowski A., Brona P., Kim S.J. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017;255(5):851–862. DOI: 10.1007/s00417-017-3608-y
46. Miller D. Update on the Epidemiology and Antibiotic Resistance of Ocular Infections. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2017;24(1):30–42. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_276_16
47. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health.* 2014;2:145. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00145
48. Piddock L.J. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2012;12(3):249–253. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70316-4
49. Lushniak B.D. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep.* 2014;129(4):314–316. DOI: 10.1177/003335491412900402.
50. Alivisatos A.P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science.* 1996;271: 933–937. DOI: 10.1126/science.271.5251.933
51. Weller H. Quantum size colloids: From size-dependent properties of discrete particles to self-organized superstructures. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1998;3:194–199. DOI: 10.1016/S1359-0294(98)80013-7
52. Weng J., Song X., Li L. Highly luminescent CdTe quantum dots prepared in aqueous phase as an alternative fluorescent probe for cell imaging. *Talanta.* 2006;70:397–402. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.02.064
53. Courtney C.M., Goodman S.M., Nagy T.A., Levy M., Bhusal P., Madinger N.E. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. *Sci. Adv.* 2017;3(10):1–10. DOI: 10.1126/sciadv.170177
54. Courtney C.M., Goodman S.M., McDaniel J.A., Madinger N.E., Chatterjee A., Nagpal P. Photoexcited quantum dots for killing multidrug-resistant bacteria. *Nat. Mater.* 2016;15:529–534. DOI: 10.1038/nmat4542
55. Владимирив Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. *Соросовский общеобразовательный журнал.* 2000;6(12):13–19. [Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems. Soros educational magazine = *Sorosovskij obshheobrazovatel'nyj zhurnal.* 2000;6(12):13–19 (In Russ.)].
56. Cheeseman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry. *Brit. Med. Bull.* 1993;49:481–493. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625
57. Cross A.R., Jones O.T.G. Enzymic mechanisms of superoxide production. *Biochem. biophys. acta.* 1991;1057:281–298. DOI: 10.1016/s0005-2728(05)80140-9.
58. Sandhu S.K., Kaur G. Mitochondrial Electron Transport Chain Complexes in Aging Rat Brain and Lymphocytes. *Biogerontol.* 2003;4(1):19–29. DOI: 10.1023/a:1022473219044.
59. Kinnula V.L., Soini Y., Kvist-Makela K., Savolainen E.R., Koistinen P. Antioxidant defense mechanisms in human neutrophils. *Antioxid. Redox Signal.* 2002;4(1):27–34. DOI: 10.1089/152308602753625825.
60. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39:44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
61. Imlay J.A. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;11:443–454. DOI: 10.1038/nrmicro3032
62. Goodman M., Levy M., Fei-Fei L. Designing Superoxide-Generating Quantum Dots for Selective Light-Activated Nanotherapy. *Front. Chem.* 2018;46(6):1–12. DOI: 10.3389/fchem.2018.00046

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пономарев Вячеслав Олегович
врач-офтальмохирург, заведующий диагностическим отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий витреоретинальным отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Уральское производственное предприятие “Вектор”»
Пономарев Олег Павлович
доктор технических наук, заместитель генерального директора по НТР — главный конструктор
ул. Гагарина, 28, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4973-529X>

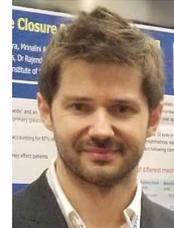
ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”
Ponomarev Viacheslav O.
head of diagnostic department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Ekaterinburg Center IRTC “Eye Microsurgery”
Kazaykin Viktor N.
MD, head of vitreoretinal department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Ural Manufacturing Enterprise “Vector”
Ponomarev Oleg P.
Doctor of technical sciences, deputy director
Gagarin str., 28, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4973-529X>

Потеря эндотелиальных клеток роговицы при хирургическом лечении глаукомы. Обзор

И.В. Шапошникова¹И.Р. Газизова²А.В. Куроедов^{3,4}А.В. Селезнев⁵Д.Н. Ловпаче⁶

¹ ООО «Офтальмологический центр “Хорошее зрение”»
ул. Рукавишниковая, 20, Кемерово, 650000, Российская Федерация

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
ул. Академина Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

³ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Б. Оленья, 8а, Москва, 107014, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шереметевский проспект, 8, Иваново, 153012, Российская Федерация

⁶ ООО «Три-З — МСК»
ул. Бориса Галушкина, 3, Москва, 129301, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):692–698

Как известно, при глаукоме происходят изменения биомеханических свойств фиброзной капсулы глаза, что обусловлено нарушением баланса между образованием и потерей коллагеновых волокон. Однако патологические процессы происходят и в эндотелиальных клетках роговицы, которые являются мишенью в формировании изменений при первичной открытоугольной глаукоме, а эндотелиальная дисфункция, по мнению многих авторов, играет важную роль в ее патогенезе. При этом значимое влияние на состояние эндотелиальных клеток роговицы будут оказывать все методы лечения, применяемые при глаукоме: медикаментозная терапия, лазерные методики и различные виды антиглаукомных операций, включая комбинированные вмешательства. К непреднамеренным последствиям хирургических методов относят прогрессирующую потерю эндотелиальных клеток роговицы, которая может привести к ее дистрофическим изменениям. В предлагаемом обзоре литературы проанализированы результаты клинических исследований относительно влияния различных антиглаукомных операций (как фистулизирующего типа, так и современных микроинвазивных методик) на эндотелий роговицы у пациентов с разными видами некомпенсированной глаукомы. Так, наименьшее снижение плотности эндотелиальных клеток отмечают при проведении глубокой склерэктомии и трабекулэктомии. Использование митомицина С во время операции, значительно улучшающее прогноз и длительность послеоперационного эффекта, увеличивает потерю эндотелиальных клеток как при высоких, так и при низких концентрациях препарата. Наиболее высокие показатели потери эндотелиальных клеток роговицы отмечают при использовании клапанов и шунтов. Так, имплантация Ex-PRESS шунта связана со значительным снижением плотности эндотелиальных клеток роговицы в ближайшей зоне к трубчатке дренажа, и, следовательно, имплантация шунта не должна рассматриваться как вариант выбора для глаз с имеющимися нарушениями функций роговицы. Кроме того, наблюдения авторов доказывают, что дренажное устройство может менять свое положение в передней камере, особенно при выполнении массажа и самомассажа фильтрационной подушки, что приводит к еще большей потере плотности эндотелиальных клеток роговицы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, трабекулэктомия, микроинвазивная хирургия глаукомы, дренажи, плотность эндотелиальных клеток роговицы, потеря эндотелиальных клеток роговицы

Для цитирования: Шапошникова И.В., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Ловпаче Д.Н. Потеря эндотелиальных клеток роговицы при хирургии глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(4):692–698. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-692-698>

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

Конфликт интересов отсутствует



Loss of Corneal Endothelial Cells during Glaucoma Surgery

I.V. Shaposhnikova¹, I.R. Gazizova², A.V. Kuroyedov^{3,4}, A.V. Seleznev⁵, D.N. Lovpache⁶

¹Ophthalmology Center "Good Vision"

Rukavishnikova str., 20, Kemerovo, 650000, Russian Federation

²Institute of Experimental Medicine

Akademika Pavlova str., 12, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

³Mandryka Military Clinical Hospital

B. Olen'ya str., 8A, Moscow, 107014, Russian Federation

⁴Pirogov State National Medical University

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

⁵Ivanovo State Medical Academy

Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation

⁶LLC "Tri-Z — MSH"

Borisa Galushkina str., 3, Moscow, 129301, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):692–698

As known, there are changes in the biomechanical properties of the fibrous tunic in glaucoma. This is also due to the imbalance between the formation and loss of collagen fibers. The cornea is a highly sensitive tunic of the eyeball, endothelium is one of the target organs in the formation of pathological changes in primary open-angle glaucoma, and endothelial dysfunction, according to many authors, plays a significant role in its pathogenesis. The unintended consequences of glaucoma surgery lead to a progressive loss of corneal endothelial cells, which can lead to corneal decompensation. In the proposed literature review, we analyzed more than 30 publications by authors representing the results of multicenter studies of the pathological effects of antiglaucoma operations on the corneal endothelium in patients with various types of uncompensated glaucoma. The analysis of both classic fistulizing type operations and modern, so-called micro-invasive techniques (MIGS), including the use of various drains and devices, is presented. Thus, the smallest decrease in the density of endothelial cells was noted during deep sclerectomy and trabeculectomy. The use of mitomycin C in glaucoma surgery significantly improving the prognosis, but increases the loss of endothelial cells in both high and low concentrations. The highest rates of loss of corneal endothelial cells are noted during using valves and shunts. Ex-PRESS shunt implantation is associated with a significant loss of corneal endothelial cell density in the immediate area to the drainage tube, and therefore, shunt implantation should not be considered as an option for eyes with corneal dysfunction. In addition, the authors prove that the drainage device changes its position in the anterior chamber, especially when performing massage and self-massage of filtration bleb, which leads to a greater loss of density of corneal endothelial cells.

Keywords: primary open angle glaucoma, trabeculectomy, microinvasive glaucoma surgery, drainage, density of corneal endothelial cells, loss of corneal endothelial cells

For citation: Shaposhnikova I.V., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V., Lovpache D.N. Loss of Corneal Endothelial Cells during Glaucoma Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):692–698. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-692-698>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

У большинства пациентов с глаукомой проводят хирургическое лечение. Непреднамеренные последствия операции обуславливают прогрессирующую потерю эндотелиальных клеток роговицы, что может привести к ее выраженным дистрофическим изменениям. Понимание влияния глаукомного процесса на эндотелиальные клетки (ЭК) роговицы, а также выбранный врачом метод лечения заболевания являются важным для сохранения остроты зрения у всех пациентов с глаукомой, включая тех, кто перенес различные виды ангиолаукомных операций (АГО) и других оперативных вмешательств [1].

При глаукоме биомеханические свойства фиброзной оболочки изменяются, нарушения соединительной ткани накапливаются постепенно и связаны с изменением баланса между образованием и потерей коллагеновых волокон. Роговица является высокочувствительной оболочкой глазного яблока, эндотелий — одна из основных мишеней в формировании первичной открытоугольной

глаукомы (ПОУГ), а эндотелиальная дисфункция играет значимую роль в ее патогенезе [2].

С появлением современных технологий, позволяющих проводить прижизненное исследование отдельных структур глаза (конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза), были найдены значительные изменения в ЭК роговицы у больных с ПОУГ [3]. Изменения эндотелия выразились в виде полимегатизма, плеоморфизма эндотелиоцитов, а на поздних стадиях — появлением гигантских клеток с увеличенными ядрами, нередко в состоянии фрагментации, наличием апоптоза, прогрессивным снижением плотности эндотелиоцитов [4]. Более того, выраженность микроизменений роговичной ткани у этой категории пациентов напрямую коррелирует с уровнем внутриглазного давления (ВГД) и стадией глаукомного процесса [5]. При подсчете ЭК роговицы было отмечено, что их плотность в группе здоровых была выше, чем у пациентов с начальной стадией ПОУГ. У пациентов

I.V. Shaposhnikova, I.R. Gazizova, A.V. Kuroyedov, A.V. Seleznev, D.N. Lovpache

Contact information: Gazizova Ilmira R. ilmiraufa88@gmail.com

Loss of Corneal Endothelial Cells during Glaucoma Surgery

с последующими стадиями глаукомного процесса количество ЭК роговицы прогрессивно снижалось, а статистически значимые различия возникают уже при развитой стадии глаукомы [4]. По мнению G.S. Ang и соавт., при глаукоме существует несколько механизмов снижения плотности ЭК роговицы: гибель клеток вследствие колебания ВГД, усиление процессов апоптоза с исключением механизмов поддержания жизнедеятельности клетки, «изнашивание» ЭК, связанное со снижением их способности к поддержанию структурной целостности [6]. V.J. Janson и соавт. приводят ряд выявленных факторов, которые могут оказывать воздействие на физиологические функции ЭК роговицы при глаукоме, включая уровень ВГД, а также элементы медикаментозного и хирургического лечения заболевания [1]. Однако как только плотность ЭК падает ниже критического уровня или находится в условиях физиологического стресса, функционального резерва роговицы может быть недостаточно для поддержания соответствующего состояния гидратации роговицы и ее прозрачности. При этом современных базовых представлений о механизмах изменений ЭК роговицы, которые происходят при глаукоме, все еще недостаточно.

Хирургические вмешательства при глаукоме широко распространены, в первую очередь это трабекулэктомия (ТЭ), а также операции с имплантацией клапанов (Ahmed, Molteno) и шунтов (Baerveldt, Ex-PRESS). Ряд операций при глаукоме, особенно выполнение на продвинутых стадиях заболевания, может негативно влиять на роговицу [7]. В частности, V.J. Janson и соавт. опубликовали обзор, в котором представлен сравнительный анализ потери ЭК после различных антиглаукомных операций, документированных авторами многоцентровых

исследований, проведенных в период с 1998 по 2017 г. (табл.) [1].

M.S. Kim и соавт. провели 12-месячное исследование, касающееся снижения плотности ЭК после трабекулэктомии (ТЭ) и имплантации клапана Ахмеда, и получили меньшее снижение плотности ЭК роговицы при ТЭ по сравнению с результатами оперативного лечения с использованием клапана Ахмеда — 3,2 и 12,3 % соответственно [8]. Во время ТЭ клетки эндотелия роговицы более защищены, чем при операции с имплантацией дренажей. Однократная глубокая склерэктомия (ГСЭ) показала еще более низкие уровни потери ЭК по сравнению с ТЭ: потеря плотности ЭК в течение 1 года наблюдения составила 2,6 % [9]. Одним из осложняющих факторов хирургического лечения глаукомы является использование митомицина С (ММС), оказывающего цитотоксическое действие на ЭК, причем повреждение эндотелия роговицы усиливается с увеличением концентрации ММС. Такие результаты получили D.B. Sihota и соавт., наблюдавшие пациентов в течение 3-х месяцев после проведения ТЭ без ММС, после ТЭ с низкой концентрацией ММС (0,2 mg/mL) и высокой концентрацией ММС (0,4 mg/mL). Среднее снижение плотности ЭК составило 3,73, 13,90 и 14,52 % соответственно [10].

T. Storr-Paulsen и соавт. проанализировали изменения плотности ЭК после ТЭ с ММС (0,2 mg/mL) у группы пациентов в течение года: снижение плотности ЭК через 3 месяца составило 9,5 %, но незначительно увеличилось (до 10 %) через 12 месяцев [11]. Shin и соавт. провели 3-месячное исследование для определения влияния вискоэластиков на ЭК роговицы во время операции ТЭ с ММС (0,2 mg/mL): снижение плотности ЭК через 3 месяца с применением гиалуроната натрия

Таблица. Сравнение исследований, в которых сообщается о хирургическом лечении глаукомы и потере плотности эндотелиальных клеток роговицы

Table. Comparison of studies reporting on surgically treated glaucoma and corneal endothelial cell density (ECD) loss

Исследование / Study	Тип операции / Type of procedure or implant	Продолжительность наблюдения (месяцев) / Length of follow-up (month)	Потеря ЭК роговицы, % / Endothelial cell density loss, %
Lee E.K. et al., 2009 [16]	Ahmed	24	18,6
Nassiri N. et al., 2011 [19]	Molteno	24	12,37
Nassiri N. et al., 2011 [19]	Ahmed	24	11,52
Kim M.S. et al., 2016 [8]	Trabeculectomy	24	3,2
Kim M.S. et al., 2016 [8]	Ahmed	12	12,3
Arnavielle S. et al., 2007 [9]	Deep sclerectomy	12	2,6
Sihota R. et al., 1998 [10]	Trabeculectomy без ММС	3	3,73
Sihota R. et al., 1998 [10]	Trabeculectomy с [0,2 mg/mL] ММС	3	13,90
Sihota R. et al., 1998 [10]	Trabeculectomy с [0,4 mg/mL] ММС	3	14,52
Shin D.B. et al., 2003 [12]	Trabeculectomy с [0,2 mg/mL] ММС с sodium hyaluronate	3	2,5
Shin D.B. et al., 2003 [12]	Trabeculectomy с [0,2 mg/mL] ММС без sodium hyaluronate	3	7,7
Storr-Paulsen T. et al., 2008 [11]	Trabeculectomy с [0,2 mg/mL] ММС	3	9,5
Storr-Paulsen T. et al., 2008 [11]	Trabeculectomy с [0,2 mg/mL] ММС	12	10,0
Tan A.N. et al., 2017 [17]	Baerveldt	36	13,6
Mendrinós E. et al., 2009 [29]	Ahmed	6	6,9

(Healon, АВВОТТ) во время операции составило 2,5 % против 7,7 % без применения гиалуроната натрия [12].

М. Shaheer и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование у пациентов, которым была выполнена ТЭ с использованием ММС и без него [13]. Время контроля составило 12 месяцев, а основным критерием включения пациентов в группу стала медикаментозно некомпенсированная ПОУГ. Из исследования были исключены пациенты со вторичной глаукомой и другими хроническими заболеваниями глаз. С помощью зеркального микроскопа регистрировали количество ЭК до и после ТЭ. У пациентов, прооперированных с использованием ММС, средние потери ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$) ЭК составили 283 (66,50) клетки. У пациентов 2-й группы, прооперированных без ММС, средняя потеря ЭК составила 72,5 (19,25) клетки. Был сделан вывод, что использование ММС при выполнении ТЭ вызывает большую потерю ЭК по сравнению с операцией без применения антиметаболита [13].

Т. Higashide и соавт. ретроспективно изучали факторы, влияющие на снижение плотности ЭК после ТЭ с ММС у пациентов с разными формами глаукомы [14]. В исследование были включены пациенты с ПОУГ, в том числе с псевдоэкзофолиативной формой (ПЭГ), неоваскулярной глаукомой (НГ) и увеальной глаукомой (УГ). Дооперационная плотность ЭК и послеоперационное снижение плотности ЭК роговицы сопоставляли с факторами риска и проанализировали для каждой формы заболевания. В исследование были включены 136 пациентов (162 глаза). Послеоперационные измерения проводили $3,7 \pm 1,8$ раза в течение 34 месяцев наблюдения. Среднее снижение плотности ЭК за 24 месяца составило 9,3 % во всех случаях. При этом максимальное среднее снижение плотности ЭК в течение 24 месяцев составило 18,2 и 20,6 % в глазах с ПЭГ и УГ соответственно, что было значительно больше, чем 4,8 % в глазах с ПОУГ ($p < 0,001$). Разносторонний анализ данных исследования показал, что форма глаукомы (ПЭГ и УГ) и пожилой возраст являлись факторами риска более значительного снижения плотности ЭК после ТЭ с ММС [14]. Кроме того, предоперационные факторы риска (пероральный прием ингибиторов карбоангидразы, витректомия) и послеоперационная отслойка хориоидеи существенно влияют на снижение плотности ЭК с течением времени.

Н. Okumura и соавт. провели исследование относительно влияния контакта фильтрационной подушки (ФП) с роговицей после ТЭ на динамику снижения плотности ЭК [15]. В исследовании приняли участие 37 пациентов (51 глаз) с ПОУГ, которым была выполнена ТЭ. Плотность ЭК роговицы определяли с помощью зеркальной микроскопии в трех областях: ближайшая зона к ФП в области ТЭ, центр роговицы и периферическая зона на противоположной стороне от ФП. Пациенты были сгруппированы по годам послеоперационного наблюдения: 0–1 (1-я группа), 1–2 (2-я группа), 2–3 (3-я группа), 3–4 (4-я группа) и >4 лет (5-я группа). Средняя

плотность ЭК на противоположной стороне от ФП, в центре роговицы и вблизи ФП во всех глазах составляла 2210 ± 487 , 1930 ± 528 и 1519 ± 507 клеток/мм² соответственно. Плотность ЭК была значительно ниже вблизи ФП в сравнении с двумя другими участками. Коэффициент вариации ЭК был значительно выше вблизи ФП, чем на двух других участках. При изучении плотности ЭК в центре роговицы и на противоположной стороне от ФП существенных различий выявлено не было. Вместе с тем показатели плотности ЭК вблизи ФП показали зависящее от времени снижение до 1790, 1601, 1407, 1339 и 1224 клеток/мм² для групп 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно. Был сделан вывод, что плотность ЭК после ТЭ уменьшается вблизи ФП, но не изменяется в центре роговицы, что указывает на вовлечение ФП в прогрессирующее снижение плотности ЭК с течением времени [15].

Более значительные показатели потерь ЭК роговицы были зарегистрированы при хирургическом лечении глаукомы с использованием шунтов [7–9, 16, 17, 19, 20, 23, 27–35]. В 2-летнем исследовании Е.К. Lee и соавт. сообщалось о постепенном снижении плотности ЭК после имплантации клапана Ахмеда со средней потерей ЭК 18,6 %. Потеря ЭК в центре роговицы составила через 24 месяца 15,4 %, наибольшая потеря ЭК (22,6 %) была установлена в верхнетемпоральном квадранте, т.е. в месте расположения трубки клапана [16]. Это снижение плотности ЭК является клинически важным как наиболее частое осложнение операции с применением клапана Ахмеда. Декомпенсация роговицы в виде стойкого отека произошла в 27 % наблюдений [16]. А.Н. Тап и соавт. изучали эндотелий роговицы у пациентов, которым проведена операция с шунтом Baerveldt [17]. Средняя потеря плотности ЭК через 36 месяцев составляла 13,6 %, при этом потеря плотности ЭК в центре составила 4,54 % в год. Поздним послеоперационным осложнением данных операций также является стойкий отек роговицы, наблюдаемый в 16 % случаев, по сравнению с пациентами после ТЭ [17, 18].

Сравнительный анализ потери плотности ЭК при имплантации клапана Ахмеда и клапана Molteno показал аналогичные результаты через 24 месяца после операции. Потеря плотности ЭК для дренажа Molteno составила 12,4 и для клапана Ахмеда 11,52 % [19]. G. Casini и соавт. при изучении результатов операции с имплантацией Ex-PRESS шунта через 3 месяца не нашли изменений плотности ЭК [20]. Авторы этого исследования предполагают, что Ex-PRESS шунт имеет преимущество за счет малой инвазивности, связанной с малым размером шунта, короткой концевой трубкой и непродолжительным временем операции [20]. Однако длительность операции является незначительным фактором. Нужны более долгосрочные последующие исследования.

Многие авторы изучали проблему близости интракамеральной части шунта к роговице. В исследование Тап и соавт. было включено 70 глаз с шунтом Baerveldt

[21]. Пациенты были разделены на 2 группы: со свободно размещенной частью трубки дренажа в передней камере и с трансиридиальным расположением интракамеральной части шунта, то есть проведенной через базальное иридэктомическое отверстие. На сканограммах ОКТ расстояние «трубка-роговица» уменьшилось в течение 24 месяцев в глазах со свободно размещенными трубками в передней камере, но не изменилось у лиц с трансиридиальным положением шунта [21].

S.K. Law и соавт. проводили еще одно исследование относительно положения трубки глаукомного клапана Ахмеда в передней камере в течение 12 месяцев [22]. Анализ результатов исследования показывает, что положение трубки в передней камере (расстояния «трубка-роговица», «трубка-радужка» и угол «трубка-роговица») изменяется со временем, но в некоторых случаях движение трубки может быть более динамичным. Зарегистрированы случаи движения трубки Ахмеда на 3–4 мм внутри глаза во время движения глазных яблок и мигания, хотя о повреждениях роговицы в этих случаях не сообщалось [22].

Первоначальными гипотезами, предложенными для объяснения эндотелиальной потери после операций с шунтами, являются: струйное обтекание концевых труб, воспаление, прерывистое касание трубкой шунта роговицы при движениях глазного яблока, при моргании и реакция глаза на имплант как на инородное тело [23]. Имплантация трубчатого шунта в переднюю камеру приводит к потере ЭК непосредственно через контакт или косвенно через турбулентность потока.

A.N. Tan и соавт. провели проспективное 3-летнее исследование относительно плотности ЭК центральной и периферической зоны роговицы у пациентов, которым имплантировали глаукомный дренаж Baerveldt, и обнаружили, что снижение плотности ЭК зависит от расстояния между роговицей и трубкой дренажа (ТС). Выявлено, что среднее расстояние ТС, при котором происходят минимальные потери плотности ЭК, составляет 1,69 мм [17]. Наибольшая потеря ЭК была установлена при уменьшении расстояния «трубка-роговица» (ТС) и в квадранте, содержащем трубку. Снижение плотности ЭК произошло с годовой скоростью в среднем на 4,54 % в центре роговицы и на 6,57 % в периферическом квадранте. Ежегодное снижение плотности ЭК при максимально близком расположении к дренажу составило 1,57 % (при трансиридиальном положении трубки стента в передней камере), а при свободном положении трубки дренажа в передней камере — 7,43 % ($p = 0,006$). По данным ОКТ в случаях с более коротким расстоянием между трубкой и роговицей наблюдаемая потеря плотности ЭК составила 6,20 % в центральной зоне и 7,25 % в периферических квадрантах. При расстоянии ТС больше среднего центральные потери плотности ЭК составили 4,11 % в год, а периферические — 5,77 % в год ($p < 0,001$). Отличия в потере ЭК при разных формах глаукомы не были выявлены. Расстояние ТС оказывает

значительное влияние на снижение плотности ЭК, особенно в периферическом квадранте роговицы около дренажа: трансиридиальное положение дренажа Baerveldt оказалось более безопасным, чем свободное положение трубки в передней камере, но контакт трубки с хрусталиком способствует развитию катаракты. Поэтому трансиридиальное размещение дренажа Baerveldt предпочтительнее для артификальных глаз [17].

S. Arimura и соавт. провели двухлетнее рандомизированное клиническое исследование послеоперационных осложнений после ТЭ и имплантации шунта Ex-PRESS [24]. В исследование были включены 64 пациента с ПОУГ: с ТЭ ($n = 32$) или с имплантацией шунта Ex-PRESS ($n = 32$). В итоге сделаны выводы: имплантация Ex-PRESS шунта связана со значительно большей потерей плотности ЭК роговицы, особенно в ближайшей зоне к трубке шунта, но меньше способствует прогрессированию катаракты в сравнении с ТЭ. Следовательно, имплантация Ex-PRESS не должна рассматриваться для глаз с нарушенной функцией роговицы [24].

В литературе описано несколько примеров дислокации мини-шунтов, движение стента XEN gel практически не документировано, а влияние их смещений на эндотелий роговицы остается неизвестным [25]. K. Gillmann и соавт. представили случай смещения стента XEN gel в переднюю камеру с локализованным повреждением роговицы у 64-летней пациентки с глаукомой нормального давления, которой провели двустороннюю имплантацию [25]. После операции на правом глазу уровень ВГД был компенсирован, а на левом — повысился. В передней камере был определен 3-миллиметровый сегмент стента XEN gel на расстоянии 0,4 мм от роговицы, который контактировал с роговицей во время движения глаза и мигания. Плотность ЭК измеряли дважды с интервалом в 1 месяц: до и после имплантации стента XEN gel. Случайный контакт трубки стента с роговицей через 1 месяц после операции привел к уменьшению ЦТР на 2 мкм и к снижению средней плотности ЭК на 2,1 %, что составляет 46,2 % от ежегодной эндотелиальной потери, отмеченной A.N. Tan у пациентов с дренажом Baerveldt [17]. Наблюдения авторов подтверждают, что стент XEN gel может смещаться, а положение дренажного устройства в передней камере значительно зависит от движений глаз и мигания [25].

M. Kasahara и соавт. провели ретроспективное наблюдательное исследование пациентов с микроинвазивной операцией с помощью аппарата trabectome [26]. В исследование были включены 132 взрослых пациента (159 глаз) из Японии, авторы проводили контроль плотности ЭК роговицы, рассчитывали коэффициент вариативности ЭК и процент шестиугольных клеток эндотелия в центре и во всех секторах роговицы за 1 месяц до операции и на 3, 6, 12, 24 и 36-м месяце после операции. Во всех секторах до и после операции не было выявлено изменений плотности ЭК. Показатели коэффициента вариативности и количества клеток не изменялись

на всех участках роговицы до и после операции в течение 12 месяцев, но эндотелиальные потери наблюдались при сочетании АГО с операцией по поводу катаракты. Следует вывод, что трабекулэктомия оказывает минимальное воздействие на эндотелиальные клетки роговицы, но необходимы долгосрочные проспективные исследования с большим объемом выборки [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глаукома и ее лечение могут оказывать негативное воздействие на эндотелий роговицы. Понимание влияния глаукомного процесса на состояние ЭК роговицы, а также выбранный врачом метод лечения заболевания являются важными критериями для сохранения остроты зрения у всех пациентов с глаукомой, включая пациентов, перенесших различные виды АГО и другие комбинированные оперативные вмешательства [1]. Наименьшее снижение плотности ЭК наблюдается при проведении ГСЭ и ТЭ: 2,6 и 3,2 % соответственно [15, 16]. Использование ММС во время хирургии глаукомы увеличивает потерю ЭК до 13,9 % с низкой концентрацией и до 14,53 % с высокой концентрацией препарата

[10]. Применение вискоэластиков во время операции может уменьшить потерю эндотелиальных клеток с 7,7 до 2,5 % [12]. Более высокие показатели потерь ЭК роговицы были зарегистрированы при хирургическом лечении глаукомы с клапанами и шунтами: 12–18 % [7–9, 16, 17, 19, 20, 23, 27–35]. Имплантация Ex-PRESS шунта связана со значительной потерей плотности ЭК роговицы в ближайшей зоне к трубке дренажа, но меньше способствует прогрессированию катаракты, чем классическая ТЭ, следовательно, имплантация шунта не должна рассматриваться как вариант выбора для глаз с нарушенной функцией роговицы. Наблюдения авторов доказывают, что дренажное устройство меняет свое положение в передней камере и потеря плотности ЭК зависит от состояния ТС. Трабекулэктомия оказывает минимальное воздействие на эндотелиальные клетки роговицы [26].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шапошникова И.В. — написание текста;
Газизова И.Р. — написание текста, научное редактирование;
Куроедов А.В. — научное редактирование;
Селезнев А.В. — написание текста, оформление библиографии;
Ловпаче Д.Н. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Janson B.J., Alward W.L., Kwon Y.H., Bettis D.I., Fingert J.H., Provencher L.M., Goins K.M., Wagoner M.D., Greiner M.A. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: A review. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(4):500–506. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.11.002
- Пасечникова Н.В., Михейцева И.Н., Ельский В.Н. Вопросы регуляции эндотелия в патогенезе первичной глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2014;13(4):5–12. [Pasechnikova N.V., Mikhaytseva I.N., Elskiy V.N. Endothelium regulation problems in pathogenesis of primary glaucoma. *National Journal glaucoma = Nacional'nyj Zhurnal Glaukoma.* 2014;13(4):5–12 (In Russ.).]
- Cho S.W., Kim J.M., Choi C.Y., Park K.H. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(6):569–573. DOI: 10.1007/s10384-009-0740-1
- Малахова А.И., Деев Л.А., Молчанов В.В. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2015;14(1):84–93. [Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Cornea changes at patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma = Nacional'nyj Zhurnal Glaukoma.* 2015;14(1):84–93 (In Russ.).]
- Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2016;15(1):13–24. [Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A.: Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma = Nacional'nyj Zhurnal Glaukoma.* 2016;15(1):13–24 (In Russ.).]
- Ang G.S., Bochmann F., Townsend J., Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2008;17(4):259–262. DOI: 10.1097/ijg.0b013e31815c3a93
- Hau S., Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20: 131–136. DOI: 10.1097/icu.0b013e31815c3a93
- Kim M.S., Kim K.N., Kim C.S. Changes in Corneal Endothelial Cell after Ahmed Glaucoma Valve Implantation and Trabeculectomy: 1-Year Follow-up. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(4):416–425. DOI: 10.3341/kjo.2016.30.4.416
- Arnavielle S., Lafontaine P.O., Bidot S., Creuzot-Garcher C., D'Atis P., Bron A.M. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma.* 2007;16(3):324–328. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318180391a04
- Sihota R., Sharma T., Agarwal H.C. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta P Ophthalmol Scand.* 1998;76(1):80–82. DOI: 10.1034/j.1600-0420.1998.760115.x
- Storr-Paulsen T., Norregaard J.C., Ahmed S., Storr-Paulsen A. Corneal endothelial cell loss after mitomycin C-augmented trabeculectomy. *J Glaucoma.* 2008;17(8):654–657. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181659e56
- Shin D.B., Lee S.B., Kim C.S. Effects of viscoelastic material on the corneal endothelial cells in trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. *Kor J Ophthalmol.* 2003;17:83–90. DOI: 10.3341/kjo.2003.17.2.83
- Shaheer M., Amjad A., Ahmed N. Comparison of Mean Corneal Endothelial Cell Loss after Trabeculectomy with and without Mitomycin C. *Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(4):301–303. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.04.301
- Higashide T., Nishino T., Sakaguchi K., Yamada Y., Sugiyama K. Determinants of Corneal Endothelial Cell Loss After Trabeculectomy With Mitomycin. *J Glaucoma.* 2019;28(1):61–67. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001108
- Okumura N., Matsumoto D., Okazaki Y., Koizumi N., Sotozono C., Kinoshita S., Mori K. Wide-field contact specular microscopy analysis of corneal endothelium post trabeculectomy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(4):751–757. DOI: 10.1007/s00417-017-3889-1
- Lee E.K., Yun Y.J., Lee J.E., Yim J.H., Kim C.S. Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:361–367. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.04.016
- Tan A.N., Webers C.A., Berendschot T.T., de Brabander J., de Witte P.M., Nuijts R.M., Schouten J.S., Beckers H.J. Corneal endothelial cell loss after Baerveldt glaucoma drainage device implantation in the anterior chamber. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:91–96. DOI: 10.1111/aos.13161
- Gedde S.J., Herndon L.W., Brandt J.D., Budenz D.L., Feuer W.J., Schiffman J.C. Tube Versus Trabeculectomy Study Group. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5):804–814. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.024
- Nassiri N., Nassiri N., Majidi N.M., Salehi M., Panahi N., Djalilian A.R., Peyman G.A. Corneal endothelial cell changes after Ahmed valve and Molteno glaucoma implants. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011;42:394–399. DOI: 10.3928/15428877-20110812-04
- Casini G., Loidice P., Pellegrini M., Sframeli A.T., Martinelli P., Passani A., Nardi M. Trabeculectomy Versus EX-PRESS Shunt Versus Ahmed Valve Implant: Short-term Effects on Corneal Endothelial Cells. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;160(6):1185–1190. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.08.022
- Tan A.N., de Witte P.M., Webers C.A., Berendschot T.T., De Brabander J., Schouten J.S., Beckers H.J. Baerveldt drainage tube motility in the anterior chamber. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:364–370. DOI: 10.5301/ejo.5000379
- Law S.K., Coleman A.L., Caprioli J. Dynamic tube movement of Ahmed glaucoma valve. *J Glaucoma.* 2009;18(8):628–631. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181996f33
- Dermott M.L., Swendris R.P., Shin D.H., Juzycz M.S., Cowden J.W. Corneal endothelial cell counts after Molteno implantation. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:93–96. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)73530-5
- Arimura S., Miyake S., Iwasaki K., Gozawa M., Matsumura T., Takamura Y., Inatani M. Randomised Clinical Trial for Postoperative Complications after Ex-PRESS Implantation versus Trabeculectomy with 2-Year Follow-Up. *Sci Rep.* 2018;8:161–68. DOI: 10.1038/s41598-018-34627-w 8
- Gillmann K., Bravetti G., Mermoud A., Mansouri K. Anterior Chamber XEN Gel Stent Movements: The Impact on Corneal Endothelial Cell Density. *J Glaucoma.* 2019;28(6):e93–e95. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001200
- Kasahara M., Shoji N., Matsumura K. The Influence of Trabeculectomy Surgery on Corneal Endothelial Cells. *J Glaucoma.* 2019;28(2):150–153. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001128
- Hau S., Scott A., Bunce C., Barton K. Corneal endothelial morphology in eyes implanted with anterior chamber aqueous shunts. *Cornea.* 2011;30:50–55. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e16d7d

28. Koo E.B., Hou J., Han Y. Effect of glaucoma tube shunt parameters on corneal endothelial cells in patients with Ahmed valve implants. *Cornea*. 2015;34(1):37–41. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000301
29. Mendrinos E., Dosso A., Sommerhalder J., Shaarawy T. Coupling of HRT II and AS-OCT to evaluate corneal endothelial cell loss and in vivo visualization of the Ahmed glaucoma valve implant. *Eye (Lond)*. 2009;23(9):1836–1844. DOI: 10.1038/eye.2008.321
30. Netland P.A., Sarkisian S.R., Moster M.R., Ahmed I.I., Condon G., Salim S., Sherwood M.B., Siegfried C.J. Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). *Am. J. Ophthalmol*. 2014;157:433–440. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.09.014
31. Tojo N., Hayashi A., Miyakoshi A. Corneal decompensation following filtering surgery with the Ex-PRESS (*) mini glaucoma shunt device. *Clin. Ophthalmol*. 2015;17:499–502. DOI: 10.2147/OPTH.S81050
32. Wang W., Zhang X. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing EX-PRESS implantation with trabeculectomy for open-angle glaucoma. *PLoS One*. 014 Jun 27;9(6):e100578. DOI: 10.1371/journal.pone.0100578
33. Konopińska J., Deniziak N., Saeed E., Bartczak A., Zalewska R., Mariak Z., Rękas M. Prospective randomized study comparing combined phaco-ExPRESS and Phacotrabeculectomy in open angle glaucoma treatment: 12 month follow-up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:720109. DOI: 10.1155/2015/720109
34. Gonzalez-Rodriguez J.M., Trope G.E., Drori-Wagschal L., Jinapriya D., Buys Y.M. Comparison of trabeculectomy versus Ex-PRESS: 3-year follow-up. *Br J Ophthalmology*. 2016;100(9):1269–1273. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307161
35. Omatsu S., Hirooka K., Nitta E., Ukegawa K. Changes in corneal endothelial cells after trabeculectomy and EXPRESS shunt: 2-year follow-up. *BMC Ophthalmology*. 2018;18(1):243. DOI: 10.1186/s12886-018-0913-0

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ООО «ОЦ “Хорошее зрение”»
Шапошникова Ирина Вячеславовна
врач-офтальмолог
ул. Руквишниковая, 20, Кемерово, 650000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0927-6591>

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
Газизова Ильмира Рифовна
доктор медицинских наук, заведующая отделением
ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министрства обороны Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Куроедов Александр Владимирович
доктор медицинских наук, начальник отделения, профессор кафедры
ул. Б. Оленья, 8а, Москва, 107014, Российская Федерация
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Селезнев Алексей Владимирович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, доцент
Шереметевский проспект, 8, Иваново, 153012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

ООО «Три-3 — МСК»
Ловпаче Джамиля Нуриединовна
кандидат медицинских наук, доцент, врач-эксперт
ул. Бориса Галушкина, 3, Москва, 129301, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4287-4502>

ABOUT THE AUTHORS

Ophthalmology Center “Good Vision”
Shaposhnikova Irina V.
ophthalmologist
Rukavishnikova str., 20, Kemerovo, 650000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0927-6591>

Institute of Experimental Medicine
Gazizova Ilmira R.
MD, chief of department
Akademika Pavlova str., 12, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

Mandryka Military Clinical Hospital
Pirogov National Medical University
Kuroyedov Alexandr V.
MD, head of ophthalmological department
chair of ophthalmology, Professor
B. Olen'ya str., 8A, Moscow, 107014, Russian Federation
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

Ivanovo State Medical Academy
Seleznev Alexei V.
PhD, Associate Professor of ENT and ophthalmology department
Sheremetevskii ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

Tri-Z — MSK
Lovpache Dzhamilya N.
PhD, medical expert
Boris Galushkina str., 3, Moscow, 129301, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4287-4502>

Оценка эффективности ускоренного коллагенового кросслинкинга в лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы



С.Ю. Астахов



С.А. Новиков



С.С. Папанян



И.А. Рикс

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):699–704

В статье обсуждается эффективность применения ускоренного коллагенового кросслинкинга в лечении пациентов с заболеваниями роговицы, общим основным патогенетическим звеном которых является эндотелиальная декомпенсация роговицы. Этот метод был применен для лечения пациентов с буллезной кератопатией и эндотелиальной дистрофией роговицы Фунса с длительным сроком послеоперационного наблюдения. В связи с противоречивыми результатами исследований, отражающими положительную динамику послеоперационного периода, дискутируется вопрос о целесообразности проведения ускоренного коллагенового кросслинкинга у пациентов с этой патологией в качестве монотерапии.

В исследование были включены 25 пациентов (26 глаз), средний возраст $69,10 \pm 10,61$ года (от 40 до 82 лет). У 16 пациентов (17 глаз) имелась эндотелиальная дистрофия роговицы Фунса, у 9 пациентов из этих 16 (10 глаз) — II стадии, у 7 пациентов (7 глаз) — III стадии. Буллезная кератопатия присутствовала у 9 пациентов (9 глаз). Всем пациентам было проведено лечение по методике ускоренного коллагенового кросслинкинга роговицы. У больных с буллезной кератопатией (9 глаз) данные центральной толщины роговицы и максимально скорректированной остроты зрения не отличались от исходных ни на одном из послеоперационных визитов и не отличались между собой ($p > 0,83$). Более того, у некоторых пациентов прогрессировал дистрофический процесс в виде появления фиброзных изменений в строме роговицы. Всем пациентам, находящимся под наблюдением после проведения лечения, при разных сроках наблюдения была рекомендована трансплантация роговицы. У пациентов с эндотелиальной дистрофией Фунса достоверное отличие максимально скорректированной остроты зрения от исходных данных наблюдалось только через 6 месяцев после операции.

Целесообразность проведения ускоренного коллагенового кросслинкинга роговицы в качестве монотерапии в лечении пациентов с заболеваниями роговицы, сопровождающимися эндотелиальной декомпенсацией, весьма сомнительна. Перспективным представляется исследование комбинированных хирургических методов лечения этой сложной патологии роговицы с применением кросслинкинга в качестве вспомогательного метода.

Ключевые слова: эндотелиальная дистрофия роговицы Фунса, буллезная кератопатия, коллагеновый кросслинтинг роговицы, ультрафиолетовое излучение, фотосенсибилизатор, рибофлавин

Для цитирования: Астахов С.Ю., Новиков С.А., Папанян С.С., Рикс И.А. Оценка эффективности ускоренного коллагенового кросслинкинга в лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы. *Офтальмология*. 2020;17(4):699–704. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-699-704>

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

Конфликт интересов отсутствует



Evaluate the Effectiveness of Accelerated Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal Endothelial Decompensation

S.Yu. Astakhov, S.A. Novikov, S.S. Papanyan, I.A. Rihs
Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):699–704

The article discusses the effectiveness of accelerated collagen crosslinking in the treatment of patients with corneal diseases, a common basic pathogenetic link of which is endothelial corneal decompensation. This method was used to treat patients with bullous keratopathy and endothelial dystrophy of Fuchs' cornea with a long postoperative follow-up. In connection with the controversial results of researchers, reflecting the positive dynamics of the postoperative period, the question of the expediency of accelerated collagen cross-linking in patients with this pathology as a monotherapy is discussed.

The study included 25 patients (26 eyes) with mean age 69.10 ± 10.61 years (40 to 82 years). There was Fuchs corneal endothelial dystrophy in 16 patients (17 eyes), in 9 patients (10 eyes) — stage II, in 7 patients (7 eyes) — stage III. Bullous keratopathy was present in 9 patients (9 eyes). All patients underwent treatment according to the method of accelerated collagen corneal crosslinking. In patients with bullous keratopathy (9 eyes), the data on the central thickness of the cornea and the maximum corrected visual acuity did not differ from the initial data at any of the postoperative visits, and did not differ from each other ($p > 0.83$). On the contrary, in some patients the dystrophic process progressed in the form of the appearance of fibrotic changes in the stroma of the cornea. Corneal transplantation was recommended to all patients under observation after treatment at different periods of observation. In patients with Fuchs endothelial dystrophy, a significant difference in the maximum corrected visual acuity from the initial data was observed only 6 months after surgery.

The expediency of accelerated collagen cross-linking in the treatment of patients with corneal diseases accompanied by endothelial decompensation as monotherapy is very doubtful. The study of combined surgical methods for treating this complex corneal pathology using cross-linking as an auxiliary method seems promising.

Keywords: Fuchs' endothelial corneal dystrophy, bullous keratopathy, corneal collagen crosslinking, ultraviolet radiation, photosensitizer, riboflavin

For citation: Astakhov S. Yu., Novikov S.A., Papanyan S.S., Rihs I.A. Evaluate the Effectiveness of Accelerated Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal Endothelial Decompensation. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):699–704. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-699-704>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для стабилизации прогрессирующего кератоконуса широко применяется коллагеновый кросслинкинг роговицы (ККР). Идея и разработка метода принадлежит группе исследователей Дрезденского технического университета, которые в 2003 г. внедрили в клиническую практику этот метод для лечения прогрессирующего кератоконуса [1].

ККР основывается на использовании комбинированного воздействия рибофлавина и монохроматического излучения ближнего ультрафиолетового (УФ-А) диапазона электромагнитного спектра. Под воздействием монохроматического УФ-А излучения с длиной волны 370 нм плотностью потока мощности 3 мВт/см² и временем воздействия 30 минут происходит биотрансформация рибофлавина с высвобождением свободных радикалов, которые впоследствии индуцируют образование перекрестных связей между молекулами коллагена и увеличивают диаметр коллагенового волокна [2]. В зависимости от наличия кислорода в ходе реакции возникают фотохимические реакции двух типов: при I типе (анаэробной) образуются водород и гидроксил радикалы, при II типе (аэробной) — синглетный кислород. Эти активные формы кислорода реагируют с молекулами коллагена, вызывая новые ковалентные связи между ними

[3], за счет чего возрастает модуль упругости роговицы [4], повышается устойчивость роговицы к расщеплению таких протеолитических ферментов, как пепсин, трипсин и коллагеназа [5], повышается устойчивость к гидратации и термическому воздействию [6, 7].

На экспериментальных моделях доказано, что поглощенная и экспозиционная доза низкоинтенсивного ультрафиолетового излучения являются безопасными для всех структур глаза, так как граница повреждающего воздействия более чем в три раза превышает поглощенную дозу [8] (табл. 1).

За последние годы было предложено множество модификаций стандартной методики ККР, в частности для сокращения времени выполнения этой процедуры. В настоящее время широко используются более высокие уровни энергетических параметров воздействия ультрафиолетового излучения [9], увеличивается плотность потока мощности излучения без изменения суммарной энергетической экспозиции, сокращается время воздействия [10]. Это названо ускоренным коллагеновым кросслинкингом (УККР). Наиболее широко применяющиеся излучатели имеют плотность потока мощностью 9 мВт/см² и время воздействия 10 минут, 6 мВт/см² — 15 минут, 10 мВт/см² — 9 минут, 18 мВт/см² — 5 минут и 30 мВт/см² — 3 минуты [11, 10] (табл. 2).

С.Ю. Астахов, С.А. Новиков, С.С. Папаян, И.А. Рикс

Контактная информация: Папаян Санасар Сурикович dr.papanyan@yandex.ru

Таблица 1. Количественные характеристики поглощенной и повреждающей энергетической экспозиции ультрафиолетового излучения для различных структур глазного яблока**Table 1.** Quantitative characteristics of absorbed and toxic doses of ultraviolet radiation for various structures of the eyeball

Энергетическая характеристика / Energy characteristic		Поглощенная энергетическая экспозиция (Дж/см ²) / Absorbed energy exposure (J/cm ²)	Токсическая энергетическая экспозиция (Дж/см ²) / Toxic energy exposure (J/cm ²)
Структуры глаза / Eye structures			
Хрусталик / Lens	Передняя поверхность / Front surface	0,27	70
	Задняя поверхность / Back surface	0,22	70
Сетчатка / Retina		0,22	7,7

Таблица 2. Основные параметры воздействия ультрафиолетового излучения на роговицу при стандартном протоколе и ускоренном коллагеновом кроссликинге роговицы**Table 2.** The main parameters of the effects of ultraviolet radiation on the cornea with standard and accelerated corneal collagen crosslinking

Параметры / Options	Протоколы / Protocols	Стандартный протокол / Standard protocol	Модифицированный протокол / Modified protocol
Плотность потока мощности / Power flux density		3 мВт/см ² / 3 mW/cm ²	9 мВт/см ² / 9 mW/cm ²
Время воздействия / Exposure time		30 минут / 30 minutes	10 минут / 10 minutes
Энергетическая экспозиция / Energy exposition		5,4 Дж/см ² / 5,4 J/cm ²	5,4 Дж/см ² / 5,4 J/cm ²
Алгоритм определения энергетической экспозиции / Energy exposure determination algorithm		$3 \times 1800 \times 10^{-3} \text{ Вт} \cdot \text{с} / \text{см}^2 = 5,4 \text{ Дж} / \text{см}^2$ $3 \times 1800 \times 10^{-3} \text{ Вт} \cdot \text{с} / \text{см}^2 = 5,4 \text{ Дж} / \text{см}^2$	$9 \times 600 \times 10^{-3} \text{ Вт} \cdot \text{с} / \text{см}^2 = 5,4 \text{ Дж} / \text{см}^2$ $9 \times 600 \times 10^{-3} \text{ Вт} \cdot \text{с} / \text{см}^2 = 5,4 \text{ Дж} / \text{см}^2$

Таблица 3. Распределение клинических случаев по стадиям и генезу заболевания в первой группе**Table 3.** Distribution of clinical cases by stages and the genesis of the disease in the first group

Стадия / Stage	ЭДР Фукса / Fuchs CED	БК / Bullous keratopathy	Всего / Total
II	10	-	10
III	7	9	16
Всего (глаз) / Total (eye)	17	9	26

Несмотря на то что метод ККР был разработан для лечения кератоконуса, в последние годы показания к применению метода расширились. Значительно пополнился перечень нозологических форм роговицы, при которых ККР оказался эффективным [12, 13].

В связи с дефицитом донорского материала роговицы весьма актуальным представляется поиск новых не трансплантационных методов лечения эндотелиальной декомпенсации роговицы. Поэтому особый интерес представляет оценка эффективности применения ККР при заболеваниях эндотелия роговицы.

Первые сообщения о лечении эндотелиальной декомпенсации методом ККР появились в 2008 г. [14, 15]. После ККР по стандартному протоколу на 11 глазах с эндотелиальной декомпенсацией было зафиксировано уменьшение центральной толщины роговицы (ЦТР), увеличение прозрачности роговицы, повышение остроты зрения у 10 пациентов из 11 при сроке наблюдения 8 месяцев. В 2009 г. отечественными учеными была оценена эффективность ККР при заболеваниях эндотелия [16], а также был предложен модифицированный метод ККР — локальный ККР в лечении эндотелиальной дистрофии роговицы [17]. Авторы утверждают, что процедура локального ККР является более эффективным методом лечения эндотелиальной дистрофии роговицы (ЭДР) по сравнению с тотальным воздействием.

Об эффективном применении ККР в лечении заболеваний эндотелия имеются данные разных групп авторов из разных стран [18, 19], но наряду с положительными результатами имеются и отрицательные [20, 21].

Таким образом, в опубликованных статьях представлены разные клинические данные об эффективности ККР в лечении ЭДР [22–24], поэтому остается спорным вопрос об эффективности ККР в лечении этих заболеваний [25–27].

Цель исследования: оценить эффективность ускоренного коллагенового кроссликинга в лечении пациентов с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса и буллезной кератопатией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Метод УККР был применен в лечении 25 пациентов (26 глаз) со средним возрастом $69,10 \pm 10,61$ года (от 40 до 82 лет). У 16 пациентов (17 глаз) имелась ЭДР Фукса, у 9 из них (10 глаз) — II стадии, у 7 (7 глаз) — III стадии; буллезная кератопатия (БК) — у 9 пациентов (9 глаз) (табл. 3). Стадии ЭДР определены по классификации Волкова — Дронова.

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов с БК до лечения составляла $0,12 \pm 0,07$ (от 0,02 до 0,25), ЦТР — $650,2 \pm 92,08$ мкм и варьировала от 611 до 827 мкм, МКОЗ пациентов с ЭДР Фукса — $0,23 \pm$

0,12 (от 0,02 до 0,4), ЦТР — $641,77 \pm 94,08$ мкм (от 585 до 818 мкм). У всех пациентов на момент начала лечения истинное внутриглазное давление (ВГД) измеряли портативным тонометром iCare TAO1i, в среднем оно составило $10,67 \pm 2,19$ мм рт. ст. (от -7 до 16).

ТЕХНИКА УСКОРЕННОГО КОЛЛАГЕНОВОГО КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЦЫ

Процедуру кросслинкинга роговицы выполняли в условиях операционной под местной инстилляционной анестезией. Механическим путем удаляли эпителий на всей площади поверхности роговицы, после этого инстиллировали на поверхность роговицы раствор гипертонического рибофлавина (0,1 % рибофлавин и 20 % декстран) по 1–2 капли каждые 2 минуты в течение 20 минут (10 инстилляций). Для уменьшения отека стромы за одну минуту перед инстилляцией рибофлавина на роговицу наносили окусалин (3 % раствор хлорида натрия), через 30 минут проводили биомикроскопию в синем свете (с кобальтовым фильтром) для выявления опалесценции окрашенной внутриглазной жидкости, свидетельствующей об адекватности имбибиции роговицы фотосенсибилизатором.

Перед каждой операцией для обнаружения возможного изменения параметров излучения проводили тестирование излучателя (рис. 1).

Сначала осуществляли метрологическую экспертизу дозиметра, затем выполняли проверку плотности потока мощности УФ-излучателя. Результаты фиксировали в журнале контроля параметров УФ-излучения. Затем настраивали фокусировку излучения (расстояние между излучателем и роговицей пациента — 5 см), диаметр луча на роговице (исключение облучения зоны лимба) и выполняли активацию УФ-излучения. Нами была использована система УФ-излучения UV-X, версия 2000 (IROC AG, Швейцария) (рис. 2) с длиной излучения

365 нм, мощностью излучения 9 мВт/см², экспозиционной дозой $5,4$ Дж/см².

Одновременно продолжали инстилляцию рибофлавина (1–2 капли каждые 2 минуты). Продолжительность УФ облучения составляла 10 минут, после этого инстиллировали антибактериальный препарат и накладывали лечебную мягкую контактную линзу для купирования роговичного синдрома и ускорения эпителизации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У больных с БК (9 глаз) данные ЦТР и МКОЗ не отличались от исходных ни на одном из послеоперационных визитов и не отличались между собой ($p > 0,83$). Более того, у некоторых пациентов прогрессировал дистрофический процесс, проявлявшийся в виде фиброзных изменений в строме роговицы. Всем пациентам после проведения УККР при разных сроках наблюдения была рекомендована трансплантация роговицы.

У пациентов с ЭДР Фукса достоверное отличие МКОЗ от исходных данных наблюдалось только через 6 месяцев после операции ($p = 0,002$), причем как на последующих визитах, так и по различным визитам динамики МКОЗ не было отмечено ($p > 0,38$) (рис. 3).

Значимое уменьшение ЦТР ($p < 0,0002$) по сравнению с исходными данными у этих пациентов отмечено через 2 недели, 3 и 6 месяцев после УККР. Данные через 12 месяцев после лечения не отличались от исходных данных ($p = 0,22$), также не отличались данные ЦТР в течение всего послеоперационного периода ($p > 0,15$) (рис. 4, 5).

Послеоперационные данные, касающиеся преломляющей силы роговицы (K1 и K2), не отличались ни от исходных данных, ни между собой ($p > 0,87$).

Значения ВГД до лечения были в пределах нормы и составляли $10,67 \pm 2,19$ мм рт. ст., оставаясь стабильными в течение всего срока послеоперационного наблюдения.



Рис. 1. Система генерации УФ-излучения UV-X, версия 2000 (IROC AG, Швейцария)

Fig. 1. UV-X generation system, version 2000 (IROC AG, Switzerland)



Рис. 2. Этап облучения роговицы пациента ультрафиолетовым излучением при проведении ускоренного кросслинкинга роговицы

Fig. 2. The stage of irradiation of the cornea of the patient with ultraviolet radiation during accelerated cornea crosslinking

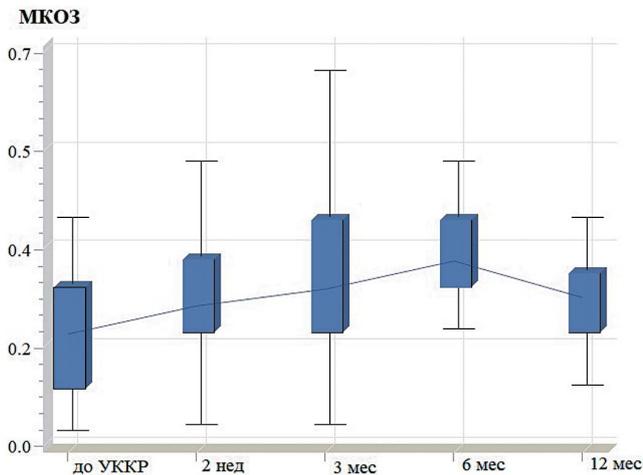


Рис. 3. Максимально скорректированная острота зрения в динамике у пациентов с ЭДР Фукса

Fig. 3. The best corrected visual acuity in the dynamics in patients with Fuchs' ECD

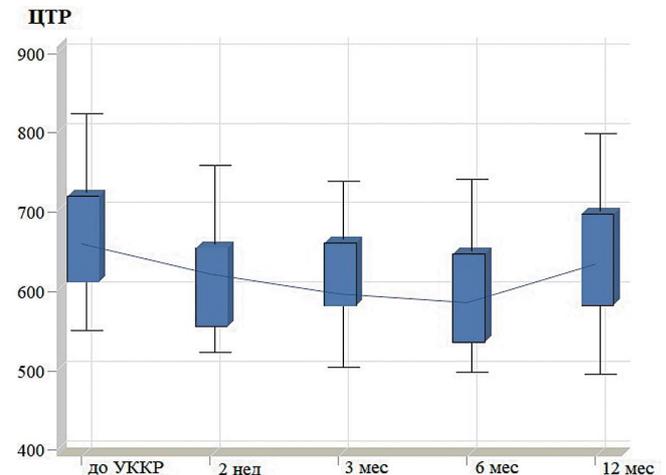


Рис. 4. Показатели центральной толщины роговицы в динамике у пациентов с ЭДР Фукса

Fig. 4. Indicators of the central thickness of the cornea in the dynamics in patients with Fuchs' ECD

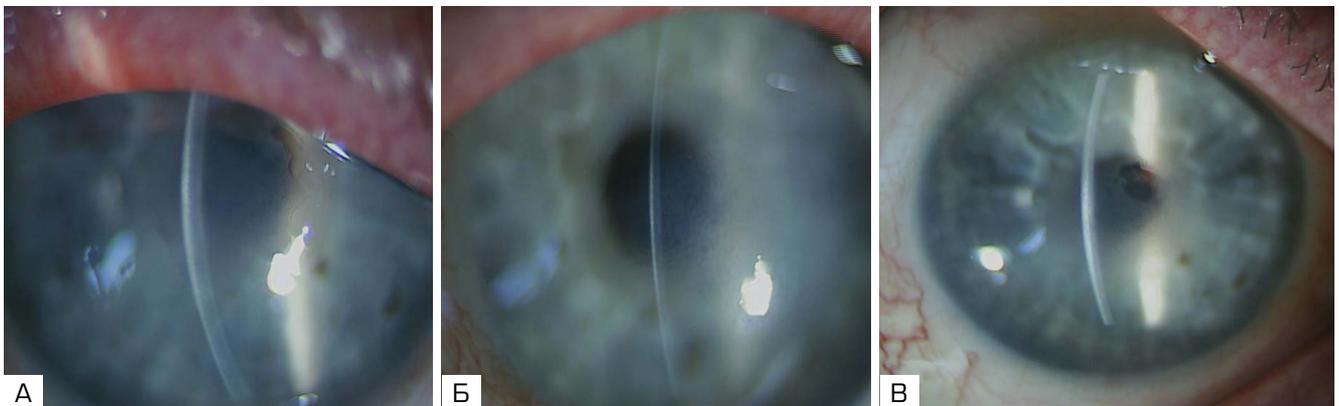


Рис. 5. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭДР Фукса: А — до лечения; Б — через 6 месяцев после выполнения УНКР; В — через год после выполнения УНКР

Fig. 5. Biomicroscopic picture of the cornea of a patient with Fuchs' endothelial corneal dystrophy: А — before treatment; Б — 6 months after the implementation of the ACXL; В — one year after the performance of the ACXL

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целесообразность проведения изолированного ускоренного коллагенового кросслинкинга как частного вида фотодинамической терапии в лечении заболеваний эндотелия роговицы весьма сомнительна. Ни в одном случае у больных с буллезной кератопатией не наблюдалась положительной динамики максимально скорректированной остроты зрения и центральной толщины роговицы. У пациентов с эндотелиальной дистрофией Фукса после проведения ускоренного коллагенового кросслинкинга имело место уменьшение центральной толщины

роговицы и увеличение максимально скорректированной остроты зрения, но этот достигнутый положительный эффект был нестабильным. Перспективным представляется исследование комбинированных хирургических методов лечения этой сложной патологии роговицы с применением кросслинкинга в качестве вспомогательного метода.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Астахов С.Ю. — научное редактирование;
Новиков С.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста;
Папаян С.С. — сбор материала, подготовка иллюстраций;
Рикс И.А. — анализ полученных данных, диагностические исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin Ultraviolet-A Induced Collagen Cross-linking for the Treatment of Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620–627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1
- Seiler T., Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea.* 2006;25(9):1057–1059. DOI: 10.1097/01.icc.0000225720.38748.58
- Kamaev P., Friedman M.D., Sherr E., Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53:2360–2367. DOI: 10.1167/iov.11-9385
- Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:48–51. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01229.x
- Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr. Eye Res.* 2004;29:35–40. DOI: 10.1080/02713680490513182
- Папаян С.С., Новиков С.А. Результаты ретроспективного исследования коллагенового кросслинкинга при кератоконусе на ранних стадиях заболевания.

S.Yu. Astakhov, S.A. Novikov, S.S. Papanyan, I.A. Riks

Contact information: Papanyan Sanasar S. dr.papanyan@yandex.ru

703

Evaluate the Effectiveness of Accelerated Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal Endothelial...

- Современная оптометрия*. 2015;10(90):20–24. [Papayan S.S., Novikov S.A. The results of retrospective studies of crosslinking for keratoconus in the early stages. *Modern optometry = Sovremennaya optometriya*. 2015;10(90):20–24 (In Russ.).]
7. Stewart J.M., Lee O.T., Wong F.F., Schultz D.S., Lamy R. Cross-linking with ultraviolet-A and riboflavin reduces corneal permeability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:9275–9278. DOI: 10.1167/iov.11-8155
 8. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26:385–389. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78
 9. Папанян С.С., Рикс И.А., Новиков С.А. Функциональная реабилитация пациентки с кератоконусом после коллагенового кроссликинга с модифицированными параметрами. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(2):106–111. [Papayan S.S., Riks I.A., Novikov S.A. Functional rehabilitation of the patient with keratoconus after collagen cross-linking with modified parameters. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2016;9(2):106–111 (In Russ.).] DOI:10.17816/OV92106-111
 10. Shetty R., Matalia H., Nuijts R. Safety profile of accelerated corneal cross-linking versus conventional cross-linking: a comparative study on ex vivo-cultured limbal epithelial cells. *British J. Ophthalmol.* 2015;99(2):272–280. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305495
 11. Wernli J., Schumacher S., Spoerl E., Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(2):1176–1180. DOI: 10.1167/iov.12-11409
 12. Berra M., Galperin G., Boscaro G., Zarate J. Treatment of Acanthamoeba keratitis by corneal cross-linking. *Cornea*. 2013;32(2):174–178. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31825cea99
 13. Chan T.C.Y., Agarwal T., Vajpayee R.B., Jhanji V. Cross-linking for microbial keratitis. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016;27(4):348–352. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000271
 14. Ehlers N., Hjortdal J., Nielsen K., Søndergaard A. Riboflavin — UVA treatment in the management of edema and nonhealing ulcers of the cornea. *J. Refract. Surg.* 2009;5(9):803–806. DOI: 10.3928/1081597X-20090813-08
 15. Ehlers N., Hjortdal J. Riboflavin-ultraviolet light induced cross-linking in endothelial decompensation. *Acta Ophthalmologica*. 2008;86(5):549–551. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.01085.x
 16. Бикбов М.М., Бикбова М.М. Терапевтический потенциал кроссликинга в лечении буллезной кератопатии. *Офтальмохирургия*. 2009;2:29–32. [Bikbov M.M., Bikbova M.M. Cross-linking therapeutic potential in the treatment of bullous keratopathy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2009;2:29–32 (In Russ.).]
 17. Трубилин В.Н., Пузикова О.А. Применение роговичного кроссликинга в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Обзор литературы. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013;2:4–9. [Trubilin V.N., Puzikova O.A. The use of corneal cross-linking in the treatment of endothelial-epithelial corneal dystrophy. Literature review. *Cataract and refractive surgery = Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2013;2:4–9 (In Russ.).]
 18. Saim K.M., Basit I., Ishaq M., Shakoor T. Corneal collagen cross linking (CXL) in treatment of pseudophakic bullous keratopathy. *Pakistan J. Med. Sciences*. 2016;32(4):965–968. DOI: 10.12669/pjms.324.10138
 19. Sharma N., Roy S., Maharana P.K., Sehra S.V. Outcomes of corneal collagen cross-linking in pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea*. 2014;33(3):243–246. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000004
 20. Arora R., Manudhane A., Saran R. K., Goyal J. Role of corneal collagen cross-linking in pseudophakic bullous keratopathy: A clinicopathological study. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2413–2418. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.038
 21. Gharraee H., Ansari-Astaneh M.R., Armanfar F. The effects of riboflavin/ultraviolet: a corneal cross-linking on the signs and symptoms of bullous keratopathy. *Middle East African J. Ophthalmology*. 2011;18(1):58–60. DOI: 10.4103/0974-9233.75889
 22. Ghanem R.C., Santhiago M.R., Berti T.B., Thomaz S., Netto M.V. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet — A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36(2):273–276. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.07.041
 23. Hafezi F., Dejica P., Majo F. Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. *Br. J. Ophthalmol.* 2010;94:660–661. DOI: 10.1136/bjo.2009.162479
 24. Kozobolis V., Labiris G., Gkika M., Sideroudi H. UV-A collagen cross-linking treatment of bullous keratopathy combined with corneal ulcer. *Cornea*. 2010;29(2):235–238. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a81802
 25. Barbosa C.M., Barbosa J.B., Hirai F.E., Hofling-Lima A.L. Effect of crosslinking on corneal thickness in patients with corneal edema. *Cornea*. 2010;29:613–617. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c296c2
 26. Gadelha D.N.B., Cavalcanti B.M., Filho V.B., Júnior N.A. Therapeutic effect of corneal cross-linking on symptomatic bullous keratopathy. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2009;72(4):462–466. DOI: 10.1590/s0004-27492009000400007
 27. Wollensak G., Aurich H., Pham D.T. Hydration behaviour of porcine cornea cross-linked with riboflavin and ultraviolet. *Am. J. Cataract Refract. Surg.* 2007;33:516–521. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.11.015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Астахов Сергей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новиков Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Папанян Санасар Сурикович
аспирант
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рикс Инна Александровна
кандидат медицинских наук, ассистент
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
Astakhov Sergey Yu.
MD, Professor, head of department
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
Novikov Sergey A.
MD, Professor
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
Papayan Sanasar S.
postgraduate
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
Riks Inna A.
PhD, assistant
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

Алгоритм выполнения лазерной иридэктомии у пациентов с закрытоугольной глаукомой и сопутствующей соматической патологией

Е.И. Беликова^{1,2}Г.А. Шарова²

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

² Глазная клиника доктора Беликовой
просп. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):705–710

Основным методом лечения закрытоугольной глаукомы является лазерная иридэктомия. Соматическая сопутствующая патология (аутоимунные, аллергические, хронические инфекционные заболевания) оказывает влияние на результаты лазерной иридэктомии. **Цель** работы — проанализировать на практике алгоритм применения способа лазерной иридэктомии с соблюдением мер профилактики, включающих медикаментозное сопровождение до и после операции как у пациентов с сопутствующей соматической патологией, так и без нее. **Пациенты и методы.** Проведен анализ результатов комбинированной лазерной иридэктомии у 61 пациента (94 глаза). Был использован способ определения тактики ведения пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы и синдромом пигментной дисперсии, включающий оценку общего иммунного статуса на основании сведений о соматических заболеваниях и принимаемых лекарственных препаратах. Комбинированную лазерную иридэктомию выполняли двухэтапно в один визит. Первый этап — коагуляция в проекции лакун на периферии радужки, на втором этапе — формирование двух сквозных отверстий. Все пациенты получали медикаментозное сопровождение в соответствии с алгоритмом. Уровень реактивной гипертензии оценивали через 1 час после операции, на первые и седьмые сутки после вмешательства. **Результаты.** При выполнении стандартного медикаментозного сопровождения лазерной иридэктомии уровень реактивной гипертензии был выше в группе пациентов с сопутствующей соматической патологией, чем без нее. Внесение дополнений к стандартному медикаментозному режиму в группе пациентов с нарушением общего иммунного статуса гарантирует достижение целевого внутриглазного давления. **Заключение.** Применение алгоритма выполнения лазерной иридэктомии у пациентов с закрытоугольной глаукомой и сопутствующей соматической патологией позволяет достигнуть целевого внутриглазного давления в ранние сроки после операции и избежать осложнений.

Ключевые слова: алгоритм, лазерная иридэктомия, закрытоугольная глаукома, комбинированная лазерная иридэктомия, реактивная гипертензия

Для цитирования: Беликова Е.И., Шарова Г.А. Алгоритм выполнения лазерной иридэктомии у пациентов с закрытоугольной глаукомой и сопутствующей соматической патологией. *Офтальмология.* 2020;17(4):705–710. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-705-710>

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

Конфликт интересов отсутствует



Algorithm for Performing Laser Iridectomy in Patients with Angle-Closure Glaucoma and Concomitant Somatic Pathology

E.I. Belikova^{1,2}, G.A. Sharova²

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

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):705–710

The main treatment for angle-closure glaucoma is laser iridectomy. Somatic comorbidity (autoimmune, allergic, chronic infectious diseases) affects the results of laser iridectomy. **Purpose:** to evaluate in practice the algorithm for applying the method of laser iridectomy in compliance with preventive measures, including medical support before and after surgery, both in patients with concomitant somatic pathology and without it. **Patients and methods.** The analysis of combined laser iridectomy's results in 61 patients (94 eyes) was carried out. A method was used to determine the tactics of management the patients with latent stage of angle-closure glaucoma and pigment dispersion syndrome (Patent RU N 2726404), including an assessment of the general immune status based on information about somatic diseases and medications taken. Combined laser iridectomy was performed in two stages in one visit. The first stage is coagulation in the projection of the lacunae at the periphery of the iris; at the second stage, two through holes were formed. All patients received medication in accordance with the algorithm. The level of reactive hypertension was assessed in 1 hour after surgery, on the first and seventh days after the intervention. **Results.** In case of standard medical support for laser iridectomy, the level of reactive hypertension is higher in the group of patients with concomitant somatic pathology than without it. Adding additions to the standard drug regimen in a group of patients with impaired general immune status ensures that the target intraocular pressure is achieved. The use of an algorithm for performing laser iridectomy in patients with angle-closure glaucoma and concomitant somatic pathology makes it possible to achieve the target intraocular pressure early after surgery and to avoid complications.

Keywords: algorithm, laser iridectomy, angle-closure glaucoma, combined laser iridectomy, reactive hypertension

For citation: Belikova E.I., Sharova G.A. Algorithm for Performing Laser Iridectomy in Patients with Angle-Closure Glaucoma and Concomitant Somatic Pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):705–710. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-705-710>

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

There is no conflict of interests

Заболеваемость закрытоугольной глаукомой (ЗУГ) в мире увеличивается и составляет 16 млн человек [1]. С внедрением лазерной иридэктомии проблема лечения ЗУГ, казалось бы, решена [2]. Однако увеличение частоты соматической сопутствующей патологии среди обратившихся за помощью пациентов (аутоиммунные, аллергические, хронические инфекционные заболевания и т.д.) оказывает влияние на результаты оперативного вмешательства и приводит к увеличению сроков реабилитации. Практикующие врачи прибегают к проведению профилактической лазерной иридэктомии, не оценив предварительно местный и общий статус пациента, что может приводить к развитию нежелательных послеоперационных осложнений и снижать эффективность процедуры. Операционная микротравма провоцирует «реактивную гипертонию глаза» — термин, впервые введенный А.Я. Самойловым (1926) [3], далее отнесенный А.П. Нестеровым к группе увеальных гипертензий в ответ на болевое раздражение рецепторов радужки [4]. Кроме того, возможно возникновение ирита, иридоциклита, отека роговицы и т.д. [5]. На фоне асептического воспаления из-за локального отека радужки реактивная гипертензия повышает риск образования гониосинехий в области периферической колобомы [6]. Ранее мы пришли к выводу, что уровень реактивной гипертензии после лазерной иридэктомии зависит от дополнительной

сопутствующей соматической патологии и отягощенно-аллергического анамнеза [7]. Патогенетически обоснованным является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), гипотензивных лекарственных средств для медикаментозного сопровождения: инстилляций НПВС в течение одного часа перед всеми лазерными антиглаукомными операциями и в течение 5–7 дней после операции или перорально в течение 3–5 дней после операции, ингибиторов карбоангидразы после операции в инстилляциях 7–10 дней или перорально 3 дня с 3-дневным перерывом в течение 3–9 дней¹. Однако данные рекомендации не учитывают общий иммунный статус пациента, наличие признаков иммунной недостаточности (хронический инфекционный синдром, аллергический синдром, системный аутоиммунный синдром). Влияние иммунного статуса на течение ЗУГ подтверждено исследованием уровня среднемолекулярных пептидов во влаге передней камеры глаза, в котором доказано, что в начальной стадии развивается дефицит Т-звена иммунитета [8]. Кроме того, авторы предпринимали попытки стимулировать Т-звену при ЗУГ с помощью иммуномодуляторов — циклоферона и тимогена [8]. Известно также определение тактики ведения пациентов с латентной стадией ЗУГ

¹ Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.

Е.И. Беликова, Г.А. Шарова

Контактная информация: Шарова Галина Арнадьевна galina.shar@mail.ru

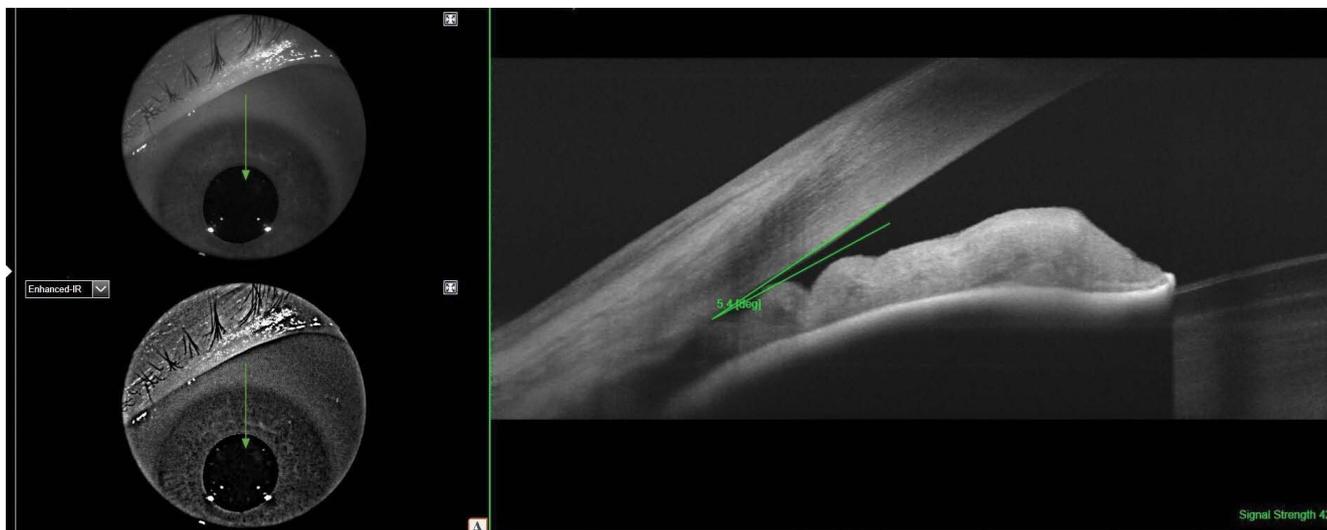


Рис. 1. Угол передней камеры в верхнем секторе, DRI OCT Triton Plus (Topcon)

Fig. 1. Anterior chamber angle in the upper sector, DRI OCT Triton Plus (Topcon)

в случае выполнения лазерной иридэктомии, что обеспечивает профилактику реактивной гипертензии, ирита, иридоциклита и оптимальный период реабилитации за счет применения персонализированного медикаментозного сопровождения в зависимости от наличия сопутствующей патологии [9].

Цель данной работы — проанализировать на практике алгоритм применения способа персонализированной комбинированной лазерной иридэктомии с соблюдением мер профилактики, включающих медикаментозное сопровождение до и после операции как у пациентов с сопутствующей соматической патологией, так и без нее.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализ результатов клинического исследования проведен на основании данных, полученных после выполнения персонализированной комбинированной лазерной иридэктомии (ПКЛИЭ) на латентной стадии ЗУГ у 61 пациента (94 глаза). Мужчин в группе наблюдения было 29 (48 %), женщин — 32 (52 %), средний возраст мужчин составил $62,83 \pm 13,49$ года, средний возраст женщин $63,00 \pm 14,36$ года, средний возраст всех пациентов $62,92 \pm 13,84$ года.

Всем пациентам выполнено офтальмологическое обследование с помощью визометрии, авторефрактометрии, пневмотонометрии, пахиметрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, гониоскопии, компьютерной периметрии, оптической когерентной томографии переднего

отрезка глаза, зрительного нерва и макулярной зоны. Дополнительно использовали способ прогнозирования функционального ангулярного блока передней камеры глаза на латентной стадии закрытоугольной глаукомы путем определения ширины угла передней камеры глаза, измерения в скотопических условиях ширины УПК в верхнем секторе с помощью оптического когерентного томографа по технологии SweptSource — DRI OCT-Triton Plus (Topcon) с линейным вертикальным сканированием Line (V) Anterior seg. 6,0 мм (рис. 1), проведения мидриатической пробы. При ширине УПК менее 12 угловых градусов и положительной мидриатической пробе диагностируют функциональный ангулярный блок [10].

В исследование не были включены пациенты с показателями пахиметрии ниже 520 и выше 570 мкм в целях достижения объективной оценки уровня реактивной гипертензии.

С целью наиболее полного изучения анамнеза была использована унифицированная анкета, включающая сведения о соматических заболеваниях и принимаемых лекарственных препаратах. На основании анамнеза оценивали общий иммунный статус пациента в отношении хронического инфекционного, аллергического, системного аутоиммунного синдрома. Каждый критерий обозначали определенной буквой русского алфавита: хронический инфекционный синдром — X, аллергический синдром — A, системный аутоиммунный синдром — C (табл. 1).

Таблица 1. Соматический статус

Table 1. Somatic status

Критерии / баллы	0 баллов	0,5 балла	2 балла
Хронический инфекционный синдром / Chronic infectious syndrome	отсутствует / absent	ремиссия / remission	обострение/ acute stage
Аллергический синдром / Allergic syndrome	отсутствует / absent	ремиссия / remission	обострение / acute stage
Системный аутоиммунный синдром / Systemic autoimmune syndrome	отсутствует / absent	ремиссия / remission	обострение / acute stage

После суммирования этих обозначений получаем слово ХАС для лучшего запоминания. Каждый критерий оценивали по 3-бальной шкале; низкий уровень критерия соответствовал 0 баллов, средний уровень — 0,5 балла, высокий уровень — 2 баллам. Суммарный результат оценки всех критериев определялся в диапазоне от 0 до 6. Отсутствие в анамнезе хронического инфекционного синдрома (рецидивирующий герпес, гайморит, синусит, отит, бронхит, воспалительные заболевания мочевыводящей системы, гастроэнтеропатия, гепатит и т.д.) — оценивали как 0 баллов, наличие заболевания в стадии ремиссии как 0,5 балла, в стадии обострения — 2 балла. Отсутствие в анамнезе системного аллергического синдрома (атопический дерматит, нейродермит, экзема, астматический бронхит, атопическая бронхиальная астма, поллиноз и т.д.) — оценивали как 0 баллов, в стадии ремиссии — 0,5 балла, в стадии обострения — 2 балла. Отсутствие в анамнезе системного аутоиммунного синдрома (ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка, системный васкулит, неспецифический язвенный колит, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз и т.д.) — оценивали как 0 баллов, наличие в стадии ремиссии как 0,5 балла, в стадии обострения — 2 балла.

По сумме оценочных баллов пациенты были разделены на две группы.

Первая группа — 30 глаз (17 пациентов, средний возраст $63,06 \pm 15,16$ года) без сопутствующей соматической патологии с оценочным уровнем в 0 баллов, в которой риск реактивной гипертензии, ирита, иридоциклита оценен как низкий. Тактика медикаментозного сопровождения до и после персонализированной комбинированной лазерной иридэктомии в первой группе была следующей: за 30 минут до ПКЛИЭ проводили инстилляцию 1 % пилокарпина (2 капли) однократно; сразу после ПКЛИЭ

инстилляцию антибактериального препарата моксифлоксацин гидрохлорид (2 капли) однократно, внутрь перорально диуретик ацетазоламид 250 мг однократно, инстилляцию блокатора карбоангидразы бринзоламид (2 капли) однократно, инстилляцию ингибитора синтеза простагландинов — препарата непафенак — по 1 капле 3 раза в день в течение 7 дней после ПКЛИЭ.

Вторая группа — 44 пациента (64 глаза) с сопутствующей соматической патологией с оценочным уровнем от 0,5 до 1,5 баллов, в которой риск реактивной гипертензии, ирита, иридоциклита оценен как средний, была разделена на две подгруппы. Во IА группе (23 пациента, 33 глаза, средний возраст $62,39 \pm 13,79$ года) были внесены дополнения к медикаментозному режиму, применяемому при оценочном уровне в 0 баллов: инстилляцию препарата непафенак по 1 капле 3 раза в день за два дня до ПКЛИЭ, внутрь перорально нестероидное противовоспалительное средство нимесулид 100 мг 2 раза в день за два дня до операции и в течение 7 дней после, внутрь перорально антигистаминное средство цетиризин дигидрохлорид 10 мг 1 раз в день за два дня до ПКЛИЭ и в течение 7 дней после вмешательства. Во IВ группе (21 пациент, 31 глаз, средний возраст $63,38 \pm 13,47$ года) дополнения к медикаментозному режиму не вносили, несмотря на наличие сопутствующей соматической патологии. Пациентам IВ группы (контрольная) выполняли такое же медикаментозное сопровождение, как и у пациентов I группы.

Пациентов с оценочным уровнем в 2 и более баллов направляли к специалисту по лечению основного заболевания для достижения ремиссии и в исследование не включали.

Техника проведения персонализированной комбинированной лазерной иридэктомии:

ПКЛИЭ выполняли двухэтапно в один визит. Первый этап — коагуляция радужки с мощностью 400–600 мВт, экспозиция 0,1–0,15 сек, диаметр 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 (рис. 2).

Был использован офтальмологический лазер Visulas 532s (Carl Zeiss, Германия). На втором этапе в подготовленных участках за счет излучения YAG-лазера Optimis II (Quantel Medical, Франция) формировали два сквозных отверстия. Перфорацию радужки достигали с помощью 2–5 импульсов с энергией в импульсе 3–5 мДж, длительностью 4 нс, диаметр светового пятна в фокальной плоскости системы наведения щелевой лампы составлял 10 мкм. Пневмотонометрию выполняли



Рис. 2. Пример персонализированной комбинированной лазерной иридэктомии, щелевая лампа SL-D2, Topcon

Fig. 2. An example of personalized combined laser iridectomy, slit lamp SL-D2, Topcon

Таблица 2. Средние показатели пневмотонометрии ($M \pm \sigma$)**Table 2.** Mean values IOP ($M \pm \sigma$)

ВГД / IOP, мм Нг	p^1 до операции / before surgery	p^2-p^1	p^2 после операции / after 1 hour	p^2-p^3	p^3 на 1 день / 1 day	p^4 на 7 день / 7 day
I, $n = 30$	17,97 \pm 2,20	4,00 \pm 0,74	22,03 \pm 2,30	3,30 \pm 0,75	18,73 \pm 2,31	17,83 \pm 2,10
IIA, $n = 33$	17,84 \pm 2,76	4,30 \pm 1,05	22,21 \pm 2,85	3,24 \pm 0,90	19,00 \pm 2,89	18,00 \pm 2,90
IIB, $n = 31$	17,94 \pm 1,99	6,39 \pm 1,26	24,29 \pm 2,47	2,26 \pm 0,93	22,16 \pm 2,19	18,68 \pm 2,20
Mean, $n = 94$	17,91 \pm 2,33	4,89 \pm 1,48	22,84 \pm 2,73	5,0 \pm 2,94	19,96 \pm 2,92	18,17 \pm 2,44

перед операцией, далее через 1 час, затем на первые и седьмые сутки с помощью пневмотонометра СТ-80 (Торсон).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи IBM SPSS Statistics версии 26. Исследования предусматривали определение средних, максимальных и минимальных показателей, стандартное отклонение, значение t -критерия Стьюдента. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный уровень внутриглазного давления (ВГД) во всех группах был равнозначен: в I — 17,97 \pm 2,20 мм рт. ст., во IIA — 17,84 \pm 2,76 мм рт. ст., в IIB — 17,94 \pm 1,99 мм рт. ст. (табл. 2). Показатели пневмотонометрии до ПКЛИЭ варьировали в диапазоне от 12 до 21 мм рт. ст., в среднем составляя 17,91 \pm 2,33 мм рт. ст.

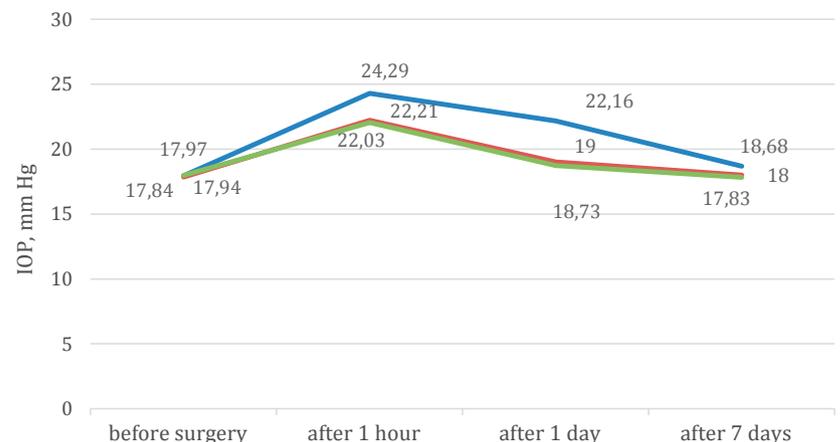
Через 1 час после лазерного вмешательства уровень реактивной гипертензии соответствовал показателям от 17 до 31 мм рт. ст. (22,84 \pm 2,73 мм рт. ст.). На первые сутки после ПКЛИЭ внутриглазное давление зафиксировано в диапазоне от 13 до 28 мм рт. ст. (19,96 \pm 2,92 мм рт. ст.). На седьмые сутки уровень ВГД почти достиг исходного, показатели варьировали от 11 до 25 мм рт. ст. (18,17 \pm 2,44 мм рт. ст.). Средний уровень реактивной гипертензии через 1 час после ПКЛИЭ повысился на 4,89 \pm 1,48 мм рт. ст. Далее на 1-е сутки отмечалось снижение в среднем на 5,0 \pm 2,94 мм рт. ст. У всех пациентов имел место подъем ВГД сразу после вмешательства с последующим постепенным снижением на 1-е и 7-е сутки. Однако уровень реактивной гипертензии в группах отличался (рис. 3).

В I группе ВГД через час после ПКЛИЭ в среднем увеличилось на 4,00 \pm 0,74 мм рт. ст., показатели варьировали в диапазоне 17–26 мм рт. ст., во IIA группе — на 4,30 \pm 1,05 мм рт. ст., диапазон изменений 17–27 мм рт. ст., во IIB — на 6,39 \pm 1,26 мм рт. ст., диапазон изменений 20–31 мм рт. ст. На первые сутки после операции ВГД снизилось в I группе на 3,30 \pm 0,75 мм рт. ст., во IIA — на 3,24 \pm 0,90 мм рт. ст., во IIB — на 2,26 \pm 0,93 мм рт. ст. К концу первой недели уровень ВГД в I группе составил 17,83 \pm

2,10 мм рт. ст. (на 0,14 ниже исходного), во IIA — 18,00 мм рт. ст. (на 0,16 выше исходного), во IIB — 18,68 мм рт. ст. (на 0,74 выше исходного).

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень реактивной гипертензии после операции не превысил отметку в 31 мм рт. ст., а через неделю максимальный показатель в 25 мм рт. ст. зафиксирован лишь у единственного пациента из IIB группы. Методика персонализированной комбинированной лазерной иридектомии с предварительной коагуляцией радужной оболочки позволяет избежать геморрагических осложнений и подготовить участок уплощения для перфорации радужки. Исключение попадания элементов крови в трабекулярную сеть и оптимальные энергетические нагрузки минимизируют уровень реактивной гипертензии в послеоперационном периоде. Благодаря применению антибактериальных, нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов карбоангидразы, после ПКЛИЭ реабилитационный период у всех групп пациентов не превысил 7 дней. Однако у пациентов IIB группы отмечался более высокий уровень реактивной гипертензии через час после операции и менее выраженный спад к первым суткам после вмешательства. К седьмым суткам итоговый результат немного превышал исходный ($p = 0,002$), в отличие от пациентов I ($p = 0,299$) и IIA ($p = 0,377$) группы. При наличии иммунной

**Рис. 3.** Уровень реактивной гипертензии в динамике

Примечание: группа I — зеленая линия; группа IIA — красная линия; группа IIB — синяя линия.

Fig. 3. The level of reactive hypertension in the dynamics

Note: group I — green line; group IIA — red line; group IIB — blue line.

Таблица 3. Значение p **Table 3.** p -value

Группы / groups	P^2-P^1	P^2-P^3
I–IIA	$p = 0,19$	$p = 0,76$
I–IIB	$p < 0,01$	$p < 0,01$
IIA–IIB	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Примечание: P^1 — пневмотонометрия (мм рт. ст.) до операции; P^2 — пневмотонометрия (мм рт. ст.) через 1 час; P^3 — пневмотонометрия (мм рт. ст.) на 1-е сутки.
Note: IOP before surgery (mm. Hg); IOP after 1 hour (mm. Hg); IOP 1 day (mm. Hg).

недостаточности (инфекционный, аллергический, аутоиммунный синдром) операционная микроотравма приводит к образованию эндогенных факторов — продуктов распада клеток, и далее запускается воспалительный процесс, поэтому уровень реактивной гипертензии во IIA и IIB группах выше в сравнении с первой (рис. 3). По причине нарушения проницаемости гематофтальмического барьера на уровне кровь-влага (эндотелий сосудов радужки и эпителиальные клетки цилиарных отростков) во время лазерной иридэктомии в глаз активно начинают поступать антигены и иммунные комплексы, вызывающие иммунологические реакции различного типа [11]. Своевременная оценка соматического статуса и медикаментозное сопровождение до и после операции необходимы для прогнозирования результата ПКЛИЭ. Выявлена разница в показателях уровня реактивной гипертензии между пациентами с сопутствующей

соматической патологией в группах IIA и IIB через час ($p < 0,01$) и через сутки после ПКЛИЭ ($p < 0,01$) (табл. 3).

Внесение дополнений к медикаментозному режиму, применяемому при оценочном уровне в 0 баллов, в виде местного использования ингибитора синтеза простагландинов за два дня до ПКЛИЭ, а внутрь — нестероидного противовоспалительного средства и антигистаминного средства за 2 дня до и в течение 7 дней после КЛИЭ гарантировало достижение целевого внутриглазного давления (рис. 3). Достоверной разницы при сравнении I и IIA групп через час ($p = 0,19$) и через сутки ($p = 0,76$) после операции не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Оценка общего иммунного статуса, включающая сведения о соматических заболеваниях и принимаемых лекарственных препаратах, имеет, по нашему мнению, определяющее значение в отношении эффективности лечения закрытоугольной глаукомы.

2. Применение алгоритма выполнения лазерной иридэктомии у пациентов с закрытоугольной глаукомой и сопутствующей соматической патологией позволяет достигнуть целевого внутриглазного давления в ранние сроки после операции и избежать осложнений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Беликова Е.И. — научное редактирование;
Шарова Г.А. — выполнение лазерной иридэктомии, написание текста, подготовка иллюстраций, техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of persons with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90(3):226–262. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
- Quigley H.A. Long-term follow-up of laser iridotomy. *Ophthalmology.* 1981;88(3):218–224.
- Самойлов А.Я. Реактивная гипертензия глаза. М.; 1926:84. [Samoylov A.Ya. Reactive hypertension of the eye. Moscow; 1926:84 (In Russ.).]
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995:256. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow, Meditsina Publ., 1995:256 (In Russ.).]
- Teoh LOC, Ishikawa H., Liebmann J.M., Ritch R. Late closure of argon laser iridotomies following regrowth of iris pigment epithelium. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:989–990. DOI: 10.1159/000455038
- Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Салихов Т.П., Канн В.В., Файзиева У.С. Одномоментная ступенчатая комбинированная лазерная иридэктомия в лечении закрытоугольной глаукомы у лиц узбекской национальности. *Офтальмохирургия.* 2004;2:4–9. [Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Salikhov T.P., Kann V.V., Fayzieva U.S. Single-moment, graded, combined laser iridectomy in the treatment of closed-angle glaucoma in the people of uzbek nationality. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthalmokhirurgiya.* 2004;2:4–9 (In Russ.).]
- 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
- Набиев А.М., Егоров Е.А. О целесообразности иммунотерапии больных закрытоугольной глаукомой. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2005;6(4):156–158. [Nabiev A.M., Egorov E.A. On expediency of immunotherapy of patients with angle-closure glaucoma. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2005;6(4):156–158 (In Russ.).]
- 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.).]
- 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.).]
- Сенченко Н.Я., Шуко А.Г., Малышев В.В. Увеиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:160. [Senchenko N.Ya., Shuko A.G., Malyshev V.V. Uveitis. Moscow: GEOTAR-Media, 2014:160 (In Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства

Глазная клиника доктора Беликовой

Беликова Елена Ивановна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, главный врач клиники

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

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

Глазная клиника доктора Беликовой

Шарова Галина Аркадьевна

врач-офтальмолог

просп. 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

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

Отдаленные результаты ReLEx® SMILE при различной степени корригируемой миопии

О.А. Клокова¹Р.О. Дамашаускас¹С.В. Костенев²Е.Н. Калайдин³

¹ Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

² ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»
ул. Ставропольская, 149, Краснодар, 350040, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):711–718

Цель. Проспективное исследование отдаленных рефракционных и визуальных результатов ReLEx® SMILE при различной степени корригируемой миопии. **Пациенты и методы.** В три исследуемые группы вошел 71 пациент, средний возраст 26,48 ± 5,5 года I группу составили 20 пациентов (39 глаз), средний сферический эквивалент (СЭ) $-2,62 \pm 0,87$ D, II группу — 26 пациентов (51 глаз), средний СЭ $-4,68 \pm 0,74$ D, III группу — 25 пациента (47 глаз), средний СЭ $-6,88 \pm 0,72$ D. С помощью лазерной системы VisuMax™ (Carl Zeiss Meditec AG) всем пациентам была выполнена фемтолазерная коррекция миопии методом ReLEx® SMILE. **Результаты.** Некорригированная острота зрения 0,9–1,0 была определена в I группе на 34 глазах (87,2 %), во II — на 43 (84,3 %), в III — на 37 (78,7 %). Коэффициент эффективности был равен 1,0 в I-II группе и 0,89 — в III группе. Снижение корригированной остроты зрения (КОЗ) при коррекции слабой и средней степени миопии отмечено не было, таким образом, коэффициент безопасности составил 1,0; в III группе зафиксировано снижение на 0,1 в двух случаях (4 %), на 0,2 — в одном случае (2 %), коэффициент безопасности 0,98. Через два года после ReLEx® SMILE рефракция $\pm 0,5$ D от запланированной в исследуемых группах была достигнута соответственно в 94,9, 88,2, 76,6 % случаев, $\pm 1,0$ D в I и II группе в 100 % случаев, в 97 % — в III группе. Коэффициент предсказуемости составил в I группе 0,95, во II — 0,9, в III — 0,77. Рефракционный регресс по сравнению с результатами через 1 месяц после операции составил в I группе 0,08 D, во II — 0,1 D, в III — 0,16 D. Анализ отдаленных результатов ReLEx® SMILE позволяет сделать заключение: метод безопасен и эффективен, обеспечивает высокую предсказуемость рефракционных результатов при коррекции различной степени миопии. Дальнейшее изучение отдаленных результатов операции, создание и использование номограмм, учитывающих индивидуальные особенности роговицы, позволит улучшить предсказуемость и стабильность рефракционных результатов при коррекции миопии высокой степени.

Ключевые слова: ReLEx® SMILE, миопия, отдаленные результаты, регресс рефракционного эффекта

Для цитирования: Клокова О.А., Дамашаускас Р.О., Костенев С.В., Калайдин Е.Н. Отдаленные результаты ReLEx® SMILE при различной степени корригируемой миопии. *Офтальмология*. 2020;17(4):711–718. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-711-718>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Long-Term Results of ReLEX® SMILE Depending on the Degree of the Corrected Myopia

O.A. Klokova¹, R.O. Damashauskas¹, S.V. Kostenev², E.N. Kalaidin³

¹ Krasnodar Branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

² Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

³ Kuban State University
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):711–718

The purpose: prospective study of the long-term refractive and visual results of ReLEX® SMILE, depending on the degree of corrected myopia.

Material and methods. The three study groups included 71 patients; the mean age was 26.48 ± 5.5 years. Group I consisted of 20 patients (39 eyes) mean SE -2.62 ± 0.87 D, group II — 26 patients (51 eyes), mean SE 4.68 ± 0.74 D, Group III — 25 patients (47 eyes), mean SE 6.88 ± 0.72 D. All patients underwent femtolasers correction of myopia using the ReLEX® SMILE method with the VisuMax™ laser system (Carl Zeiss Meditec AG).

Results. Uncorrected visual acuity of 09 — 1.0 was noted in 34 eyes (87.2 %) in group I, in II — in 43 eyes (84.3 %), in 37 eyes (78.7 %) in group III. The efficiency coefficient was 1.0 in groups I — II and 0.89 in group III. There was no decrease in corrected visual acuity (CVA) during the correction of mild and moderate myopia, in group III it was recorded by 0.1 in two cases (4 %), by 0.2 in one case (2 %), the safety factor in I — II groups 1.0, in III 0.89. Two years after ReLEX® SMILE, refraction of ± 0.5 D from planned in the study groups was achieved, respectively, in 94.9, 88.2, 76.6 % of cases, ± 1.0 D in 100 % of cases in I, II groups, in 97 % of cases in III group. The predictability coefficient was 0.95 in group I, 0.88 in group II, and 0.77 in group III. Refractive regression compared with the results 1 month postoperatively was 0.08 D in group I, 0.1 D in group II, and 0.16 D in group III.

Analysis of the long-term results of ReLEX® SMILE allows us to conclude: the method is safe and effective, provides high predictability of refractive results in correcting various degrees of myopia. Further study of the long-term results of the operation, the creation and use of nomograms, taking into account the individual characteristics of the cornea, will improve the predictability and stability of refractive results in the correction of high myopia.

Keywords: ReLEX® SMILE, myopia, long-term results, regression of the refractive effect

For citation: Klokova O.A., Damashauskas R.O., Kostenev S.V., Kalaidin E.N. The Long-Term Results of ReLEX® SMILE Depending on the Degree of the Corrected Myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):711–718. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-711-718>

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

There is no conflict of interests

Последнее десятилетие, после опубликованных в 2011 году группой немецких офтальмологов во главе с М. Blum и W. Sekundo первых результатов рефракционной технологии фемтолазерной экстракции роговичной лентикюлы через малый разрез (Small Incision Lenticule Extraction, ReLEX® SMILE), исследователи уделяют пристальное внимание этому методу [1]. Повышенный интерес ученых к результатам и состоянию роговицы в послеоперационном периоде этого относительно нового метода лазерной коррекции определяется тем, что в нем реализован новый подход, отличный от ранее известных операций кераторефракционной хирургии (КРХ) [2]. В отличие от широко распространенной с начала XXI века технологии FemtoLASIK (лазерный кератомилез *in situ* с фемтосопровождением) при проведении ReLEX® SMILE используется только фемтосекундный лазер [3]. С помощью лазерной системы VisuMax™ (Carl Zeiss Meditec AG, Йена, Германия) вырезается из передних слоев роговицы лентикюла, которую затем с помощью пинцета удаляют через микроразрез роговицы. За этот период опубликованы многочисленные работы, посвященные безопасности и эффективности

этой рефракционной технологии. Тем не менее следует отметить, что во многих научных работах представлены результаты ReLEX® SMILE, полученные в раннем послеоперационном периоде — в первые 3–6 месяцев [4–6]. Публикации, посвященные анализу отдаленных результатов, представляют их без разделения на степени первичной корригируемой миопии или показывают результаты коррекции той или иной степени близорукости [7–10]. В связи с этим, на наш взгляд, сохраняется актуальность изучения отдаленных результатов рефракционной фемтолазерной микроинвазивной экстракции роговичной лентикюлы через микроразрез при коррекции миопии различной степени.

Цель — проспективное исследование рефракционных и визуальных результатов ReLEX® SMILE через два года после операции в зависимости от степени корригируемой миопии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В группы исследования вошел 71 пациент с миопией и миопическим астигматизмом в возрасте от 18 лет до 41 года (средний возраст $26,48 \pm 5,5$), со стабильной

рефракцией в течение последних двух лет и скорректированной остротой зрения не менее 0,5. Наличие у пациентов синдрома «сухого глаза» (ССГ) в предоперационном периоде без его влияния на кератотопограмму роговицы и толщину эпителиального слоя не являлось критерием исключения пациентов из исследования. Таким пациентам в качестве предоперационной подготовки назначали бесконсервантные препараты «искусственной слезы» на 1–2 недели. Критерием распределения пациентов в исследуемые группы была степень корректируемой миопии: I группу составили 20 пациентов со слабой степенью миопии (до 3 D), II группу — 26 пациентов со средней степенью (3,25–6,00 D), III группу — 25 пациентов с высокой степенью миопии (более 6 D) (табл. 1). Период наблюдения составил не менее двух лет.

Всему контингенту пациентов проводили как стандартный комплекс диагностического обследования: авторефрактометрия (определение манифестной и на фоне циклоплегии рефракции) (RKT-7700 Tonoref II, NIDEK), визометрия (RT-5100, NIDEK), пневмотонометрия (Reichert 7, Reichert, США), бесконтактная биометрия (IOL Master 700, Carl Zeiss), периметрия (Twinfield, Oculus Optikgerate), так и специализированные методы обследования: кератотопография (КТГ) (Wavelight® Topolyzer™ VARIO™, Alcon/WaveLight) и Шаймпфлюг-кератотопография (Oculyzer, ALCON/WaveLight, Германия). Помимо вышеперечисленных методов обследования рефракционных пациентов в диагностический план были включены специфические тесты на наличие ССГ (тест Ширмера, проба Норна, окрашивание конъюнктивы и роговицы витальными красителями: 1 % лиссаминовым зеленым и 0,5 % флуоресцеином). Выполняли также сканирование переднего сегмента глаза с помощью оптической когерентной томографии роговицы (ОКТ) до операции и через 1, 6, 12, 24 месяца после операции на Avanti RTVue XR (Optovue, Inc, Фримонт, штат Калифорния, США). Программное обеспечение томографа позволяет получать карту роговичного эпителия в зоне диаметром 9 мм в 24 исследуемых

сегментах. Исследование толщины эпителия роговицы проводили не раньше, чем через 3–4 недели после окончания использования пациентами мягких контактных линз.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Каждый пациент, включенный в исследование, предоставил письменное информированное согласие на процедуру и сбор данных. Исследование было одобрено этическим комитетом при научном медицинском совете Краснодарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

Всем пациентам с 2016 по 2018 год была выполнена лазерная коррекция миопии по технологии ReLEx® SMILE [1] одними и теми же хирургами. С помощью фемтосекундной лазерной системы VisuMax™ 500 кГц (Carl Zeiss Meditec AG, Йена, Германия) под местной капельной анестезией выполняли фемтодиссекцию роговичного диска («лентикулы») диаметром от 6 до 7 мм ($6,36 \pm 0,28$ мкм) и отделяли поверхностный слой роговицы («кэп») толщиной 110–120 мкм через малый роговичный разрез 2–4 мм на 90° (рис. 1). В каждом случае компьютерный расчет операции проводили с учетом следующих условий: диаметр удаляемой лентикулы был больше диаметра зрачка пациента в условиях сниженной освещенности, толщина остаточной стромы роговицы — не менее 290 мкм. Выделение внутрискромальной лентикулы выполняли с помощью шпателя с последующим ее удалением пинцетом через малый разрез, роговичный карман промывали раствором BSS и адаптировали поверхностный слой роговицы к строме с помощью микротупфера.

Для обработки полученных данных использовали программное обеспечение MS Excel 2016 (Microsoft Inc., США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Поскольку распределение значений не отличалось от нормального, данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее значение, σ — стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых выборок применяли

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование ($M \pm \sigma$, диапазон значений, n — количество пациентов/глаз)

Table 1. Characteristics of patient groups included in the study ($M \pm \sigma$, range of values, n — number of patients / eyes)

Показатель / Index	I группа / I group $n = 20/39$	II группа / II group $n = 26/51$	III группа / III group $n = 25/47$
Возраст (лет) / Age (year)	$25,2 \pm 4,79$ (18–33)	$24,8 \pm 4,87$ (18–33)	$20,41 \pm 6,03$ (20–41)
Пол м/ж / Male m/f	8/12	8/18	10/15
Данные пахиметрии в центре роговицы (мкм) / Pachymetry datain the center of the cornea (μm)	$525,4 \pm 22,72$ (491–567)	$549,6 \pm 26,04$ (496–592)	$565,52 \pm 16,24$ (545–596)
Сферический компонент (D) / Spherical component (D)	$2,28 \pm 0,52$ (1,0–3,0)	$4,29 \pm 0,7$ (3,0–6,0)	$6,5 \pm 0,71$ (6,25–8,0)
Цилиндрический компонент (D) / Cylindrical component (D)	$0,72 \pm 0,41$ (1,62–3,87)	$0,81 \pm 0,47$ (0,25–2,25)	$0,83 \pm 0,5$ (0,25–2,25)
Сферический эквивалент(D) / Spherical equivalent (D)	$2,64 \pm 0,53$ (1,62–3,87)	$4,68 \pm 0,74$ (3,25–6,12)	$6,88 \pm 0,72$ (6,25–8,5)
Радиус кривизны роговицы (мм) / Radius of corneal curvature (mm)	$7,57 \pm 0,23$ (7,25–7,87)	$7,74 \pm 0,20$ (7,31–8,16)	$7,72 \pm 0,26$ (7,33–8,33)
Острота зрения с коррекцией (КОЗ) / Best Corrected visual acuity (BCVA)	$0,98 \pm 0,04$ (0,8–1,0)	$0,96 \pm 0,09$ (0,6–1,0)	$0,93 \pm 0,12$ (0,5–1,0)
Диаметр лентикулы (мм) / Lenticule diameter (mm)	$6,57 \pm 0,26$ (6,00–6,80)	$6,34 \pm 0,21$ (6,00–6,60)	$6,24 \pm 0,27$ (6,00–6,90)
Толщина лентикулы (мкм) / Lenticule thickness (μm)	$71,50 \pm 13,49$ (47,00–91,00)	$92,70 \pm 11,73$ (74,00–117,00)	$115,44 \pm 11,58$ (89,00–142,00)

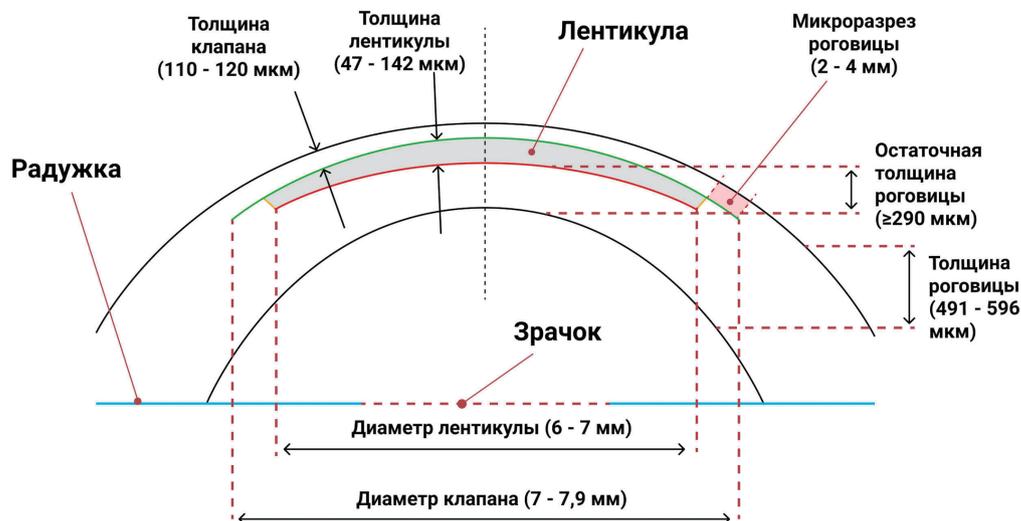


Рис. 1. ReLEx® SMILE

Fig. 1. ReLEx® SMILE

непарный *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (*p*-value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе выполнения операций были отмечены два надрыва (1,4 %) в области микроразреза роговицы, что в последующем не оказало какого-либо влияния на результаты. Первые 1–3 дня после операции на 3,5 % глазах мы отмечали элементы эпителиопатии роговицы как проявление ССГ. С целью купирования жалоб пациентов и улучшения состояния роговицы было рекомендовано применение 4–5 раз в день в течение месяца инстилляций бесконсервантных лубрикантов на основе гиалуроновой кислоты. Воспалительной реакции, децентрации центральной оптической зоны не было отмечено ни в одном случае.

Данные восстановления НКОЗ в разные сроки после операции у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2. Во всех группах средние показатели остроты зрения без коррекции через 1 месяц были статистически

значимо ($p \leq 0,05$) выше, чем на следующий день после операции, и тенденция улучшения зрения в течение срока наблюдения также сохранялась ($p \geq 0,05$).

При коррекции миопии слабой и средней степени НКОЗ через 2 года после SMILE практически соответствовала дооперационному значению КОЗ ($p \geq 0,05$), коэффициент эффективности в этих группах равен 1,0. Среднее значение НКОЗ в конце срока наблюдения у пациентов III группы был статистически достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем средний показатель КОЗ до операции, коэффициент эффективности в этой группе составил 0,89. В конце срока наблюдения (через 2 года после операции) НКОЗ величиной 0,9–1,0 была отмечена в 87,2 % (34 глаза) в I группе, в 84,3 % (43 глаза) во II группе и в 78,7 % (37 глаз) в III группе (рис. 2).

Анализ результатов скорректированной остроты зрения в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп показал, что в подавляющем большинстве случаев (более 90 %) она не изменилась или улучшилась на 0,1–0,2 (рис. 3). В I и II группах коэффициент безопасности был равен 1,0. В группе пациентов

Таблица 2. Корректированная острота зрения (КОЗ) до операции и некорректированная острота зрения (НКОЗ) через 1 день, 1 месяц и два года после ReLEx SMILE ($M \pm \sigma$, диапазон значений, *n* — количество глаз)

Table 2. Corrected visual acuity (BCVA) before surgery and uncorrected visual acuity (UCVA) 1 day, 1 month and two years after ReLEx SMILE ($M \pm \sigma$, range of values, *n* — number of eyes)

Исследуемая группа / Study group	КОЗ до операции / BCVA before surgery	НКОЗ после операции через 1 день / UCVA 1 day postoperatively	НКОЗ после операции через 1 месяц / UCVA 1 month postoperatively	НКОЗ после операции через 2 года / UCVA 2 years postoperatively	Сравнение КОЗ до операции и НКОЗ через 2 года / Comparison of BCVA preoperatively and UCVA 2 years postoperatively
I, <i>n</i> = 39	0,98 ± 0,04 (0,80–1,00)	0,85 ± 0,13 (0,50–1,00)	0,94 ± 0,09 (0,70–1,00) * <i>p</i> = 0,0007	0,97 ± 0,08 (0,70–1,00) ** <i>p</i> = 0,12	<i>p</i> = 0,4
II, <i>n</i> = 51	0,96 ± 0,09 (0,60–1,00)	0,82 ± 0,14 (0,50–1,00)	0,92 ± 0,10 (0,70–1,00) * <i>p</i> = 0,0006	0,95 ± 0,09 (0,70–1,00) ** <i>p</i> = 0,25	<i>p</i> = 0,36
III, <i>n</i> = 47	0,93 ± 0,12 (0,40–1,00)	0,79 ± 0,16 (0,40–1,00)	0,86 ± 0,1 (0,50–1,00) * <i>p</i> = 0,02	0,88 ± 0,17 (0,50–1,00) ** <i>p</i> = 0,8	<i>p</i> = 0,02

Примечание: * — значимость различий НКОЗ у пациентов исследуемых групп через 1 день и через 1 месяц после операции в пределах одной группы; ** — значимость различий НКОЗ у пациентов исследуемых групп через 1 месяц и через 2 года после операции в пределах одной группы.

Note: * — significance of differences in UCVA in patients of the study groups 1 day and 1 month postoperatively is within the same group; ** — significance of differences in UCVA in patients of the study groups 1 month and 2 years after surgery is within the same group.

с высокой степенью корригируемой миопии снижение КОЗ на 0,2 было отмечено на одном глазу (2,12 %) в связи с индуцированным неправильным астигматизмом более 1,0 D; на 0,1 (4,25 %) — на двух глазах на фоне остаточной степени астигматизма более 1,0 D, что снизило коэффициент безопасности до 0,98.

В конце срока наблюдения после фемтолазерной коррекции рефракция в пределах $\pm 0,25$ D, $\pm 0,5$ D и $\pm 1,0$ D от запланированной была отмечена у пациентов I исследуемой группы, соответственно, в 66,7, 94,9, 100 % случаев. При коррекции средней и высокой степени миопии эти показатели были несколько ниже. Так, во II группе они составили 58,8, 88,2, 100 % случаев, а в III группе, соответственно, только 42,5, 76,6 и 97% случаев (рис. 3, 4).

В I группе был достигнут коэффициент предсказуемости 0,95, во II и III, соответственно, 0,88 и 0,77. Динамика показателей среднего сферического эквивалента (СЭ) у пациентов I–III групп в течение периода наблюдения показана на рисунке 5. Представленные данные свидетельствуют о тенденции изменения рефракции у пациентов всех групп в направлении слабовыраженной миопизации, но при этом отличие значений среднего СЭ через 2 года после SMILE в группах через 1 месяц после коррекции было статистически незначимо ($p \geq 0,05$).

Регресс рефракционного эффекта к концу срока наблюдения в исследуемых группах составил соответственно 0,08 D, 0,1 D, 0,16 D. Во всех случаях увеличения размеров глазного яблока по сравнению с дооперационными значениями не было. В III группе на 14 глазах было отмечено статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение толщины эпителия в центральной зоне роговицы в проекции удаленной линтикулы с $53,14 \pm 1,29$ до $63,9 \pm 4,59$ мкм.

Для иллюстрации приводим один клинический пример. Пациенту М., 27 лет, была проведена лазерная коррекция методом ReLEx SMILE миопии высокой степени. Дооперационные данные рефракции левого глаза: OS — sph $-6,75$ D. Острота зрения с коррекцией 0,95. Послеоперационные рефракционные данные через 1 день OS — sph $+0,0$ D cyl $-0,25$ D ax 70° , через 1 месяц и через 2 года следующие: OS — sph $-0,5$ D cyl $-0,25$ D ax 79° и sph $-1,25$ D. Таким образом, регресс составил 1,25 D, некорригированная острота зрения снизилась с 0,85 на следующий день после коррекции до 0,4. При этом увеличение толщины эпителиального слоя роговицы в центральной зоне диаметром 2 мм составило 16 мкм (рис. 6).

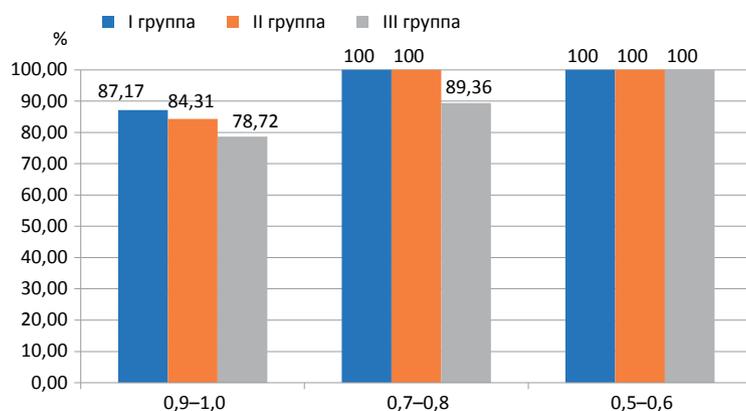


Рис. 2. Некорригированная острота зрения у пациентов исследуемых групп через 2 года после ReLEx[®] SMILE

Fig. 2. Uncorrected visual acuity in patients of the study groups 2 years after ReLEx[®] SMILE

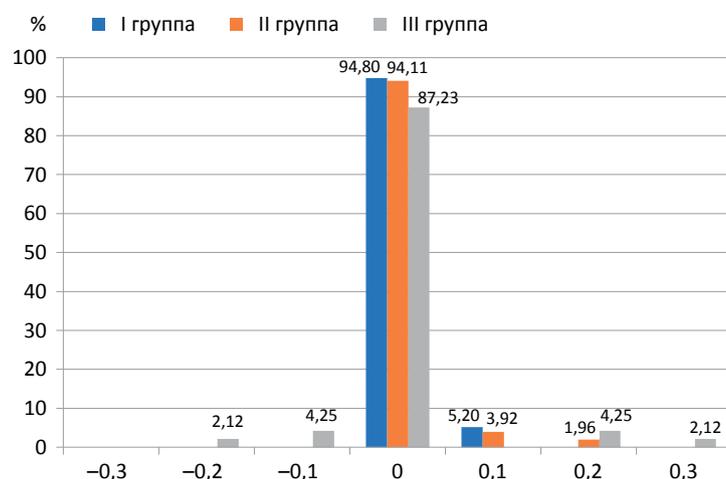


Рис. 3. Изменение корригированной остроты зрения у пациентов исследуемых групп через 2 года после ReLEx[®] SMILE по сравнению с дооперационными значениями

Fig. 3. Changes in corrected visual acuity in patients of the study groups 2 years after ReLEx[®] SMILE in comparison with preoperative values

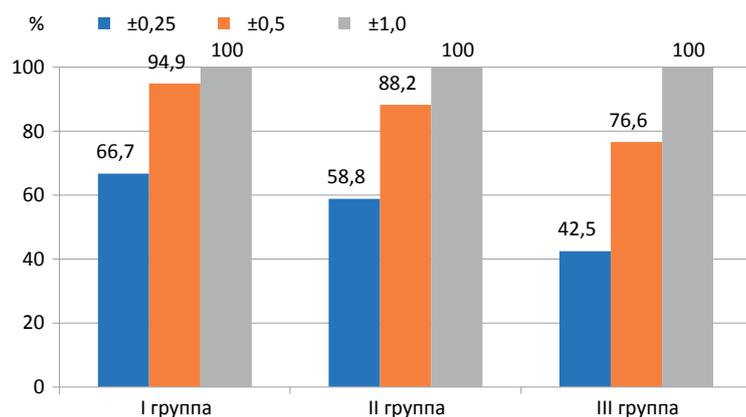


Рис. 4. Рефракционные результаты у пациентов исследуемых групп через 2 года после ReLEx[®] SMILE

Fig. 4. Refractive results in patients of the study groups 2 years after ReLEx[®] SMILE

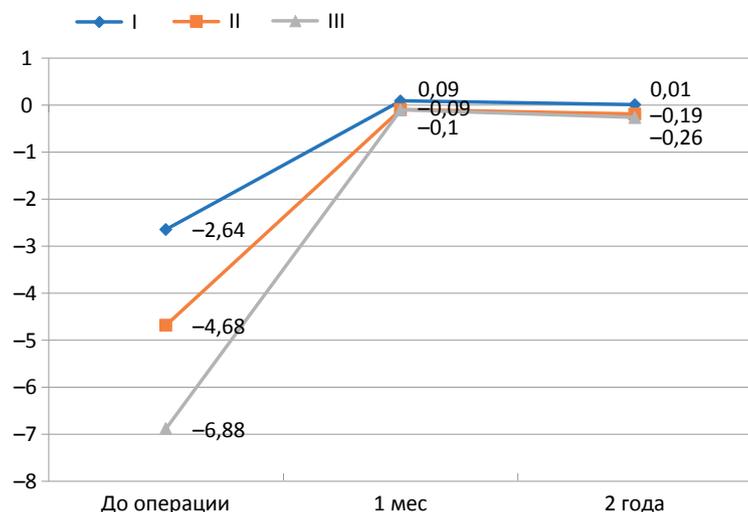


Рис. 5. Динамика среднего сферического эквивалента у пациентов исследуемых групп в течение срока наблюдения

Fig. 5. Dynamics of the mean spherical equivalent in patients of the study groups during the follow up period

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод фемтолазерной микроинвазивной экстракции линтикулы через микроразрез роговицы лишен риска смещения клапана в послеоперационном периоде, врастания эпителия под клапан роговицы, а также значительного долговременного усиления ССГ [3, 11]. Эти положительные аспекты обеспечивает такое технологическое преимущество, как отсутствие большого разреза роговицы. В связи с этим при наличии показаний и адекватных анатомических условий для проведения фемтосекундной коррекции со стороны роговицы данные преимущества определяют выбор пациентов и рефракционных хирургов в пользу ReLex® SMILE по сравнению с FemtoLASIK [12]. При этом следует отметить, что пациенты с аномалиями рефракции,

согласяющиеся на лазерную коррекцию, имеют высокий уровень ожидания в отношении улучшения остроты зрения в послеоперационном периоде, и, как правило, это НКОЗ 1,0. Полученные нами в ходе исследования через два года результаты остроты зрения без коррекции равны 0,9–1,0 (\approx эквивалентна остроте зрения по Снеллену 20/20) у пациентов исследуемых групп в 87,2, 84,3 и 78,7% в целом сопоставимы с данными других авторов, представленными в таблице 3 [8, 13, 14], хотя и не совсем корректно проводить сравнение, так как в большинстве этих работ исследователи не разделяют достигнутые результаты в зависимости от степени корригируемой миопии. Снижение КОЗ больше чем на 0,2 в ходе исследования не было отмечено ни в одном случае, как и в подавляющем большинстве исследований, что свидетельствует о высокой безопасности технологии ReLex® SMILE [15, 16].

Что касается рефракции $\pm 0,5$ D, которая является целевой при лазерной коррекции, то обращает на себя внимание достаточно большой разброс данных, полученных через 5 лет после SMILE: от 48 % у авторов технологии до 93 % у А. Агса и соавт. [7, 17]. Это обстоятельство, по мнению Т. Seiler, можно объяснить «неслучайным» подбором пациентов в исследуемые группы и тем, что не каждый из лазеров VisuMax™ обеспечивает достижение запланированных рефракционных результатов [18]. В исследуемых группах I, II в конце срока наблюдения рефракция $\pm 0,5$ D была отмечена нами соответственно в 94,5 и 88,2 % случаев, что несколько лучше результатов других авторов с подобным дооперационным сферозэквивалентом (табл. 3). Однозначно меньший процент случаев, как и в нашем исследовании (76,6 %), авторы получают при коррекции миопии высокой

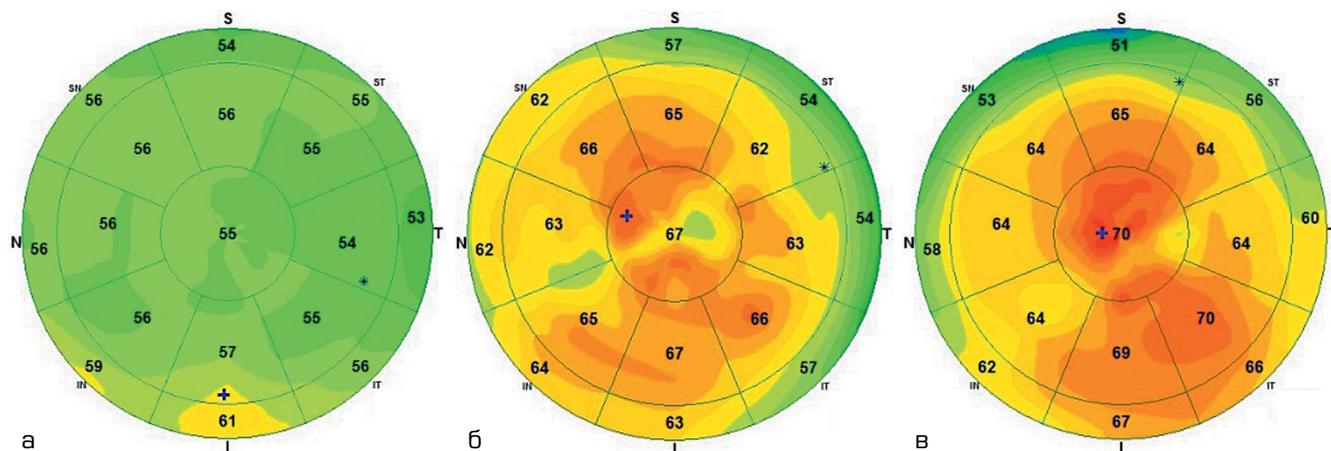


Рис. 6. Толщина эпителиального слоя роговицы в центральной (2 мм) зоне: а) до операции; б) через 1 месяц после операции; в) через 2 года после операции

Fig. 6. The thickness of the epithelial layer of the cornea in the central (2 mm) zone: а) before the operation; б) 1 month after the operation; в) 2 years after the operation

Таблица 3. Опубликованные в научной литературе отдаленные результаты ReLEx® SMILE при миопии и миопическом астигматизме**Table 3.** Long-term results of ReLEx SMILE published in the scientific literature for myopia and myopic astigmatism

Автор и год исследования / Author and year of the study	Кол-во глаз / Number of eyes	Период наблюдения, (г.) / Follow up period (year)	СЭ до операции / SE before the operation	СЭ после ReLEx SMILE ±0,5 D, % / SE after ReLEx SMILE ±0,5 D, %	НКОЗ после операции ≥ 20/20 / UCVA after the operation ≥20/20	Потеря строк ≥ 2 / Loss of lines ≥ 2
Pederson, 2017	87	3	-7,3 ± 1,4	78	72	0
Chansue E., 2015	318	1	-4,96 ± 1,88	88	88	1,6
Tian Han, 2019	87	3	-6,54	80	90	0
Blum M., 2016	48	5	-4,89–4,97	48	72	0
Kim J.R., 2015	58	1	-5,5 ± 0,71	87,9	93,1	0
	125	1	-7,67 ± 1,01	88	76,8	0
Messerschmidt-Roth A., 2017	50	3	-6,18 ± 1,91	78	86	0
Agca A., 2018	37	1–5	-7,47 ± 1,1	70/59	42/30	0
Agca, 2019	54	5	-4,11 ± 0,98	93	93	0

степени [19], некоторые связывают это, как и при других методах кераторефракционной хирургии, с регрессом рефракционного результата [20]. Так, в нашем исследовании в III группе регресс составил 0,16 D по сравнению с 0,08 D и 0,1 D в I и во II группах. Другие авторы также отмечают рефракционный регресс в диапазоне 0,12–0,48 D [11]. Немаловажную роль, по мнению исследователей, в ухудшении достигнутого рефракционного результата играет эпителиальное ремоделирование роговицы [21, 22]. Они считают, что этот фактор необходимо учитывать при планировании операции [23]. На наш взгляд, совпадающий с мнением других авторов, способствовать улучшению рефракционных, а соответственно и визуальных результатов ReLEx® SMILE будет создание дополнительных номограмм при расчете операции, учитывающих не только эпителиальный ответ роговицы, но и индивидуальные особенности роговицы [19, 24–26].

Анализ отдаленных результатов рефракционной фемтолазерной технологии удаления внутривитреальной линзопластики через микроразрез роговицы позволяет сделать заключение: метод ReLEx® SMILE безопасен и эффективен, обеспечивает высокую предсказуемость рефракционных результатов при коррекции различной степени миопии. Дальнейшее изучение отдаленных результатов операции, создание и использование номограмм, учитывающих индивидуальные особенности роговицы, позволит улучшить предсказуемость и стабильность рефракционных результатов при коррекции миопии высокой степени.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Клюкова О.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, подготовка статьи и ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания;
Дамашаускас Р.О. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных;
Костенев С.В. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Калайдин Е.Н. — анализ и интерпретация данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sekundo W., Kunert K.S., Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(3):335–339. DOI: 10.1136/bjo.2009.174284
2. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye and Vision*. 2014;1:3. DOI: 10.1186/s40662-014-0003-1
3. Rupal Shah, MS. History and results; Indications and contraindications of SMILE compared with LASIK. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(5):371–376. DOI: 10.1097/01.APO.0000580132.98159.f
4. Kamiya K., Shimizu K., Igarashi A., Kobashi H. Visual and refractive outcomes of femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction for myopia. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;157:128–134. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.011
5. Hansen R.S., Lyhne N., Grauslund J. Small-incision lenticule extraction (SMILE): outcomes of 722 eyes treated for myopia and myopic astigmatism. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254:399–405. DOI: 10.1007/s00417-015-3226-5
6. Chon J.K., Hamilton D.R. SMILE for myopic astigmatism: Early experience in the USA and international advances. *Current Ophthalmology Reports*. 2020. DOI: 10.1007/s40135-020-00250-0
7. Blum M., Täubig K., Gruhn C., Sekundo W., Kunert K.S. Five-year results of small incision lenticule extraction (ReLEx SMILE). *The British journal of ophthalmology*. 2016;100:1192–1195. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306822
8. Pedersen I.B., Ivarsen A., Hjortdal J. Three-year results of small incision lenticule extraction for high myopia: refractive outcomes and aberrations. *Journal of Refractive Surgery*. 2015;31:719–724. DOI: 10.3928/1081597X-20150923-11
9. Качанов А.Б., Никулин С.А. Технология ReLEx® SMILE — эволюция хирургической коррекции близорукости. *Офтальмохирургия*. 2017;3:31–37. [Kachanov A.B., Nikulin S.A. ReLEx® SMILE technology — evolution of surgical correction of myopia. *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgiya*. 2017;3:31–37 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2017-3-31-37
10. Эскина Э.Н., Давтян К.К. Алгоритм выбора параметров при операции ReLEx SMILE. Результаты ReLEx SMILE при миопии слабой степени. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;3:158–161. [Eskina E.N., Davtyan K.K. Algorithm for choosing parameters for ReLEx SMILE surgery. ReLEx SMILE results in mild myopia. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tehnologii v oftalmologii*. 2017;3:158–161 (In Russ.)]. OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru:article24663
11. Ganesh S., Brar S., Arra R.R. Refractive lenticule extraction small incision lenticule extraction: A new refractive surgery paradigm. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2018;66(1):10–19. DOI: 10.4103/ijo.IJO_761_17
12. Nagaraja, Harsha; Mehta, Jodhbir S.; Zhou, Xingtao; Yam, Jason C.; Lam, Dennis S.C. Will SMILE become the new benchmark of corneal laser refractive surgery? *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(5):351–354. DOI: 10.1097/01.APO.0000579956.14784.91
13. Messerschmidt-Roth A., Sekundo W., Lazaridis A., Schulze S. Three years follow-up study after refractive small incision lenticule extraction (SMILE) using 500kHz femtosecond laser in "fast mode". *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*. 2017;234:102–108. DOI: 10.1055/s-0042-117281
14. Chansue E., Tanesakdi M., Swasditutra S., McAlinden C. Efficacy, predictability and safety of small incision lenticule extraction (SMILE). *Eye and Vision*. 2015;2:14. DOI: 10.1186/s40662-015-0024-4
15. Tian Han, Ye Xu, Xiao Han, Li Zeng, Jianmin Shang, Xun Chen, Xingtao Zhou. Three-year outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis (FS-LASIK) for myopia and myopic astigmatism. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(4):565–568. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312140
16. Kim J.R., Kim B.K., Mun S.J. One-year outcomes of small-incision lenticule extraction (SMILE): mild to moderate myopia vs. high myopia. *BMC Ophthalmology*. 2015;15:59. DOI: 10.1186/s12886-015-0051-x
17. Ağca A., Tülü B., Yaşa D. Long-term (5 years) follow-up of small-incision lenticule extraction in mild-to-moderate myopia. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2019;45:421–426. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.11.010

18. Seiler T., Koller T., Wittwer V. V. Grenzen von SMILE (Small Incision Lenticule Extraction). Limitations of SMILE (Small Incision Lenticule Extraction). *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*. 2017;234:125–129. DOI: 10.1055/s-0042-123194
19. Ağca A., Çakir İ., Tülü Aygün B. Visual and refractive outcomes of small-incision lenticule extraction in high myopia: 5-year results. *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018:5893126. DOI: 10.1155/2018/5893126
20. Mabel K Yan, John Sm Chang, Tommy Cy Chan. Refractive regression after laser in situ keratomileusis. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;46(8):934–944. DOI: 10.1111/ceo.13315
21. Ganesh S., Brar S., Relekar K.J. Epithelial thickness profile changes following small incision refractive lenticule extraction (SMILE) for myopia and myopic astigmatism. *Journal of Refractive Surgery*. 2016;32:473–482. DOI: 10.3928/1081597X-20160512-01
22. Luft N., Ring M.H., Dirisamer M. Corneal epithelial remodeling induced by small incision lenticule extraction (SMILE). *Investigative ophthalmology and visual science*. 2016;57:176–183. DOI: 10.1167/iovs.15-18879
23. Cho Y., Hieda O., Wakimasu K., Yamamura K., Yamasaki T., Nakamura Y., Sotozono Ch., Kinoshita Sh. Multiple linear regression analysis of the impact of corneal epithelial thickness on refractive error post corneal refractive surgery. *American journal of ophthalmology*. 2019;207:326–332. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.05.016
24. Wang Y., Jiaonan M. Future developments in SMILE: higher degree of myopia and hyperopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(5):412–416. DOI: 10.1097/01.APO.0000580128.27272.bb
25. Zhang Y., Shen Q., Jia Y., Zhou D., Zhou J. Clinical outcomes of SMILE and FS-LASIK used to treat myopia: a meta-analysis. *Journal of refractive surgery*. 2016;32:256–265. DOI: 10.3928/1081597X-20151111-06
26. Шуко А.Г., Писаревская О.В., Юрьева Т.Н., Бальжирова Э.М. ReLex SMILE и ее особенности для коррекции миопии высокой степени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(5):19–24. [Shchuko A.G., Pisarevskaya O.V., Yur'eva T.N., Bal'Zhirova E.M. Relex Smile and its features for the correction of high degree myopia. *Siberian Scientific Medical Journal = Sibirskij nauchnij meditsinskij zhurnal*. 2018;38(5):19–24 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20180503

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Клокова Ольга Александровна
кандидат медицинских наук, заведующая отделением лазерной рефракционной хирургии
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Дамашаускас Роман Олегович
врач-офтальмолог отделения лазерной рефракционной хирургии
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Костенев Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59а Москва, 127486, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»
Калайдин Евгений Николаевич
доктор физико-математических наук, профессор кафедры прикладной математики
ул. Ставропольская, 149, Краснодар, 350040, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Krasnodar Branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Klokova Olga A.
PhD, head of the laser refractive surgery department
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Krasnodar Branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Damashauskas Roman O.
ophthalmosurgeon at the laser refractive surgery department
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Eye Microsurgery Federal State Institution
Kostenev Sergei V.
MD, Professor, senior research officer of the laser refractive surgery department
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

Kuban State University
Kalaidin Evgenii N.
Doctor of physical and mathematical sciences, Professor of department of applied mathematics
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russian Federation

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

SOCHI-CORNEA 2021

23 - 24 апреля, 2021

СОЧИ, РОССИЯ

SOCHI-CORNEA

Ключевые даты

Срок окончания подачи статей: **1 февраля 2021**

Срок окончания подачи заявок на устные доклады и видеопрезентации: **18 января 2021**

Срок окончания регистрации: **21 апреля 2021**

Срок окончания подачи постерных докладов: **1 апреля 2021**



Конференц-зал отеля Mercure Сочи Центр****, ул. Орджоникидзе, 11а,
г. Сочи, 354000 Краснодарский край, Россия*



<http://www.sochi-cornea.ru/>

* Вопрос о формате проведения конференции будет решаться в соответствии с эпидемиологической обстановкой на момент проведения конференции.



Сравнительный анализ волнового фронта и офтальмоэргонимических показателей после эксимерлазерной и ортокератологической коррекции миопии у пациентов старше 35 лет



Е.П. Тарутта



Н.В. Ходжабекян



А.Т. Ханджян



М.Д. Сенгаева

С.Г. Арутюнян, Н.А. Тарасова

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(4):719-724

Цель исследования: сравнительный анализ волнового фронта и офтальмоэргонимических показателей после эксимерлазерной и ортокератологической коррекции миопии у пациентов старше 35 лет. **Пациенты и методы.** В исследуемую группу включен 21 пациент: 12 (24 глаза) после эксимерлазерной коррекции близорукости (группа 1) и 9 (18 глаз) после ортокератологической (группа 2). Средний возраст пациентов после эксимерлазерной операции составил 38,5 года, после ортокератологии — 46,1 года. Специальные исследования были выполнены по офтальмоэргонимическим тестам. Оценивали остроту зрения вдаль и вблизи, пропускную способность зрительного анализатора (ПС), зрительную продуктивность (V), скорость чтения, мезопическое зрение, запасы относительной аккомодации (ЗОА), объективный аккомодационный ответ, объем псевдоаккомодации. Проведена также aberromетрия на aberрометре OPD-scan 3. **Результаты.** Сферический эквивалент остаточной рефракции составил $-0,625 \pm 0,08$ дптр в группе «эксимер» и $-1,58 \pm 0,24$ дптр в группе «ОКЛ». Несмотря на разницу в рефракции, бинокулярная и монокулярная острота зрения вдаль в группах не различалась: в группе 1 монокулярная острота зрения составила в среднем $0,74 \pm 0,03$, бинокулярная — $0,85 \pm 0,03$, в группе 2 — $0,71 \pm 0,06$ и $0,89 \pm 0,05$ соответственно. Параметры как монокулярного, так и бинокулярного аккомодационного ответа по данным Grand Seiko оказались на 50 % выше в группе 1 по сравнению с таковыми в группе 2. Величина ЗОА в группе пациентов «эксимер» составила $2,21 \pm 0,19$ дптр, что в два раза больше, чем в группе «ОКЛ» ($p = 0,0002$). Объем псевдоаккомодации составил $2,375 \pm 0,12$ дптр в группе 1, что оказалось на 20 % больше, чем в группе 2 ($p = 0,0414$). Уровень aberраций в группе «ОКЛ» по сравнению с группой «эксимер» был выше, за исключением вертикальной и горизонтальной комы, чьи значения оказались достоверно выше после эксимерлазерной коррекции. В целом динамика aberраций в обеих группах коррелировала с характерными изменениями топографии передней поверхности роговицы. **Заключение.** На основании полученных результатов следует сделать вывод, что пациентам в возрасте 35–40 лет целесообразнее рекомендовать проведение эксимерлазерного вмешательства с гипокоррекцией, а пациентам старше 45 лет использовать ортокератологические линзы.

Ключевые слова: миопия, волновой фронт, ортокератология, эксимерлазерная хирургия, офтальмо-эргонимические показатели

Для цитирования: Тарутта Е.П., Ходжабекян Н.В., Ханджян А.Т., Сенгаева М.Д., Арутюнян С.Г., Тарасова Н.А. Сравнительный анализ волнового фронта и офтальмоэргонимических показателей после эксимерлазерной и ортокератологической коррекции миопии у пациентов старше 35 лет. *Офтальмология*. 2020;17(4):719-724. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-719-724>

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

Конфликт интересов отсутствует



Comparative Analysis of the Wave Front Aberrations and Ophthalmoergonomic Parameters after Excimer Laser and Orthokeratological Correction of Myopia in Patients over 35 Years

E.P. Tarutta, N.V. Khodzhabekyan, A.T. Khandzhyan, M.D. Sengaeva, S.G. Harutunyan, N.A. Tarasova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):719–724

Purpose. Comparative analysis of the wavefront aberrations and ophthalmoergonomic parameters after excimer laser and orthokeratological correction of myopia in patients aged over 35 years. **Patients and methods.** The study included 21 patients: 12 (24 eyes) after excimer laser correction of myopia (group 1) and 9 (18 eyes) after orthokeratology (group 2). The average age of patients after excimer laser surgery was 38.5 years, after orthokeratological correction 46.1 years. Special studies included ophthalmoergonomical tests: far and near distance visual acuity, capacity of the visual analyzer, visual productivity, reading velocity, mesopic vision, relative accommodation reserves, objective accommodative response, pseudo-accommodation volume. Wavefront aberrations were conducted on the OPD-scan 3. **Results.** The spherical equivalent of residual refraction was $-0.625 \pm 0.08D$ in the excimer group, and $-1.58 \pm 0.24D$ in orthokeratological group. Despite the difference in refraction, values of distance binocular and monocular visual acuity were the same in both groups: in group 1 monocular visual acuity was 0.74 ± 0.03 , binocular 0.85 ± 0.03 ; in group 2 — 0.71 ± 0.06 and 0.89 ± 0.05 respectively. The parameters of both monocular and binocular accommodative response measured on Grand Seiko were 50 % higher in the excimer group compared to those in the orthokeratological group. Relative accommodation reserves appeared to be two times more in the excimer group. The volume of pseudo-accommodation was $2.375 \pm 0.12D$ in group 1, which appeared to be 20 % more than in the group 2 ($p = 0.0414$). The level of wavefront aberrations was significantly higher in orthokeratological group with the exception of vertical aberrations and, especially horizontal coma, which were significantly higher after excimer laser surgery. Generally, the dynamics of aberrations in both groups correlates with changes of the corneal topography. **Conclusion.** Excimer laser surgery with hypocorrection is more recommended for patients aged 35–40, and orthokeratological correction for patients over 45 years old.

Keywords: myopia, wavefront aberrations, orthokeratological correction, excimer laser surgery, ophthalmicergonomical parameters

For citation: Tarutta E.P., Khodzhabekyan N.V., Khandzhyan A.T., Sengaeva M.D., Harutunyan S.G., Tarasova N.A. Comparative Analysis of the Wave Front Aberrations and Ophthalmoergonomic Parameters after Excimer Laser and Orthokeratological Correction of Myopia in Patients over 35 Years. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):719–724. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-719-724>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Рациональная коррекция миопии у пациентов среднего возраста до сих пор остается актуальным вопросом в офтальмологии. Существует несколько распространенных способов коррекции миопии у таких пациентов: моновикулярная контактная или хирургическая, интраокулярная коррекция, бинокулярная гипокоррекция миопии. Последняя в настоящее время характеризуется высокой эффективностью. Суть этого метода заключается в том, что пациентам в возрасте от 35 до 50 лет планируют гипокоррекцию в пределах 0,5–1,5 дптр для возможности чтения вблизи без дополнительной очковой коррекции пресбиопии. Гипокоррекцию рассчитывают по сферическому компоненту рефракции в условиях циклоплегии и моделируют в мягких контактных линзах. Цилиндрический компонент рефракции корригируют почти в полном объеме. Пациенты должны быть грамотно мотивированы и предупреждены о прогнозируемой послеоперационной некорригированной бинокулярной остроте зрения 0,6–0,7 по таблице Snellen, о возможности чтения текста № 7 без дополнительной очковой коррекции пресбиопии в течение первых лет после рефракционного вмешательства [1–7].

Ортокератологическая контактная коррекция также является одним из эффективных методов коррекции миопии, в том числе у пациентов среднего возраста. В проведенных в нашем институте работах было показано, что ортокератологическая коррекция повышает зрительную работоспособность у детей и подростков за счет повышения аккомодации и создания эффекта псевдоаккомодации, который обусловлен специфическими изменениями топографии роговицы после ОКЛ, что приводит к увеличению уровня aberrаций высших порядков и прежде всего сферической aberrации. Это, в свою очередь, обуславливает увеличение глубины фокусной области вдаль и вблизи и облегчение зрительной работы [8–14]. Все перечисленные эффекты должны обеспечить повышение зрительной работоспособности и у лиц среднего возраста, частично утративших способность к собственной аккомодации, однако этот вопрос до настоящего времени не изучался.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу включен 21 пациент: 12 (24 глаза) после эксимерлазерной коррекции близорукости (группа 1) и 9 (18 глаз) после ортокератологической

Е.П. Тарутта, Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, М.Д. Сенгаева, С.Г. Арутюнян, Н.А. Тарасова

(группа 2). Средний возраст пациентов в группе 1 составил 38,5 года, в группе 2 — 46,1 года. Специальные исследования были выполнены по офтальмоэргоническим тестам. Оценивали остроту зрения вдаль и вблизи, пропускную способность зрительного анализатора (ПС), зрительную продуктивность (V), скорость чтения, мезопическое зрение, запасы относительной аккомодации (ЗОА), объективный аккомодационный ответ, объем псевдоаккомодации. Проведена также aberromетрия на aberromетре OPD-scan 3.

Для исследования пропускной способности и зрительной продуктивности была использована корректурная таблица на бумажном носителе, состоящая из 500 буквенных знаков, расположенных в случайном порядке и последовательности, напечатанных шестым кеглем. Исследуемому предлагали сосчитать количество заданной буквы во всех рядах таблицы, при этом фиксировали время исследования и общее число опознанной буквы в таблице [15, 16].

Для исследования скорости чтения пациентам предлагали двумя открытыми глазами за 1 минуту прочитать текст, напечатанный десятым кеглем. Фиксировали общее количество прочитанных строк в тексте. Скорость чтения определяли путем умножения количества прочитанных строк на количество знаков с пробелами [17].

Измерение мезопической остроты зрения осуществляли при помощи прибора Mesotest 2. Тестирование проводили в темном помещении. Пациенту предлагали пройти 8 уровней теста: 4 уровня контрастности без освещения ($0,032 \text{ кд/м}^2$), 4 уровня контрастности с освещением 3° , $0,1 \text{ кд/м}^2$ (глэр-эффект). На каждом уровне контрастности включаются по очереди разные позиции колец Ландольта ($0,1 = 6/60$). Результатом является количество пройденных уровней.

Исследование объективного аккомодационного ответа и субъективных запасов относительной аккомодации было проведено на авторефрактометре «открытого поля» Grand Seiko WR-5100K. Измерение проводили с узким зрачком и с полной докоррекцией остаточной аметропии при предъявлении объекта фиксации на расстоянии 33 см (текст № 4 для близи). Исследование проводили как при бинокулярной (БАО), так и при монокулярной (МАО) фиксации взора. В последнем случае перед парным глазом в оправу помещали заслонку [18].

Запасы относительной аккомодации определяли по известной методике с той же докоррекцией остаточной аметропии.

Объем псевдоаккомодации измеряли в условиях медикаментозной циклоплегии (циклопентолат $1\% \times 2 \text{ р.}$) по методике, разработанной в нашем институте; так же как при измерении ЗОА, пациентам с остаточной аметропией в пробной оправе давали полную докоррекцию. Испытуемого просили читать текст № 4 на расстоянии 33 см от глаз, и если пациент не мог прочитать текст, то перед глазами испытуемого симметрично устанавливали плюсовые линзы возрастающей силы с шагом $+0,5 \text{ дптр}$ до тех пор, пока чтение становилось возможным. Величину ПА можно определить, вычитая из $3,0 \text{ дптр}$ силу положительной линзы, с которой чтение становится возможным. Так, если чтение текста возможно уже с линзой $+0,5 \text{ дптр}$, величина псевдоаккомодации составит $2,5 \text{ дптр}$ [8].

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatics 6,0 for Windows (Stat soft Inc., USA). Для оценки достоверности полученных данных использовали показатель парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены клинико-функциональные показатели пациентов после эксимерлазерной коррекции и на фоне использования ОК-линз. Сферический эквивалент рефракции составил $-0,625 \pm 0,08 \text{ дптр}$ в группе 1, и $-1,58 \pm 0,24 \text{ дптр}$ в группе 2. Несмотря на разницу в рефракции, бинокулярная и монокулярная острота зрения вдаль в группах не различалась: в группе 1 монокулярная острота зрения составила в среднем $0,74 \pm 0,03$, бинокулярная — $0,85 \pm 0,03$, в группе 2 монокулярная острота зрения вдаль составила $0,71 \pm 0,06$, бинокулярная — $0,89 \pm 0,05$. Монокулярная острота зрения вблизи после эксимерлазерной коррекции составила $0,58 \pm 0,08$, на фоне ОКЛ — $0,73 \pm 0,06$, бинокулярная — $0,625 \pm 0,08$ и $0,87 \pm 0,04$ соответственно. Столь высокая острота зрения вдаль в группе 2 при средней остаточной миопии в $1,6 \text{ дптр}$ объясняется, на наш взгляд, увеличенной после ОК-коррекции глубиной фокусной области, о чем сообщалось ранее.

Параметры как монокулярного, так и бинокулярного аккомодационного ответа, по данным Grand

Таблица 1. Клинико-функциональные показатели миопических глаз после эксимерлазерной и ортокератологической коррекции

Table 1. Clinical and functional parameters of myopic eyes after excimer laser and orthokeratological correction

	Возраст / Age	R	Vis монок. вдаль / Monocular far distance visual acuity	Vis бинок. вдаль / Binocular far distance visual acuity	Vis монок. вблизи / Monocular near distance visual acuity	Vis бинок. вблизи / Binocular near distance visual acuity	МАО / Monocular accommodative response	БАО / Binocular accommodative response
Эксимер / Excimer	$38,5 \pm 0,81^*$	$-0,625 \pm 0,08^*$	$0,74 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,08$	$0,625 \pm 0,08^*$	$-1,4 \pm 0,17^*$	$-1,5 \pm 0,19^*$
ОКЛ / Orthokeratology	$46,1 \pm 1,75^*$	$-1,58 \pm 0,24^*$	$0,71 \pm 0,06$	$0,89 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,04^*$	$-0,69 \pm 0,25^*$	$-0,7 \pm 0,28^*$

Примечание: * — статистически достоверно.

Note: * — statistically significant.

Seiko, оказались на 50 % выше в группе 1 по сравнению с таковыми в группе 2 (табл. 1). Это, безусловно, следует объяснить более молодым возрастом пациентов 1 группы.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика офтальмо-эргономических показателей после эксимерлазерной и ОК-коррекции. Величина ЗОА в группе 1 составила $2,21 \pm 0,19$ дптр, что в два раза больше, чем в группе 2 ($p = 0,0002$), объем псевдоаккомодации — $2,375 \pm 0,12$ дптр в группе эксимер, что оказалось на 20 % больше, чем в группе ОКЛ ($p = 0,0414$). Этот факт вызвал наше удивление из-за известного повышения глубины фокуса вблизи и установленного ранее повышения объема ПА после ОК-коррекции миопии у молодых.

Очевидно, что полученные в данном исследовании низкие показатели ПА следует объяснить более высокой остаточной миопией, потребовавшей приставления более сильных «минусовых» линз. Отрицательная сферическая аберрация, наведенная этими стеклами, очевидно, нейтрализовала благоприятное действие положительной СА роговицы после ОК-коррекции. Дальнейшие исследования позволят получить ответ на этот вопрос. Несмотря на более низкие показатели аккомодации и псевдоаккомодации, эргономические тесты в группе 2 оказались успешнее или не хуже, чем у оперированных пациентов. Зрительная продуктивность в группе «ОКЛ» оказалась статистически достоверно выше на 19 % по сравнению с группой «эксимер» ($p = 0,0180$). Количество пройденных

уровней мезотеста оказалось больше в группе эксимер (табл. 2): без глэр эффекта — достоверно, с глэр эффектом — недостоверно. Пропускная способность зрительного анализатора не различалась: в группе 1 она составила $7,2 \pm 0,44$ знак/сек, в группе 2 — $8,06 \pm 0,4$ знак/сек. Скорость чтения также не показала достоверных различий: в группе «эксимер» она составила $1137,5 \pm 29,83$ знаков и в группе «ОКЛ» — $1061 \pm 39,1$ знаков.

Результаты исследования волнового фронта после ОК-коррекции и эксимерлазерной хирургии при фиксированном диаметре зрачка 4,0 и 6,0 мм представлены в таблицах 3 и 4.

PSF не менялась при увеличении диаметра зрачка и мало различалась после разных методов коррекции, составляя 0,03 после ОК-коррекции и 0,02 после рефракционной хирургии.

При диаметре зрачка 4,0 мм (табл. 3) как общий волновой фронт, так и аберрации высшего порядка оказались больше после ОК-коррекции по сравнению с рефракционной операцией. Так, при ОК-коррекции Tilt выше в 5 раз, Trefoil в 6 раз, SA почти в 8 раз, а вертикальная и горизонтальная кома, наоборот, выше у пациентов после рефракционной хирургии, соответственно, в 3 раза и в 14.

При диаметре зрачка 6,0 мм (табл. 4) все показатели увеличиваются в обеих группах, но более значительно в группе рефракционной хирургии. Так, общие аберрации увеличиваются в 2 раза после ОК-коррекции

Таблица 2. Эргономические показатели после эксимерлазерной и ортокератологической коррекции

Table 2. Ergonomic parameters after excimer laser and orthokeratological correction

	ЗОА / Relative accommodation reserves	ПА / Pseudo-accommodation	V / Visual productivity	ПС / Capacity of the visual analyzer	Скорость чтения / Reading velocity	Мезотест без глэр эффекта / Mesotest without glare effect	Мезотест с глэр эффектом / Mesotest with glare effect
Эксимер / Excimer	$2,21 \pm 0,19^*$	$2,375 \pm 0,12^*$	$6,32 \pm 0,4^*$	$7,2 \pm 0,44$	$1137,5 \pm 29,83$	$3,2 \pm 0,3^*$	$2,1 \pm 0,3$
ОКЛ / Orthokeratology	$1,1 \pm 0,2^*$	$1,89 \pm 0,22^*$	$7,8 \pm 0,46^*$	$8,06 \pm 0,4$	$1061,1 \pm 39,1$	$2,1 \pm 0,4^*$	$1,8 \pm 0,4$

Примечание: * — статистически достоверно.

Note: * — statistically significant.

Таблица 3. Аберрации оптической системы глаза после ношения ОК линз и после рефракционной хирургии (диаметр зрачка 4,0 мм)

Table 3. Wavefront aberrations after OK correction and refractive surgery (4.0 mm pupil diameter)

	PSF	Total	Tilt	HOA	Coma 7	Coma 8	Trefoil	SA
ОКЛ / OKL	$0,03 \pm 0,01$	$3,1 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,05^*$	$1,7 \pm 0,06^*$	$-0,01 \pm 0,01$	$-0,1 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,02^*$	$0,03 \pm 0,01$
Эксимер / Excimer	$0,02 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,06^*$	$0,18 \pm 0,02^*$	$0,19 \pm 0,04^*$	$0,03 \pm 0,01$	$0,007 \pm 0,005$	$0,11 \pm 0,01^*$	$-0,004 \pm 0,005$

Примечание: * — статистически достоверно.

Note: * — statistically significant.

Таблица 4. Аберрации оптической системы глаза после ношения ОК линз и после рефракционной хирургии (диаметр зрачка 6,0 мм)

Table 4. Wavefront aberrations after OK correction and refractive surgery (6.0 mm pupil diameter)

	PSF	Total	Tilt	HOA	Coma 7	Coma 8	Trefoil	SA
ОКЛ / OKL	$0,03 \pm 0,02$	$5,4 \pm 0,3^*$	$1,8 \pm 0,06^*$	$1,7 \pm 0,09^*$	$-0,04 \pm 0,02^*$	$0,05 \pm 0,01^*$	$0,54 \pm 0,04^*$	$0,69 \pm 0,03^*$
Эксимер / Excimer	$0,02 \pm 0,01$	$1,45 \pm 0,07^*$	$0,59 \pm 0,05^*$	$0,5 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,03^*$	$0,01 \pm 0,01^*$	$0,24 \pm 0,02^*$	$0,16 \pm 0,02^*$

Примечание: * — статистически достоверно.

Note: * — statistically significant.

и почти в 3 раза после рефракционной хирургии; Tilt в 2 и 3 раза; НОА в первой группе не менялся и увеличивался в 3 раза в группе «эксимер», кома в 3 и 4 раза, Trefoil в 2 раза, а сферическая аберрация в 23 и 40 раз, соответственно.

Таким образом, уровень аберраций при диаметре зрачка 6 мм в группе ОК-линз по сравнению с рефракционной хирургией был также выше, но не столь значительно, как при диаметре зрачка 4 мм: в 2–4 раза (а не в 5–8 раз, как при диаметре зрачка 4 мм). Это объясняется особенностями топографии роговицы: после ОК-коррекции максимальное выпячивание и усиление преломления наблюдается в зоне диаметром 5 мм, а после эксимер-лазерной коррекции максимальное выпячивание роговицы наблюдается на границе переходной зоны и интактной роговицы — в 7–8 мм.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведена сравнительная оценка функциональных и офтальмо-эргономических показателей после ортокератологической и эксимерлазерной коррекции близорукости у пациентов возрастной группы старше 35 лет. В целом оба метода позволили получить высокую остроту зрения вдаль и вблизи без дополнительной коррекции.

2. Уровень аберраций волнового фронта значительно выше после орто-кератологической, чем после эксимерлазерной коррекции, исключение составили аберрации вертикальная и особенно горизонтальная кома,

достоверно более высокие после хирургической коррекции. Динамика аберраций при расширении зрачка в обеих группах коррелирует с измененной топографией роговицы после соответствующего воздействия.

3. Остаточная миопия после ОК-коррекции оказалась в 2 раза выше, чем после эксимерлазерной. При этом острота зрения вдаль была одинаково высокой за счет высокого уровня аберраций и повышенной глубины фокусной области.

4. Острота зрения вблизи без дополнительной коррекции была достоверно выше в группе ОКЛ за счет остаточной миопии, а также глубины фокусной области.

5. Параметры МАО, БАО и ЗОА оказались в 2 раза выше в группе пациентов после эксимерлазерной коррекции, ПА и сумеречная острота зрения вдаль в 1,3 раза выше. Это, очевидно, следует объяснить более молодым возрастом пациентов 1 группы. Следует сделать вывод, что пациентам в возрасте 35–40 лет целесообразнее рекомендовать проведение эксимерлазерной хирургии с гипокоррекцией, а пациентам старше 45 лет — использование ортокератологических линз.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Тарутта Е.П. — дизайн исследования, концепция исследования, научное редактирование, обработка материала, написание текста, формулировка выводов; Сенгаева М.Д. — дизайн исследования, обработка материала, написание текста, статистическая обработка, формулировка выводов; Арутюнян С.Г. — научное редактирование, концепция исследования, статистическая обработка, написание текста; Ходжабекян Н.В. — обработка материала, выполнение хирургических манипуляций, написание текста; Ханджян А.Т. — обзор литературы, выполнение хирургических манипуляций; Тарасова Н.А. — концепция исследования, статистическая обработка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goldberg D.B. Laser in situ keratomileusis monovision. *J. Cataract Refract. Surg.* 2001;27:1449–1455.
- Jain S., Ou R., Azar D.T. Monovision outcomes in presbyopic individuals after refractive surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(8):1430–1433. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00647-9
- Naidoo K.S., Holden B.A. The global burden of potential productivity loss from uncorrected presbyopia. *Ophthalmology.* 2015;122(8):1706–1710. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.04.014
- Charman W.N. Developments in the correction of presbyopia: surgical approaches. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2014;34(4):397–426. DOI: 10.1111/opro.12129
- Ходжабекян Н.В., Ханджян А.Т., Тарутта Е.П. Симметричная гипокоррекция миопии у пациентов пресбиопического возраста, оперированных методом ФемтоЛАСИК. *Российский офтальмологический журнал* 2018;11(4):43–47. [Khodzhabekyan N.V., Khandzhyan A.T., Tarutta E.P. A symmetric hypocorrection of myopia by FemtoLASIK in patients with presbyopia. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2018;11(4):43–47 (In Russ.).]
- Artola A., Patel S., Schimchak P. Evidence for delayed presbyopia after photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology.* 2006;113(5):735–741. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.01.054
- Румянцева О.А., Спивак И.А. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2004;4:158. [Rumyantseva O.A., Spivak I.A. Aging change of corneal morphological structure. *RMZH. Clinical ophthalmology = Klinicheskaya oftalmologiya.* 2004;4:158 (In Russ.).]
- Тарутта Е.П., Аляева О.О., Егорова Т.С. Способ оценки объема псевдоаккомодации до и после ортокератологической коррекции миопии. Патент RU 2500339, 2013. [Tarutta E.P., Alyaeva O.O., Egorova T.S. A method for estimating the volume of pseudo-accommodation before and after orthokeratological correction of myopia. Patent RU 2500339, 2013 (In Russ.).]
- Тарутта Е.П., Егорова Т.С., Аляева О.О. Оценка эффективности ортокератологической коррекции миопии у детей. *Глаз.* 2012;1:24–27. [Tarutta E.P., Egorova T.S., Alyaeva O.O. Evaluation of the effectiveness of orthokeratological correction of myopia in children. *Eye = Glaz.* 2012;1:24–27 (In Russ.).]
- Нероев В.В., Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Ханджян А.Т., Ходжабекян Н.В. Аберрации волнового фронта и аккомодация при миопии и гиперметропии. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(2):5–9. [Neroev V.V., Tarutta E.P., Arutyunyan S.G., Khanjyan A.T., Khodzhabekyan N.V. Wavefront aberrations and accom-
- modation in case of myopia and hyperopia. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2017;133(2):5–9 (In Russ.).]
- Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г. Влияние ортокератологических линз на сферическую аберрацию оптической системы глаза. *Российский офтальмологический журнал.* 2018;11(2):17–21. [Tarutta E.P., Arutyunyan S.G. The influence of orthokeratological lenses on the spherical aberrations of the optical system of the eye. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2018;11(2):17–21 (In Russ.).]
- Корнюшина Т.А., Розенблюм Ю.З., Киваев А.А. Аберрометрия в диагностике глазных заболеваний. *Офтальмологический журнал.* 1990;8:474–478. [Kornushina T.A., Rosenblum Yu.Z., Kivaev A.A. Aberrometry in the diagnosis of eye diseases. *Journal of Ophthalmology (Ukraine) = Oftalmologicheskij zhurnal* 1990;8:474–478 (In Russ.).]
- Тарутта Е.П., Аляева О.О. Аберрации оптической системы глаза у детей, пользующихся ортокератологическими линзами ночного ношения. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;6(1):44–48. [Tarutta E.P., Alyaeva O.O. Aberrations of the optical system of the eye in children using orthokeratological lenses for night wear. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2013;6(1):44–48 (In Russ.).]
- Тарутта Е.П., Милаш С.В., Тарасова Н.А., Епишина М.В., Аджемян Н.А. Индуцированный периферический дефокус и форма заднего полюса глаза на фоне ортокератологической коррекции миопии. *Российский офтальмологический журнал.* 2015;8(3):52–56. [Tarutta E.P., Milash S.V., Tarasova N.A., Epishina M.V., Adzhemian N.A. Induced peripheral defocus and the shape of the posterior pole of the eye after orthokeratological correction of myopia. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2015;8(3):52–56 (In Russ.).]
- Егорова Т.С., Голубцов К.В. КЧСМ в определении зрительной работоспособности слабовидящих школьников. *Информационные процессы.* 2002;2(1):106–110. [Egorova T.S., Golubtsov K.V. CFFP in determining the visual performance of visually impaired students. *Information Processes = Informacionnyye processy.* 2002;2(1):106–110 (In Russ.).]
- Егорова Т.С. Таблицы для подбора средств коррекции зрения при чтении. Медицинская техника для всеобщей диспансеризации населения. М.: ВНИИМП; 1985:38–41. [Egorova T.S. Tables for the selection of vision correction when reading. Medical equipment for general medical examination of the population. Moscow: VNIIMP; 1985:38–41 (In Russ.).]

17. Егорова Т.С. Скорость чтения как эргономический критерий оптимальной коррекции при слабовидении. *Офтальмоэргоника и оптометрия*. Сб. научн. тр. 1988:158–165. [Egorova T.S. Reading velocity as an ergonomic criterion for optimal correction of low vision. *Ophthalmoergonomics and optometry = Oftal'moergonomika i ottometriya*. 1988:158–165 (In Russ.)].

18. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Проскурина О.В., Ходжабекян Н.В. и др., Аккомодация: руководство для врачей. Под ред. Л.А. Катаргиной. М.; 2012:50–53. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Proskurina O.V., Khodzhabekyan N.V., et al. *Accommodation: A Guide for Physicians*. Edited by L.A. Katargina. Moscow; 2012:50–53 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тарутта Елена Петровна
профессор, доктор медицинских наук, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ходжабекян Нарине Володяевна
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники, врач-офтальмолог высшей категории
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ханджян Ануш Тиграновна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сенгаева Мария Дмитриевна
аспирантка отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Арутюнян Нона Гришаевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тарасова Наталья Алексеевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tarutta Elena P.
Professor, MD, head of the pathology of refraction, binocular vision and ophthalmoergonomics department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Khodzhabekyan Narine V.
PhD, leading researcher, pathology of refraction, binocular vision and ophthalmoergonomics department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Khandzhyan Anush T.
PhD, senior researcher, pathology of refraction, binocular vision and ophthalmoergonomics department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sengaeva Maria D.
postgraduate, pathology of the retina and optic nerve department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Harutunyan, Nona A.
PhD, ophthalmologist of the pathology of refraction, binocular vision and ophthalmoergonomics department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tarasova Natalya A.
PhD, senior researcher of the pathology of refraction, binocular vision and ophthalmoergonomics department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Кросслинкинг и фульгурация в лечении акантамебного кератита



С.В. Труфанов



А.В. Зайцев



Н.П. Шахбазян

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):725–732

Цель исследования: изучить комбинированный метод кросслинкинга роговицы (РАСК-СХЛ) в сочетании с фульгурацией зоны инфильтрации при лечении устойчивого к медикаментозному лечению акантамебного кератита. **Пациенты и методы.** В исследование включено 9 пациентов (10 глаз) с устойчивым к медикаментозному лечению акантамебным кератитом. Диагноз был подтвержден при помощи конфокальной микроскопии данными микробиологического исследования соскоба тканей роговицы из очага поражения с окраской по Романовскому — Гимзе. Всем пациентам проведено комбинированное хирургическое лечение РАСК-СХЛ с предварительной фульгурацией. Также были выполнены оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза с помощью аппарата RTVue-100, определение остроты зрения, фотосъемка до и после хирургического вмешательства. **Результаты.** В 6 случаях (60 %) отмечен положительный эффект, а именно купирование симптомов заболевания и формирование помутнения в течение месяца после процедуры, а также повышение максимально корригируемой остроты зрения. По данным прижизненной конфокальной микроскопии через 6 месяцев после вмешательства признаков инфицирования не было обнаружено. В 4 случаях терапевтический эффект отсутствовал. В дальнейшем у 3 пациентов (3 глаза) была выполнена лечебная кератопластика. На одном глазу инфекционный процесс был купирован медикаментозно в течение 6 месяцев. **Заключение.** Комбинированный метод РАСК-СХЛ совместно с фульгурацией может быть эффективным и безопасным в лечении устойчивого к медикаментозному лечению акантамебного кератита, позволяя при необходимости выполнить кератопластику с оптической целью после купирования инфекционного процесса в отдаленный период.

Ключевые слова: кросслинкинг, фульгурация, акантамебный кератит, медикаментозная устойчивость

Для цитирования: Труфанов С.В., Зайцев А.В., Шахбазян Н.П. Кросслинкинг и фульгурация в лечении акантамебного кератита. *Офтальмология*. 2020;17(4):725–732. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-725-732>

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

Конфликт интересов отсутствует



Crosslinking and Fulguration in the Treatment of Acanthamoebic Keratitis

S.V. Trufanov, A.V. Zaitsev, N.P. Shakhbazyan

Research Institute of Eye Diseases

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):725–732

Purpose: to study the combined Photo-Activated Chromophore for Keratitis — Corneal Cross-Linking (PACH-CXL) in combination with fulguration of the infiltration zone in the treatment of medically refractive acanthamoebic keratitis. **Patients and methods.** The study included 9 patients (10 eyes) with medically refractive acanthamoebic keratitis. The diagnosis was confirmed by confocal microscopy data from a microbiological study of scraping of corneal tissue from the lesion site with Romanovsky-Giemsa stain. All patients underwent combined surgical treatment of PACH-CXL with pre-fulguration. Optical coherence tomography (OCT) of the anterior segment of the eye was also performed using an RTVue-100 apparatus (Optovue USA), determination of visual acuity, photographing before and after surgery. **Results.** In 6 cases (60 %), a positive effect was noted, relief of the symptoms of the disease and the formation of turbidity within a month after the procedure, as well as an increase in the maximum corrected visual acuity. According to *in vivo* confocal microscopy, 6 months after the intervention, no signs of infection were detected. In 4 cases, the therapeutic effect was absent. Subsequently, 3 patients (3 eyes) underwent therapeutic keratoplasty. In one eye, the infectious process was stopped medically for 6 months. **Conclusion.** The combined PACH-CXL method together with fulguration can be effective and safe in the treatment of medically refractive acanthamoebic keratitis, allowing keratoplasty to be performed with an optical goal if necessary, after stopping the infection process in a distant period.

Keywords: crosslinking, fulguration, acanthamoebic keratitis, medically refractive

For citation: Trufanov S.V., Zaitsev A.V., Shakhbazyan N.P. Crosslinking and Fulguration in the Treatment of Acanthamoebic Keratitis. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):725–732. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-725-732>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Кросслинкинг роговицы (CXL) был разработан для лечения прогрессирующих кератоконусов, в частности для лечения кератоконуса. CXL первоначально был предложен T. Seiler, E. Spoerl и G. Wollensak. Первое клиническое исследование, опубликованное в 2003 году, показало стабилизацию заболевания у всех пациентов, включенных в исследование [1]. Метод кросслинкинга основан на действии рибофлавина как хромофора. Под воздействием ультрафиолетового облучения с длиной волны 365–370 нм высвобождаются свободные радикалы, способствуя образованию новых ковалентных связей в роговичной строме, улучшаются биомеханические свойства роговицы [2, 3]. Успешное применение кросслинкинга при лечении эктазии способствовало поиску новых путей его использования, в частности, для лечения инфекционных поражений роговицы. Антибактериальный эффект CXL объясняется действием как рибофлавина, так и ультрафиолетового излучения. При фотоактивации рибофлавина проявляется антимикробный эффект в результате высвобождения активных форм кислорода (АФК), действующих на нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и клеточные мембраны микроорганизмов. Ультрафиолетовое (УФ) излучение, в свою очередь, также обладает выраженным антимикробным действием, повреждая ДНК и РНК микроорганизмов, препятствуя их размножению [4, 5]. Антимикробное действие УФ излучения на протяжении многих десятилетий используется для уничтожения

патогенов при дезинфекции поверхностей, воды, воздуха, а также при стерилизации крови и ее компонентов перед переливанием [6–8]. Iseli и соавт. провели первое клиническое исследование по применению CXL в лечении инфекционного кератита различной этиологии. Включенные в данное исследование пациенты в дальнейшем не нуждались в экстренной кератопластике [9]. Аналогичные результаты были получены и другими группами исследователей. На 9-м Международном конгрессе по кросслинкингу роговицы (9th International Congress of Corneal Cross-Linking) в 2013 году была предложена новая терминология, касающаяся применения CXL при инфекционных кератитах, PACH-CXL: Photo-Activated Chromophore for Keratitis — Corneal Cross-Linking [10]. В современной литературе довольно мало публикаций, посвященных применению PACH-CXL в лечении акантамебного кератита (АК), и результаты их довольно противоречивы. Так, Y.A. Khan и соавт. и L. Garduño-Vieyra и соавт. сообщили об успешном применении PACH-CXL в лечении акантамебного кератита, рефрактерного в отношении традиционных методов терапии [11, 12]. Имеются сообщения о неспособности PACH-CXL уничтожить *Acanthamoeba* как *in vivo*, так и *in vitro* в качестве монотерапии или адъюванта к медикаментозному лечению [13, 14]. Другие исследователи сообщают об отсутствии влияния PACH-CXL на цистную и трофозоидную форму *Acanthamoeba* [15, 16].

В последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение случаев диагностированного АК. Возможно, это связано с появлением новых методов диагностики,

С.В. Труфанов, А.В. Зайцев, Н.П. Шахбазян

Контактная информация: Труфанов Сергей Владимирович Trufanov05@mail.ru

Кросслинкинг и фульгурация в лечении акантамебного кератита

лучшей информированностью врачей, повышением качества лабораторной диагностики, а также растущей популярностью мягких контактных линз. Несоблюдение гигиены ношения МКЛ становится важным фактором риска развития АК. Агрессивное медикаментозное лечение с использованием различных комбинаций лекарственных препаратов часто не приводит к желаемому результату. Избежать стромального лизиса и последующей перфорации роговицы не всегда удается. Таким образом, различные модификации кератопластики становятся методом выбора в лечении АК при неэффективности медикаментозной терапии. Тем не менее после таких экстренных вмешательств, выполненных на фоне острого воспалительного процесса с лечебной целью, существует вероятность рецидива инфекции, высок риск непрозрачного приживления трансплантата. Из альтернативных хирургических методов лечения в литературе описаны случаи успешного применения фототерапевтической кератэктомии [17, 18]. Z. Chen и соавт. исследовали влияние фотодинамической терапии на цистную и трофозоидную фазу *Acanthamoeba in vitro* и показали эффективность фотодинамической терапии в отношении трофозоитов [19]. Описаны случаи применения криотерапии в лечении АК в сочетании с кератопластикой и медикаментозной терапией [20].

Нами предложен способ лечения рефракторного акантамебного кератита с помощью комбинации методов РАСК-СХЛ и фульгурации. Метод фульгурации основан на бесконтактном равномерном воздействии на ткань пучком плазмы, формируемой током высокой частоты. В процессе процедуры физический контакт активного электрода с тканью оперируемого участка отсутствует. Патологически измененная ткань подвергается термическому воздействию пучком плазмы более поверхностно, чем при обычной коагуляции, что не сопровождается воздействием на глубже лежащие ткани и способствует менее выраженному рубцеванию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 9 пациентов (10 глаз) с рефрактерным к медикаментозному лечению АК. Срок медикаментозного лечения составлял от 1,5 до 3 месяцев и включал комбинацию полигексаметилен бигуанида 0,02 %, хлоргексидина 0,02 % либо пиклоксидина 0,05 % 6–8 раз в день, флуконазола — 4 раза и увлажняющие капли — 6–8 раз. В качестве увлажняющих капель мы использовали ХИЛОПАРИН-КОМОД®, в состав раствора которого входит: натрия гиалуронат (натриевая соль гиалуроновой кислоты) 1 мг и гепарин натрия 1300 МЕ. Особые физико-химические свойства молекул натриевой соли гиалуроновой кислоты обуславливают способность связывать и удерживать молекулы воды в объемах, во много раз превосходящих его собственный вес, образуя хранилище воды. Природные свойства гепарина схожи с физиологическим муцином слезной пленки, он также окружен значительным объемом воды.

Таблица 1. Острота зрения при поступлении в ФГБНУ НИИГБ

Table 1. Visual acuity at admission

Пациент / Patient	Острота зрения (л/к) / Visual acuity
1	0,03
2	0,2
3	0,1
4	0,3
5	0,2
6	0,05
7	0,3
8	0,05
9	0,1
10	0,05

Эти свойства позволяют молекуле дополнительно поддерживать увлажняющий эффект, тем самым создавая необходимые условия для регенерации эпителия глазной поверхности¹.

Среди больных были 5 женщин и 4 мужчины в возрасте от 24 до 38 лет (в среднем $31,5 \pm 4,25$ года). На фоне проводимого консервативного лечения положительной динамики не отмечено. Острота зрения при поступлении составляла $0,14 \pm 0,09$.

В исследование были включены пациенты с патологическим процессом акантамебной этиологии, подтвержденным с помощью прижизненной конфокальной микроскопии (Confoscan 4 Nidek) (рис. 1), которая позволяет проводить микроструктурный анализ роговицы и обеспечивает визуализацию цист акантамебы и/или с помощью микробиологического исследования соскоба тканей роговицы из зоны поражения с окраской по Романовскому — Гимзе (рис. 2), что также дает возможность обнаружить цисты акантамебы.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование. Перед хирургическим вмешательством и после него выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза (RTVue-100 Optovue, США). Через 6 месяцев после вмешательства прижизненную конфокальную микроскопию проводили повторно.

Предложенный нами способ комбинации фульгурации и РАСК-СХЛ в лечении устойчивых к медикаментозной терапии акантамебных кератитов заключается в следующем.

Первым этапом выполняли фульгурацию зоны лизиса роговичной ткани над зоной инфильтрации, которая в ряде случаев представляла собой язвенный дефект. Для этого использовали коагулятор-фульгуратор ЭХВЧ 50 Вт с электродом, встроенным в ручку с сенсорной поверхностью для изменения длины

¹ ХИЛОПАРИН-КОМОД® Раствор увлажняющий офтальмологический. Инструкция по применению.

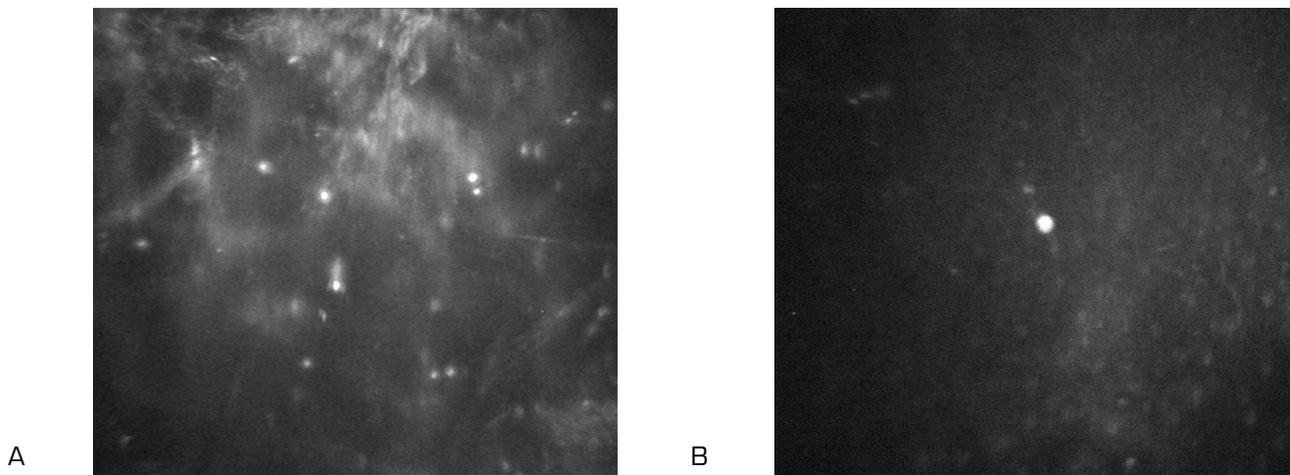


Рис. 1. Прижизненная конфокальная микроскопия роговицы до лечения

Fig. 1. In Vivo Confocal Microscopy the cornea before treatment

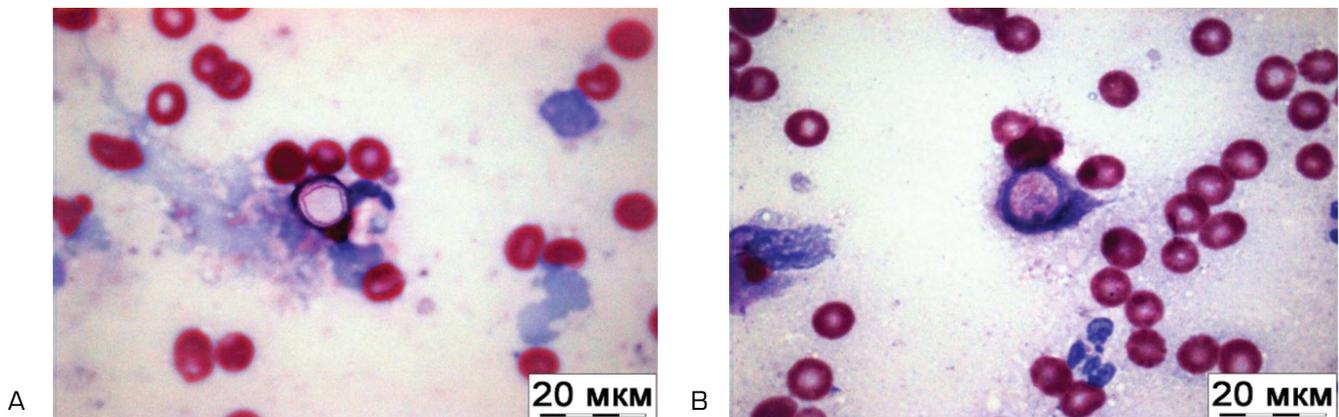


Рис. 2. Соскоб роговицы из зоны поражения

Fig. 2. Scraping the cornea from the affected area

электрической дуги, посредством которой происходит фульгурация поверхности. Фульгурацию проводили после двукратной предварительной анестезии 0,5 % раствором проксиметакаина. Веки фиксировали пружинным векорасширителем. Перед началом процедуры индивидуально подбирали мощность тока, увеличивали ее до появления электрической дуги между электродом и поверхностью патологического очага. Поле визуализации электрической дуги рукоятку с наконечником перемещали над поверхностью изъязвления и его краев таким образом, чтобы электрическая дуга прошла по всей поверхности патологического очага. Вслед за фульгурацией всем пациентам была проведена РАСК-СХЛ согласно Дрезденскому протоколу (3 мВт/см² в течение 30 минут). В качестве фотосенсибилизатора использовали Декстралинк. После комбинированной процедуры глаз пациента заклеивали на 24 часа с наложением антибактериальной мази. В последующем до формирования помутнения на протяжении двух месяцев пациенты продолжали получать этиотропную и противовоспалительную терапию

с использованием препарата ХИЛОПАРИН-КОМОД® до 6 месяцев и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 6 наблюдаемых случаях отмечен положительный эффект, купирование симптомов заболевания, полная эпителизация на 7 ± 2 сут., формирование помутнения в передних стромальных слоях в течение первого месяца после процедуры.

По данным прижизненной конфокальной микроскопии, через 6 месяцев после вмешательства признаки инфицирования у этих пациентов не были обнаружены.

На рисунках 3 и 4А–Д представлены фото роговицы с АК язвой в день поступления, через 1, 3 и 6 месяцев после хирургического лечения. Через 6 месяцев был полностью купирован воспалительный процесс с формированием нежного полупрозрачного помутнения в передних слоях стромы.

У всех 6 пациентов была выполнена оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза с помощью аппарата RTVue-100 (Optovue, США) до оперативного вмешательства, через 1 и 6 месяцев (рис. 5–7). Динамика

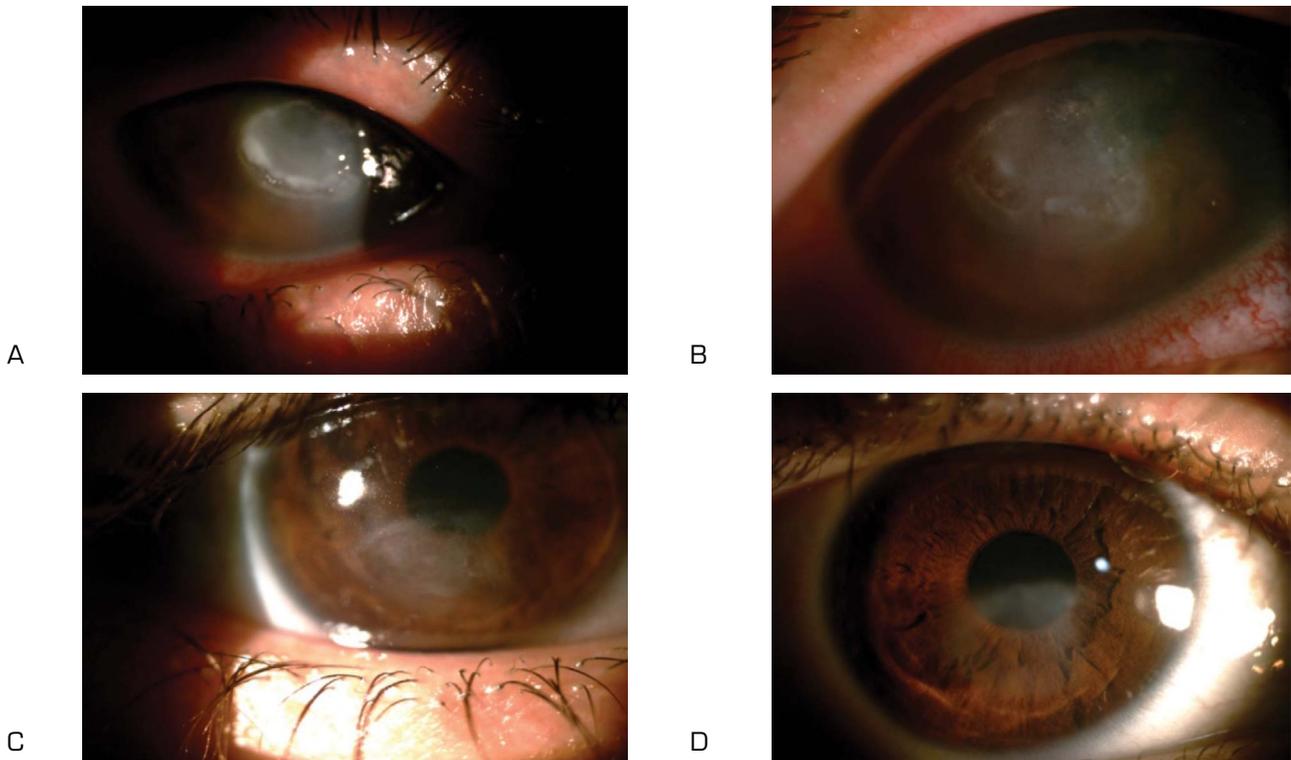


Рис. 3. Пациентка Е., 24 г. Акантамебная язва роговицы в день поступления (А) и после хирургического лечения через 1, 3 и 6 месяцев (В, С, D)

Fig. 3. Patient E., 24 years. Acanthamoebic corneal ulcer on the day of admission (A) and after surgical treatment after 1, 3 and 6 months (B, C, D)

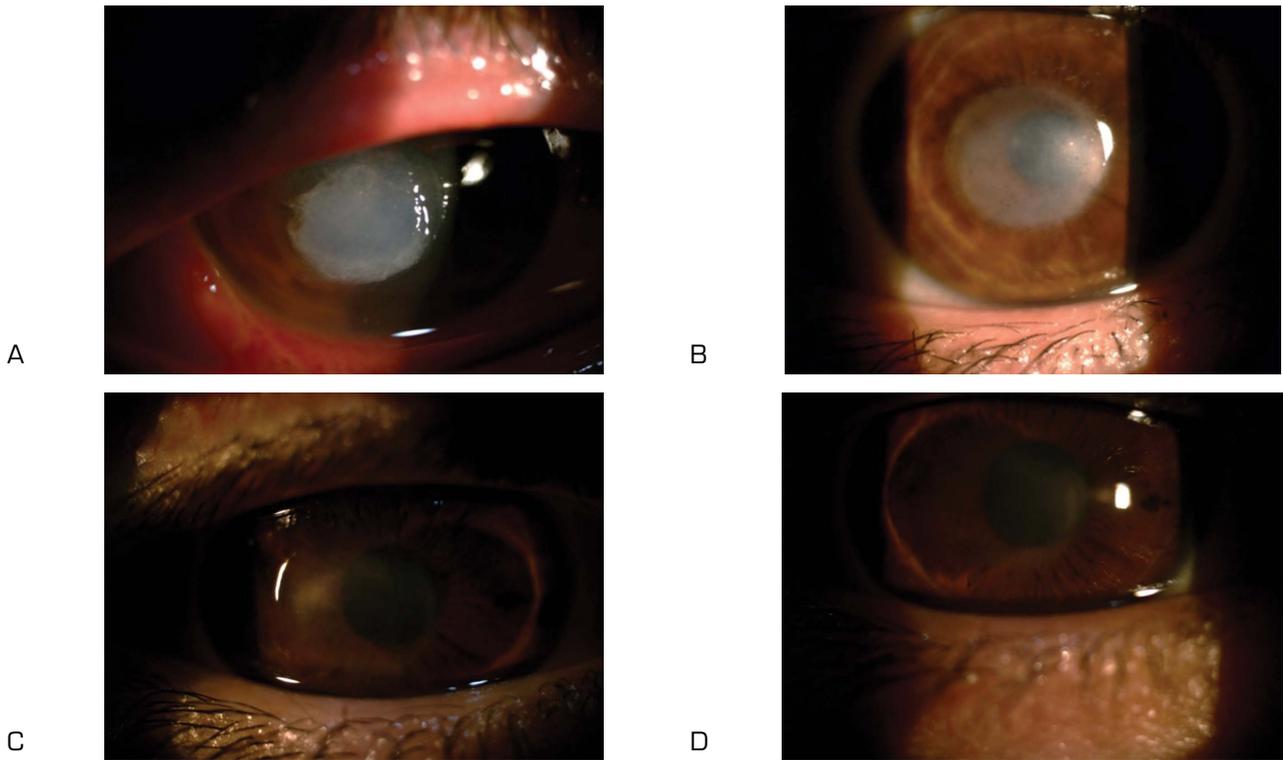


Рис. 4. Пациент В., 30 лет. Акантамебная язва роговицы в день поступления (А) и после хирургического лечения через 1, 3 и 6 месяцев (В, С, D)

Fig. 4. Patient B., 30 years. Acanthamoebic corneal ulcer on the day of admission (A) and after surgical treatment after 1, 3 and 6 months (B, C, D)

Таблица 2. Динамика изменения толщины роговицы (6 глаз)**Table 2.** The dynamics of changes in the thickness of the cornea (6 eyes)

Пациент / Patient	До операции / Before the operation	Через 1 мес./ After 1 month	Через 6 мес. / After 6 months
1	1030	524	437
2	1060	546	537
3	1102	591	397
4	1059	467	368
5	1043	491	564
6	1187	598	387

изменения толщины роговицы в период наблюдения отражена в таблице 2.

По результатам оптической когерентной томографии видно, что сформировавшееся помутнение занимает верхние слои стромы, и данные пациенты в дальнейшем могут стать претендентами на переднюю послойную кератопластику.

Положительная динамика отмечалась и при измерении максимально корригируемой остроты зрения до операции и после (табл. 3).

В 4 случаях эффект отсутствовал, в дальнейшем этим пациентам (3 глаза) была выполнена лечебная кератопластика, на одном глазу процесс был купирован медикаментозно в течение 6 месяцев.

У 3 пациентов на следующий день после вмешательства появился гипопион с уровнем от 1 до 3 мм, который купировался при усилении противовоспалительной терапии в течение 3 дней и не оказал отрицательного влияния на течение кератита.

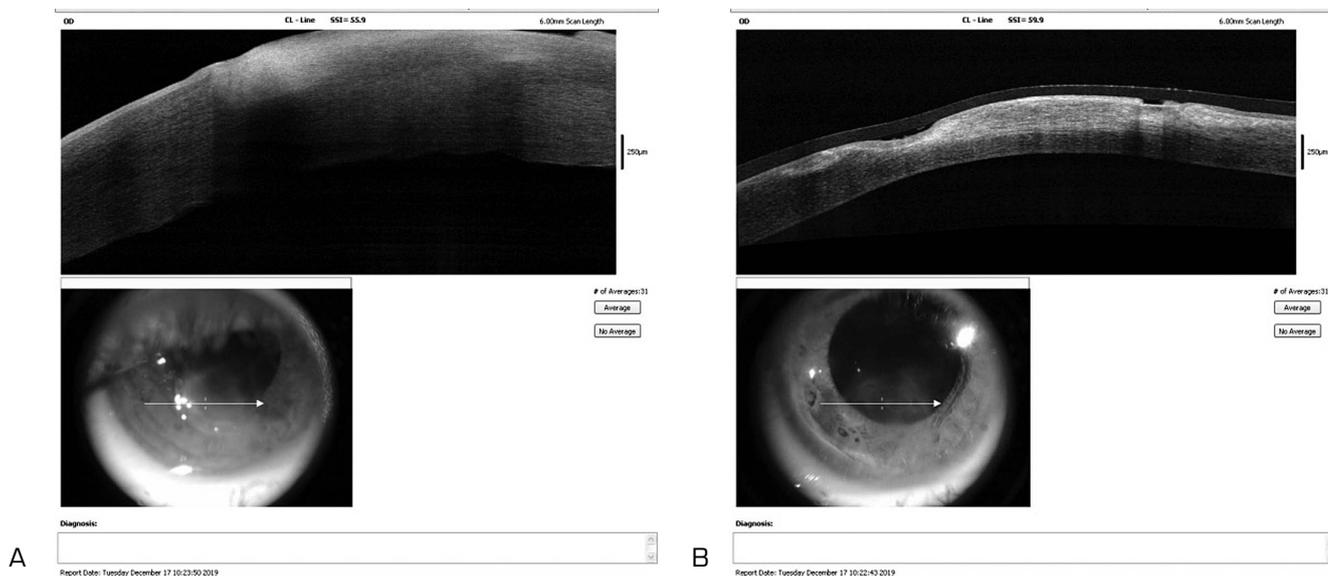
ОБСУЖДЕНИЕ

На ранней стадии акантамебного кератита комбинированная медикаментозная терапия может давать хоро-

шие результаты, однако не всегда удается вовремя установить правильный диагноз. В развитых стадиях АК часто остается лекарственно устойчивым. PASC-CXL за последние годы продемонстрировал многообещающие результаты в лечении резистентных форм бактериального кератита. Эффективность метода в лечении акантамебного и грибкового кератита остается спорной.

Предложенная нами комбинация хирургических методов для лечения медикаментозно резистентной формы акантамебного кератита показала эффективность в 60 % случаев и относительную безопасность. Удалось купировать роговичный синдром, добиться полной эпителизации, резорбции инфильтрата и повышения остроты зрения с $0,2 \pm 0,1$ до $0,42 \pm 0,1$. Во всех случаях успешного лечения через 6 месяцев после вмешательства по данным прижизненной конфокальной микроскопии отсутствовали признаки инфицирования роговицы.

Преимуществом метода фульгурации является возможность проводить коагуляцию язв и инфильтратов роговицы без воздействия на подлежащие неизмененные слои стромы с максимальным удалением некротической массы с повреждающим термическим воздействием на цисты и трофозоиды, при этом усиливая

**Рис. 5.** Пациентка Е., 24 года. Оптическая когерентная томография до хирургического лечения и через 1 мес.**Fig. 5.** Patient E. 24 years. Optical coherence tomography before surgical treatment and after 1 month

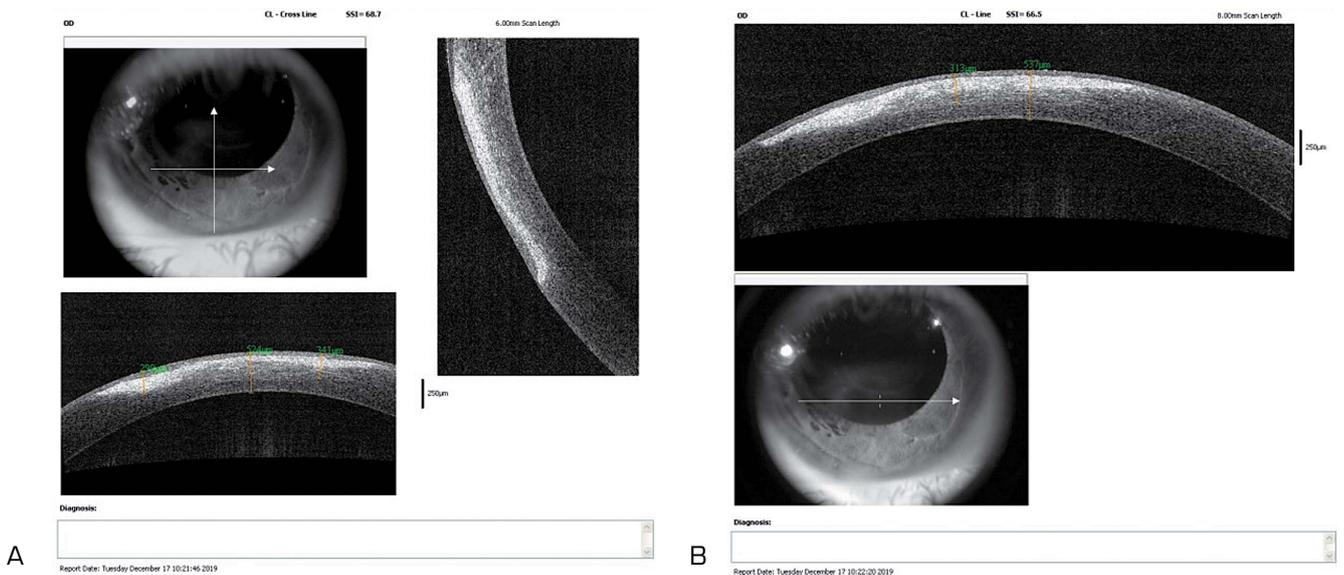


Рис. 6. Пациентка Е., 24 года. Оптическая когерентная томография через 6 месяцев

Fig. 6. Patient E. 24 years. Optical coherence tomography after 6 months

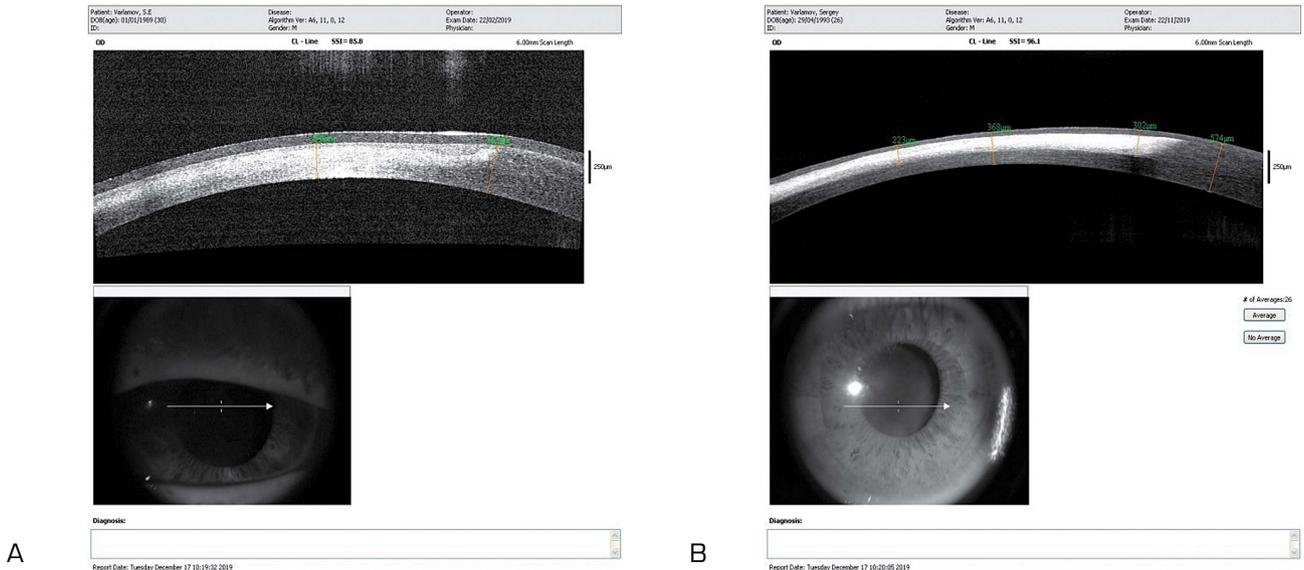


Рис. 7. Пациент В., 30 лет. Оптическая когерентная томография через 1 и 6 месяцев после хирургического лечения

Fig. 7. Patient B., 30 years. Optical coherence tomography 1 and 6 months after surgical treatment

Таблица 3. Динамика изменения остроты зрения (6 глаз)

Table 3. The dynamics of visual acuity (6 eyes)

Пациент / Patient	Максимально корригируемая острота зрения до операции (н/к) / Maximum corrected visual acuity before surgery	Максимально корригируемая острота зрения после операции / Maximum corrected visual acuity after surgery
1	0,3	0,5
2	0,2	0,5
3	0,1	0,3
4	0,3	0,5
5	0,2	0,4
6	0,05	0,3

эффект в более глубоких слоях роговицы посредством кросслинкинга.

Учитывая относительную безопасность способа, он может быть использован в тех случаях, когда медикаментозное лечение неэффективно, чтобы впоследствии при значительном снижении остроты зрения было возможно выполнить кератопластику уже с оптической целью с меньшим риском непрозрачного приживления роговичного трансплантата и рецидива инфекции после пересадки.

ХИЛОПАРИН-КОМОД® при длительном применении зарекомендовал себя как эффективный безопасный лубрикант, способствующий регенерации и поддержа-

нию качества эпителия роговицы после хирургического вмешательства и перенесенного кератита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный метод PACK-CXL совместно с фульгурацией может быть относительно безопасной и эффективной альтернативой неотложной кератопластике в лечении форм акантамебного кератита, устойчивого к традиционной медикаментозной терапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Труфанов С.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование;
Зайцев А.В. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций;
Шахбазян Н.П. — написание текста, подготовка иллюстраций, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1
- Kolli S., Aslanides I.M. Safety and efficacy of collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:949–957. DOI: 10.1517/14740338.2010.495117
- Gkika M., Labiris G., Kozobolis V. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A irradiation: A review of clinical and experimental studies. *Int Ophthalmol.* 2011;31:309–319. DOI: 10.1007/s10792-011-9460-x
- Tsugita A., Okada Y., Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta.* 1965;103(2):360–363. DOI: 10.1016/0005-2787(65)90182-6
- Goodrich R.P., Edrich R.A., Li J., Seghatchian J. The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci.* 2006;35(1):5–17. DOI: 10.1016/j.transci.2006.01.007
- Marschner S., Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 2011;38(1):8–18. DOI: 10.1159/000324160
- Ruane P.H., Edrich R., Gamp D., Keil S.D., Leonard R.L., Goodrich R.P. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion.* 2004;44:877–885. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03355.x
- Reddy H.L., Dayan A.D., Cavagnaro J., Gad S., Li J., Goodrich R.P. Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Transfus Med Rev.* 2008;22:133–153. DOI: 10.1016/j.tmr.2007.12.003
- Iseli H.P., Thiel M.A., Hafezi F., Kampmeier J., Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea.* 2008;27:590–594. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318169d698
- Hafezi F., Randleman J.B. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. *J Refract Surg.* 2014;30(7):438–439. DOI: 10.3928/1081597X-20140609-01
- Khan Y.A., Kashiwabuchi R.T., Martins S.A., Castro-Combs J.M., Kalyani S., Stanley P., Behrens A. Riboflavin and Ultraviolet Light A Therapy as an Adjuvant Treatment for Medically Refractive Acanthamoeba Keratitis. *Ophthalmology.* 2011;118(2):324–331. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.06.041
- Garduño-Vieyra L., Gonzalez-Sanchez C.R., Hernandez-Da Mota S.E. Ultraviolet-a light and riboflavin therapy for acanthamoeba keratitis: a case report. *Case reports in ophthalmology.* 2011;2(2):291–295. DOI: 10.1159/000331707
- Berra M., Galperin G., Boscaro G. Treatment of Acanthamoeba keratitis by corneal cross-linking. *Cornea.* 2013;32:174–178. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31825cea99
- del Buey M.A., Cristobal J.A., Casas P. Evaluation of in vitro efficacy of combined riboflavin and ultraviolet a for Acanthamoeba isolates. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:399–404. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.025
- Lamy R., Chan E., Good S.D., Cevallos V., Porco T.C., Stewart J.M. Riboflavin and ultraviolet A as adjuvant treatment against Acanthamoeba cysts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44:181–187. DOI: 10.1111/ceo.12644
- Kashiwabuchi R.T., Carvalho F.R., Khan Y.A. Assessing efficacy of combined riboflavin and UV-A light (365 nm) treatment of Acanthamoeba trophozoites. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:9333–9338. DOI:10.1167/iovs.11-8382
- Kandori M., Inoue T., Shimabukuro M., Hayashi H., Hori Y., Maeda N., Tano Y. Four cases of Acanthamoeba keratitis treated with phototherapeutic keratectomy. *Cornea.* 2010;29(10):1199–1202. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181d3d674
- Майчук Д.Ю., Чилингарян Л.Б., Кишкин Ю.И., Майчук Н.В. Хирургическое лечение акантамебного кератита методом фототерапевтической кератэктомии. Анализ проблемы и клинический случай. *Офтальмохирургия.* 2010;6:51–54. [Maychuk D.Yu., Chilingaryan L.B., Kishkin Yu.I., Maychuk N.V. Phototherapeutic keratectomy in case of acanthamoeba keratitis. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthalmic Surgery.* 2010;(6):51–54 (In Russ.)].
- Cheng Z., Xuguang S., Zhigun W., Ran L. In vitro amoebicidal activity of photodynamic therapy on Acanthamoeba. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1283–1286. DOI: 10.1136/bjo.2007.134288
- Binder P.S. Cryotherapy for medically unresponsive acanthamoeba keratitis. *Cornea.* 1989;8:106–114.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Труфанов Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, заведующий отделом реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Зайцев Алексей Владимирович
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1599-5138>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Шахбазян Наре Петросовна
аспирант отдела реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1857-6425>

ABOUT THE AUTHORS

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Trufanov Sergei V.
MD, head of the reconstructive surgery of the eye anterior segment department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Zaitsev Alexei V.
PhD, junior research associate of the reconstructive surgery of the eye anterior segment department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1599-5138>

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Shakhbazyan Nare P.
postgraduate
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1134-8574>

Усовершенствованная фемтолазерная факоэмульсификация катаракты с плотным ядром



Ю.Н. Юсеф



Г.В. Воронин



С.Н. Юсеф



А.С. Введенский

Л. Алхарки, Н.Ю. Школяренко, Е.В. Резникова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):733–738

Цель: разработка и клиническое изучение усовершенствованной технологии фемтолазерной факоэмульсификации (ФЭ) катаракты с плотным ядром. **Пациенты и методы.** Усовершенствованная фемтолазерная ФЭ катаракты с плотным ядром выполнена у 83 больных (93 глаза) (1-я группа), фемтолазерная ФЭ по известной методике, рекомендованной производителем, проведена у 72-х пациентов (78 глаз) (2-я группа), торсионная ФЭ — у 81 пациента (89 глаз) (3-я группа). Во всех группах оценивали степень интраоперационного миоза, эффективное время ультразвука, потерю клеток эндотелия роговицы. **Результаты.** Фемтолазерная ФЭ является эффективной методикой удаления катаракты с плотным ядром, которая позволяет значительно снизить энергетическую ультразвуковую нагрузку на ткани глаза. Предложенная методика инстилляций ингибиторов синтеза простагландинов и соблюдение минимального по возможности интервала между первым и вторым этапом вмешательства позволяют предупредить существенное интраоперационное сужение зрачка. Выраженное сужение зрачка (более чем на 2 мм) после фемтолазерного этапа отмечено в 7 (7,5 %) случаях в 1-й группе больных, в 15 (16,9 %) случаях во 2-й группе, в 5 случаях (6,4 %) в 3-й группе. Результаты исследования показали значительное уменьшение эффективного времени ультразвука при фемтолазерной ФЭ по сравнению с торсионной ФЭ. Эффективное время ультразвука было в 1-й группе (усовершенствованная технология фемтолазерной ФЭ) — $3,81 \pm 0,75$ с, во 2-й группе (известная технология фемтолазерной ФЭ) — $5,23 \pm 1,07$ с ($p < 0,05$), в 3-й группе (технология OZil) — $8,67 \pm 1,83$ с ($p < 0,05$). Уменьшение эффективного времени ультразвука стало определяющим фактором в снижении потери клеток эндотелия роговицы при обеих технологиях фемтолазерной ФЭ по сравнению с торсионной ФЭ. Средняя потеря клеток эндотелия роговицы через 3 месяца после операции составила $8,7 \pm 1,8$ % в 1-й группе, $10,3 \pm 2,1$ % во 2-й группе, $13,5 \pm 2,7$ % ($p < 0,05$) в 3-й группе пациентов. **Заключение.** Применение предложенной усовершенствованной технологии способствует решению ряда проблем, характерных для ФЭ с применением фемтосекундного лазера, а также обеспечивает возможность уменьшения эффективного времени ультразвука и потери клеток эндотелия роговицы.

Ключевые слова: катаракта, факоэмульсификация, фемтосекундный лазер, капсулорексис, фрагментация ядра

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Воронин Г.В., Юсеф С.Н., Введенский А.С., Алхарки Л., Школяренко Н.Ю., Резникова Е.В. Усовершенствованная фемтолазерная факоэмульсификация катаракты с плотным ядром. *Офтальмология*. 2020;17(4):733–738. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-733-738>

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

Конфликт интересов отсутствует



Improved Femtosecond Laser-Assisted Phacoemulsification of Hard Nucleus Cataract

Y.N. Yusef, G.V. Voronin, S.N. Yusef, A.S. Vvedenskiy, L. Alkharki, N.Y. Shkolyarenko, E.V. Reznikova

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):733–738

Purpose: The development and clinical study of improved femtosecond laser-assisted phacoemulsification (PE) technology of hard nucleus cataract. **Patients and methods.** Improved femtosecond laser-assisted PE of hard nucleus cataract performed in 83 patients (93 eyes) (1st group), known femtosecond laser-assisted PE technique performed in 72 patients (78 eyes) (2nd group), torsional PE performed in 81 patients (89 eyes) (3rd group). The degree of intraoperative myosis, effective ultrasound time, corneal endothelial cell loss were evaluated in all groups. **Results.** Femtosecond laser-assisted PE is an effective technique for hard nucleus cataract removal, which can significantly reduce the energy ultrasonic load on the eye tissue. The proposed method for the instillation of prostaglandin synthesis inhibitors and the observance of the minimum possible interval between the first and second stages of the operation can prevent significant intraoperative narrowing of the pupil. A significant narrowing of the pupil by more than 2 mm after the femtolaser stage was noted in 7 (7.5 %) cases in the 1st group of patients, in 15 (16.9 %) cases in the 2nd group, in 5 (6.4 %) cases in the 3rd group. The results of the study has shown a significant decrease in the effective ultrasound time for a femtosecond laser-assisted PE compared with a torsional PE. The effective ultrasound time was in the 1st group (improved technology of femtosecond laser-assisted PE) — 3.81 ± 0.75 , in the 2nd group (known technology of the femtosecond laser-assisted PE) — 5.23 ± 1.07 s ($p < 0.05$), in the 3rd group (OZil technology) — 8.67 ± 1.83 s ($p < 0.05$). The decrease in the effective ultrasound time has become a determining factor in reducing the loss of corneal endothelial cells in both femtosecond laser-assisted PE technologies compared to torsional PE. The average loss of corneal endothelial cells 3 months after surgery was 8.7 ± 1.8 % in the 1st group, 10.3 ± 2.1 % in the 2nd group, 13.5 ± 2.7 % ($p < 0.05$) in the 3rd group of patients. **Conclusion.** The proposed improved technology contributes to the solution of some problems that characterize femtosecond laser-assisted PE, and also helps to reduce the effective ultrasound time and the loss of corneal endothelial cells.

Keywords: cataract, phacoemulsification, femtosecond laser, capsulorhexis, nucleus fragmentation

For citation: Yusef Y.N., Voronin G.V., Yusef S.N., Vvedenskiy A.S., Alkharki L., Shkolyarenko N.Yu., Reznikova E.V. Improved Femtosecond Laser-Assisted Phacoemulsification of Hard Nucleus Cataract. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):733–738. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-733-738>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Важным этапом совершенствования технологии удаления катаракты стало внедрение в хирургическую практику фемтосекундного лазера, который позволяет выполнять ряд основных этапов хирургического вмешательства до вскрытия глазного яблока на новом, недостижимом для мануальной хирургической техники уровне [1–4]. Применение фемтосекундного лазера дает возможность получить практически идеальную центрацию и форму переднего капсулорексиса, а также обеспечить точность диаметра отверстия в передней капсуле до 0,01 мм. При этом достигается максимально возможная в настоящее время равномерность натяжения передней и задней капсулы хрусталика, что создает оптимальные условия для правильного полностью внутрикапсульного расположения интраокулярной линзы. Это особенно важно при имплантации современных мультифокальных ИОЛ с повышенными требованиями к качеству зрения в послеоперационном периоде [2, 5–7]. Использование фемтосекундного лазера обеспечивает возможность предварительной фрагментации ядра хрусталика до вскрытия глазного яблока. При этом программное обеспечение лазерной хирургической установки позволяет выполнять различные паттерны

фрагментации ядра. Это обуславливает существенное уменьшение эффективного времени ультразвука, что положительно сказывается на послеоперационном состоянии внутриглазных структур при прочих равных условиях по сравнению с чисто ультразвуковыми способами фактоэмульсификации (ФЭ). Согласно результатам большинства исследований использование фемтосекундного лазера позволяет в несколько раз уменьшать эффективное время ультразвука [4, 8–10].

Однако имеющийся у нас опыт выполнения более 2000 операций ФЭ с фемтолазерным сопровождением выявил возможности совершенствования данной хирургической технологии, показал пути решения некоторых специфических для фемтолазерной ФЭ проблем. Учитывая повышенный, по сравнению со стандартной ФЭ, выброс простагландинов из радужной оболочки в ходе фемтолазерного этапа вмешательства, представляется целесообразным усилить медикаментозную профилактику интраоперационного сужения зрачка, которое может существенно затруднять эмульсификацию фрагментов ядра и повышать травматичность операции. Кроме того, проведение эмульсификации фрагментов ядра в условиях развизшегося миоза связано с риском осложнений [9, 11, 12].

Ю.Н. Юсеф, Г.В. Воронин, С.Н. Юсеф, А.С. Введенский, Л. Алхарки, Н.Ю. Школяренко, Е.В. Резникова

Применение энергии лазерного излучения, в особенности повышенной мощности, для проведения капсулорексиса и предварительной фрагментации ядра хрусталика сопровождается негативным влиянием на ткани глазного яблока. Отмечена корреляция между уровнем энергии лазерного излучения и степенью выраженности воспалительной реакции в ответ на вмешательство [13–16], что обуславливает необходимость оптимизации параметров мощности фемтосекундного лазера в ходе выполнения переднего капсулорексиса и фрагментации ядра. Кроме того, представляет интерес поиск оптимальных паттернов лазерного воздействия на ядро хрусталика различной степени плотности при его предварительной фрагментации для максимально возможного снижения ультразвуковой энергетической нагрузки в ходе эмульсификации фрагментов.

Целью настоящего исследования явились разработка и клинический анализ усовершенствованной технологии фемтолазерной ФЭ катаракты с плотным ядром.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основе результатов обследования и хирургического лечения 236 пациентов (260 глаз) со старческой катарактой и ядром хрусталика IV степени плотности по классификации Буратто. Пациенты были разделены на три группы, не отличающиеся существенно по возрасту ($p > 0,05$). В 1-й группе было 83 больных (93 глаза) в возрасте от 69 до 79 лет (в среднем $73,2 \pm 1,2$ года), которым была произведена фемтолазерная ФЭ по разработанной нами модифицированной технологии.

Во 2-ю группу были включены 72 пациента (78 глаз) в возрасте от 67 до 79 лет (в среднем $72,9 \pm 1,3$ года), которым была выполнена ФЭ с фемтолазерным капсулорексисом и предварительной фрагментацией ядра по известной и рекомендованной производителем технологии фемтолазерной ФЭ.

В 3-ю группу вошел 81 пациент (89 глаз) в возрасте от 67 до 79 лет (в среднем $72,6 \pm 1,2$ года), которым была произведена торсионная ФЭ по технологии OZil.

Пациентов с осложненной и травматической катарактой, псевдоэкзофалиативным синдромом, сопутствующей офтальмологической патологией, а также сахарным диабетом и другими тяжелыми соматическими заболеваниями в исследование не включали.

Комплексное офтальмологическое обследование выполняли до хирургического вмешательства и на 1-й, 3-й день, через 1 и 3 месяца после хирургического вмешательства. До операции и через 3 месяца после во всех случаях проводили исследование толщины и состояния эндотелия роговицы. Пахиметрические исследования и оценку плотности эндотелия роговицы выполняли с помощью бесконтактного эндотелиального микроскопа SP-3000P (фирма Торсон, Япония). В ходе исследования определяли толщину роговицы в центре и плотность клеток эндотелия роговицы (количество

клеток в 1 мм^2). Исходная плотность эндотелия роговицы не имела каких-либо существенных различий во всех трех группах больных ($p > 0,05$).

Диаметр зрачка оценивали с помощью окуляра с микрометром с точностью до 0,1 мм перед выполнением фемтолазерного этапа хирургического вмешательства и перед проведением тоннельного роговичного разреза на втором этапе.

Стандартизацию параметров ультразвукового воздействия осуществляли по общепринятой методике путем вычисления эффективного времени ультразвука (T) по формуле: $T = P \times t / 100 \%$, где P — мощность факосистемы в %, t — время в секундах.

Обработку полученных результатов выполняли стандартными статистическими методами: Microsoft Office Excel, где M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ

Наш опыт выполнения фемтолазерной ФЭ показал, что, в отличие от торсионной ФЭ (технология OZil), инстилляций ингибиторов синтеза простагландинов только за несколько часов до операции бывает недостаточно для предупреждения интраоперационного миоза при использовании фемтосекундного лазера, который используют для проведения капсулорексиса и фрагментации ядра. При применении усовершенствованной технологии фемтолазерной ФЭ (1-я группа) за 3 дня до операции пациентам проводили инстилляцию ингибитора синтеза простагландинов 3 раза в день, а за 2 часа до операции 3 раза закапывали тот же препарат с интервалом 30 минут. Передний капсулорексис и предварительную фемтолазерную фрагментацию ядра выполняли с помощью лазерной хирургической системы Victus (Technolas Perfect Vision, Германия). Во всех случаях для полностью внутрикапсулярной фиксации интраокулярной линзы (ИОЛ) диаметр капсулорексиса составлял 5,0–5,2 мм. С целью снижения лазерной энергетической нагрузки на ткани глазного яблока и предупреждения такого крайне нежелательного явления, как коагуляция передних кортикальных слоев в зоне лазерной капсулотомии и слипания их с внутренней поверхностью передней капсулы, что вызывает значительное затруднение их удаления при проведении предложенной нами методики (1-я группа), уменьшали мощность фемтосекундного лазера с 7000 нДж (2-я группа), согласно известной технологии, до 6700 нДж (1-я группа).

У больных с IV степенью плотности ядра хрусталика согласно усовершенствованной технологии фемтолазерной ФЭ формировали 4 радиальных сегмента ядра хрусталика в сочетании с циркулярным рассечением ядра (цилиндры) от 1 до 7 мм, используя энергию импульсов фемтосекундного лазера величиной 7700 нДж. С целью предупреждения сохранения не полностью разделенных

задних слоев ядра, что бывает в ряде случаев и требует дополнительных манипуляций, особенно при плотном ядре, при известной методике фемтолазерной ФЭ (2-я группа), в 1-й группе уменьшали расстояние от зоны предварительной фрагментации ядра фемтосекундным лазером до задней капсулы хрусталика с 700 мкм, согласно известной методике, до 500 мкм. При этом ни в одном случае не отмечали какого-либо повреждения задней капсулы хрусталика. Эмульсификацию сформированных лазером фрагментов ядра начинали выполнять с центральной зоны ядра, то есть в зоне максимального воздействия фемтосекундного лазера.

Во 2-й группе инстилляций ингибитора синтеза простагландинов проводили по общепринятой методике — за 2 часа до операции с интервалом 30 минут. При проведении переднего кругового капсулорексиса мощность лазерных импульсов составляла согласно рекомендации производителя 7000 нДж. Для предварительной фемтолазерной фрагментации ядра выполняли 8 радиальных разрезов ядра с использованием мощности импульсов фемтосекундного лазера 8000–8300 нДж. Расстояние от зоны фрагментации ядра до задней капсулы составляло 700 мкм. Эмульсификацию сформированных фрагментов так же, как и в 1-й группе, начинали выполнять с центральной зоны ядра, где было максимальное воздействие фемтосекундным лазером.

Во всех случаях в 1-й и 2-й группах интервал между фемтолазерным воздействием и началом эмульсификации ядра не превышал 15 минут (от 5 до 14 минут): в 1-й группе в среднем $9,6 \pm 0,6$ минуты, во 2-й — $9,1 \pm 0,5$ минуты. Соблюдение интервала менее 15 минут между двумя основными этапами хирургического вмешательства является важным фактором предупреждения развития интраоперационного миоза в ходе фемтолазерной ФЭ. Эмульсификацию сформированных фрагментов в 1-й и 2-й группе больных выполняли с применением торсионной ФЭ и использованием установки Inifiniti Vision System.

В 3-й группе инстилляций ингибитора синтеза простагландинов проводили по общепринятой методике за 2 часа до операции с интервалом 30 минут. Выполняли мануальный круговой капсулорексис пинцетом диаметром 5,0–5,5 мм. Торсионную ФЭ осуществляли с использованием установки Inifiniti Vision System (технология OZil), ядро фрагментировали по методике stop and chop.

В качестве вископротектора во всех группах использовали одинаковые препараты. Для интраокулярной коррекции афакии во всех трех группах внутрикапсулярно имплантировали гидрофобную акриловую ИОЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты применения усовершенствованной технологии фемтолазерной ФЭ показали ее высокую эффективность при удалении катаракты с плотным ядром (IV степени плотности). Все операции прошли без интраоперационных осложнений. Предложенная методика

инстилляций ингибиторов синтеза простагландинов и соблюдение минимального по возможности интервала между первым и вторым этапом вмешательства позволяют предупредить существенное интраоперационное сужение зрачка, которое является одной из проблем фемтолазерной ФЭ.

Выраженное сужение зрачка более чем на 2 мм после фемтолазерного этапа было значительно реже при использовании разработанной методики применения ингибиторов синтеза простагландинов и отмечено в 7 (7,5 %) случаях в 1-й группе больных, что не имеет существенных отличий от торсионной факоэмульсификации в 3-й группе, в которой оно отмечено в 5 случаях (6,4 %). В то же время во 2-й группе при применении стандартной методики инстилляций перед фемтолазерной ФЭ 3 раза только за 2 часа с интервалом 30 минут выраженное сужение зрачка выявлено в 15 (16,9 %) случаях.

Уменьшение мощности импульсов фемтосекундного лазера с 7000 до 6700 нДж в ходе выполнения переднего кругового капсулорексиса при усовершенствованной технологии хирургического вмешательства (1-я группа) позволило решить характерную для фемтолазерной ФЭ проблему, связанную с коагуляцией в ходе капсулорексиса передних слоев кортикальных масс и слипания их с передней капсулой хрусталика, что существенно затрудняет удаление кортикальных масс, увеличивает продолжительность манипуляций и требуемый объем ирригационного раствора и, как следствие, повышает травматичность всей операции, прежде всего в отношении эндотелия роговицы. Предложенная технология позволила уменьшить частоту этого крайне нежелательного явления с 11,5 % во 2-й группе до 1,1 % в 1-й группе. Возможно, с этим связан и отмеченный в 1 (1,3 %) случае во 2-й группе радиальный надрыв края переднего капсулорексиса, что связано с риском его распространения к экватору хрусталика, в то время как в 1-й и 3-й группах край капсулорексиса оставался ровным без признаков надрыва.

Результаты исследования показали значительное уменьшение эффективного времени ультразвука при фемтолазерной ФЭ по сравнению с торсионной ФЭ, что является важнейшим фактором снижения травматичности операции. Это отмечено и в ряде других современных исследований, посвященных ФЭ с фемтолазерным сопровождением [4, 9, 10]. В то же время, как показало проведенное исследование, уменьшение этого показателя зависит от выбора оптимального паттерна предварительной фемтолазерной фрагментации ядра хрусталика. Эффективное время ультразвука составляло при использовании усовершенствованной технологии фемтолазерной ФЭ (1-я группа) $3,81 \pm 0,75$ с, при применении известной технологии фемтолазерной ФЭ (2-я группа) — $5,23 \pm 1,07$ с ($p < 0,05$), при использовании торсионной ФЭ (3-я группа) — $8,67 \pm 1,83$ с ($p < 0,05$) (табл.).

Таблица. Среднее эффективное время ультразвука по группам оперированных больных в секундах и процент потери клеток эндотелия

Table. Average effective ultrasound time by groups of operated patients in seconds and the percentage of endothelial cell loss

	Технология удаления катаракты / Cataract removal technology		
	усовершенствованная фемтолазерная ФЭ (1-я группа) / advanced Femto-Laser phacoemulsification (1st group)	известная методика фемтолазерной ФЭ (2-я группа) / classical Femto-Laser phacoemulsification (2nd group)	торсионная ФЭ (3-я группа) / torsion phacoemulsification (3rd group)
Эффективное время ультразвука (в секундах) / Effective ultrasound time (in seconds)	3,81 ± 0,75	5,23 ± 1,07* (p (1–2) < 0,05)	8,67 ± 1,83* (p (1–3) < 0,05) (p (2–3) < 0,05)
Потеря клеток эндотелия роговицы (в %) / Loss of corneal endothelial cells (in %)	8,7 ± 1,8	10,3 ± 2,1 (p (1–2) > 0,05)	13,5 ± 2,7* (p (1–3) < 0,05) (p (2–3) < 0,05)

Примечание: * — различия достоверны (p < 0,05).

Note: * — the differences are significant (p < 0.05).

Уменьшение эффективного времени ультразвука стало определяющим фактором в снижении потери клеток эндотелия роговицы при обеих технологиях фемтолазерной ФЭ по сравнению с торсионной ФЭ (табл.). Средняя потеря клеток эндотелия роговицы через 3 месяца после хирургического вмешательства составила 8,7 ± 1,8 % в 1-й группе, 10,3 ± 2,1 % — во 2-й группе, 13,5 ± 2,7% (p < 0,05) — в 3-й группе пациентов. При этом не отмечено каких-либо существенных изменений (p > 0,05) в результатах пахиметрии через 3 месяца после операции.

Во 2-й группе в 6 (7,7 %) случаях отмечено неполное разделение фемтосекундным лазером задних слоев ядра хрусталика. Для полного разделения задних слоев требовались дополнительные манипуляции шпателем и ультразвуковым наконечником. В 1-й группе, когда расстояние от зоны лазерной фрагментации до задней капсулы хрусталика было уменьшено с 700 до 500 мкм, во всех случаях было полное разделение задних слоев ядра хрусталика в ходе предварительной фемтолазерной фрагментации ядра.

Максимально скорректированная острота зрения не имела существенных отличий в трех группах пациентов и зависела от состояния нейрорецепторного аппарата глаза. В обеих группах после фемтолазерной ФЭ ИОЛ имела полностью внутрикапсульную фиксацию. Край оптики ИОЛ был на всем протяжении покрыт лоскутом передней капсулы хрусталика. В то же время в 3-й

группе после торсионной ФЭ с мануальной техникой выполнения переднего капсулорексиса при биомикроскопии с широким зрачком в 4 (4,5 %) случаях имел место сегментарный выход края оптики ИОЛ из-под края капсулорексиса, что было связано с несколько овальной формой выполненного пинцетом переднего капсулорексиса по сравнению с идеально круглой формой фемтолазерного капсулорексиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фемтолазерная ФЭ является высокоэффективной методикой удаления катаракты с плотным ядром, которая позволяет значительно снизить энергетическую ультразвуковую нагрузку на ткани глаза в ходе хирургического вмешательства. Применение предложенной усовершенствованной технологии способствует решению ряда проблем, характерных для фемтолазерной ФЭ при выполнении переднего капсулорексиса и фрагментации плотного ядра хрусталика, а также позволяет уменьшать эффективное время ультразвука и потерю клеток эндотелия роговицы.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Ю.Н. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Воронин Г.В. — научное редактирование; Юсеф С.Н. — сбор и обработка материала; Введенский А.С. — сбор и обработка материала, техническое редактирование; Алхарки Л. — подготовка и оформление библиографии; Школяренко Н.Ю. — сбор и обработка материала, написание текста; Резникова Е.В. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- 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 = Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2012;12(3):7–10 (In Russ.).]
- 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., Mamikonyan V., Yusef Y., Yusef S., Ivanov M., Avetisov K. Hybrid phacoemulsification: a new stage in the improvement of cataract surgery. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2014;130(2):4–7 (In Russ.).]
- Nagy Z., Takacs A., Filkorn T., Kránitz K., Gyenes A., Juhász É., Sándor G., Kovacs L., Juhász T., Slade S. Complications of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2014;40(1):20–28. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.08.046
- Nagy Z., Kránitz K., Takacs A., Miháltz 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
- 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 = Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2012;12(4):16–18 (In Russ.).]
- Аветисов К.С., Иванов М.Н., Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Асламазова А.Э., Фокина Н.Д. Морфологические и клинические аспекты передней капсулотомии в факохирургии с применением фемтосекундного лазера. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(4):83–88. [Avetisov K.S., Ivanov M.N., Yusef Yu.N., Yusef S.N., Aslamazova A.E., Fokina N.D. Morphological and clinical aspects of anterior capsulotomy in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2017;133(4):83–88 (In Russ.).] DOI: 10.17116/ophthalma2017133483-88
- Chen X., Yu Y., Song X., Zhu Y., Wang W., Yao K. Clinical outcomes of femtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification surgery for

- hard nuclear cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(4):486–491. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.01.010
9. Dick H.B., Schultz T. A Review of Laser-Assisted Versus Traditional Phacoemulsification Cataract Surgery. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:7–18. DOI: 10.1007/s40123-017-0080-z
 10. Bascaran L., Alberdi T., Martinez-Soroa I., Sarasqueta C., Mendicuti J. Differences in energy and corneal endothelium between femtosecond laser-assisted and conventional cataract surgeries: prospective, intraindividual, randomized controlled trial. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(8):1308–1316. DOI: 10.18240/ijo.2018.08.10
 11. Jun J., Hwang K., Chang S., Joo C. Pupil-size alterations induced by photodisruption during femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015;41(2):278–285. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.10.027
 12. Schultz T., Joachim S., Stellbogen M., Dick H. Prostaglandin release during femtosecond laser-assisted cataract surgery: main inducer. *J. Refract. Surg.* 2015;31(2):78–81. DOI: 10.3928/1081597X-20150122-01
 13. Mayer W.J., Klaproth O.K., Ostovic M., Hengerer F.H., Kohnen T. Femtosecond laser-assisted lens surgery depending on interface design and laser pulse energy: results of the first 200 cases. *Ophthalmologie.* 2014;111(12):1172–1177. DOI: 10.1007/s00347-014-3043-y
 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 capsulorhexes: an immunohistochemical study. *J. Refract. Surg.* 2015;31(5):290–294. DOI: 10.3928/1081597X-20150423-01
 15. Aly M.G., Shams A., Fouad Y.A., Hamza I. Effect of lens thickness and nuclear density on the amount of laser fragmentation energy delivered during femtosecond assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(4):485–489. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.11.014
 16. Masuda Y., Igarashi T., Oki K., Kobayashi M., Takahashi H., Nakano T. Free radical production by femtosecond laser lens irradiation in porcine eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(8):1168–1171. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.02.035

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Юсеф Наим
доктор медицинских наук, врио директора
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Воронин Григорий Викторович
доктор медицинских наук, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Саид Наим
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Введенский Андрей Станиславович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Алхарки Лаис
научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Школярченко Наталья Юрьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Резникова Екатерина Васильевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Yusef Yusef N.
MD, acting director
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Voronin Grigoriy V.
MD, head of the modern treatment methods in ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Yusef Said N.
PhD, senior researcher of the modern treatment methods in ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

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

Research Institute of Eye Diseases
Alkharki L.
researcher of the modern treatment methods in ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Shkolyarenko Natalya Y.
PhD, senior researcher of the modern treatment methods in ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Reznikova Ekaterina V.
PhD, researcher of the modern treatment methods in ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

К вопросу о классификации и применении методики моновидения при эксимерлазерной коррекции рефракции и возможностях предварительного моделирования целевой рефракции у пациентов с первичной миопией, астигматизмом, анизометропией и пресбиопией

Е.И. Беликова^{1,2}Т.В. Перова¹

¹ ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
просп. Буденного, 26, корп. 2, Москва, 105118, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):739-745

Сочетание у пациентов таких аномалий рефракции, как астигматизм высокой и средней степени с анизометропией и пресбиопией, значительно снижает качество жизни, прежде всего в связи с тем, что методы их коррекции весьма ограничены. Очковая коррекция, как правило, плохо переносима или невозможна в случае анизометропии более 2,0 дптр, а при высокой степени астигматизма возможности контактной коррекции ограничены при астигматизме более 2,5 дптр. Поэтому такие пациенты часто лишены возможности полноценной зрительной реабилитации и предпочитают вовсе не использовать средства коррекции, что значительно снижает качество их жизни и может стать причиной астенопии, нарушения бинокулярного зрения и снижения фузионных резервов. С возрастом эта проблема усугубляется развитием пресбиопии, первые проявления которой у таких пациентов возникают раньше, чем у их ровесников-эметропов. С развитием эксимерлазерных технологий стало возможным помочь большему числу пациентов с самыми тяжелыми нарушениями рефракции, но эти методики по-прежнему имеют значительные ограничения при использовании у пациентов с пресбиопией, особенно в случае высокой потребности пациента в хорошем зрении вблизи. Пациенты с высокой степенью астигматизма и анизометропией требуют особенно тщательного обследования и предварительного моделирования целевой рефракции на этапе планирования хирургического вмешательства, для этого в нашей практике мы используем мягкие контактные линзы (МКЛ). Использование для этой цели очковых линз не всегда позволяет адекватно прогнозировать результат и удовлетворенность пациента лечением. Наиболее точным и приближенным к послеоперационному состоянию рефракции и аккомодации мы считаем метод моделирования рефракционного результата с применением мягких контактных линз, который широко используется в нашей клинике. Данная методика особенно эффективна у пациентов с пресбиопией, которым планируется эксимерлазерная коррекция основных аномалий рефракции. В статье представлен клинический случай бинокулярной эксимерлазерной коррекции сложного миопического астигматизма высокой и средней степени у пациентки с анизометропией и пресбиопией, которой было проведено два этапа эксимерлазерной коррекции по технологии LASIK (Custom Q) с предварительным моделированием послеоперационного результата с использованием МКЛ.

Ключевые слова: эксимерлазерная коррекция, LASIK, МКЛ, роговичный астигматизм, анизометропия, пресбиопия

Для цитирования: Беликова Е.И., Перова Т.В. К вопросу о классификации и применении методики моновидения при эксимерлазерной коррекции рефракции и возможностях предварительного моделирования целевой рефракции у пациентов с первичной миопией, астигматизмом, анизометропией и пресбиопией. *Офтальмология*. 2020;17(4):739-745. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-739-745>

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

Конфликт интересов отсутствует



On Classification and Application of Monovision Technique for Excimer Laser Correction and on Possible of Preliminary Target Refraction Modeling in Patients with Primary Myopia, Astigmatism, Anisometropia and Presbyopia

E.I. Belikova^{1,2}, T.V. Perova¹

¹Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova
Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

²Federal Institute of the Professional Development
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):739–745

The combination of such refractive errors as high and medium astigmatism with anisometropia and presbyopia considerably reduces patients' standard of living, first of all because methods of the correction stated are very limited. Spectacle correction is, as a rule, extremely uncomfortable or impossible in case of an anisometropia of more than 2.0 dioptres and a high degree of astigmatism; opportunities of contact lenses correction are limited in case of an astigmatism of more than 2.5 dioptres. Therefore these patients are often deprived of adequate visual rehabilitation and prefer not to use means of optical vision correction at all which considerably lowers their quality of life and can be the reason of asthenopia, violation of binocular vision and decrease in fusional reserves. This problem is aggravated with the development of a presbyopia when patients get older. The first manifestations of it reveal themselves in such patients earlier than in emmetrops, their age-mates. Excimer laser technology development has made it possible to help a large number of patients with the most severe refractive disorders, but these techniques still have significant limitations in patients with presbyopia, especially in case of a patient's strong need for keen eyesight at a close distance. In addition, these patients require a particularly careful examination and preliminary modeling of target refraction at the planning stage of a surgical intervention, for which we use soft contact lenses in our practice. Target refraction modeling with spectacle lenses does not always allow to adequately predict the patient satisfaction with the results of correction. We consider the method of target refraction modeling using soft contact lenses to be the most accurate for this objective; it is widely used in our clinic. This technique is especially effective in patients with presbyopia, who are planning excimer laser correction of the most common types of refractive errors. The article presents a clinical case of binocular excimer laser correction of a high and medium degree compound myopic astigmatism in a patient with anisometropia and presbyopia, which was performed in two stages using LASIK (Custom Q) technology after the preliminary target refraction modeling with the use of soft contact lenses.

Keywords: excimer laser correction, LASIK, soft contact lenses, corneal astigmatism, anisometropia, presbyopia

For citation: Belikova E.I., Perova T.V. On Classification and Application of Monovision Technique for Excimer Laser Correction and on Possible of Preliminary Target Refraction Modeling in Patients with Primary Myopia, Astigmatism, Anisometropia and Presbyopia. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(4): 739–745. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-739-745>

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

There is no conflict of interests

Полноценная коррекция пресбиопии должна предусматривать восстановление или компенсацию утраченной аккомодации, нивелирование оптических аберраций, а также лечебные мероприятия по активизации бинокулярного взаимодействия [1]. Несмотря на активные поиски, на данном этапе офтальмология пока не владеет адекватным технологическим решением восстановления естественных механизмов аккомодации. Именно поэтому наиболее эффективными и безопасными, по нашему мнению, являются методики функциональной оптической компенсации слабости аккомодации с учетом первичной аметропии и остаточных запасов естественной аккомодации.

Формирование пресбиопии при сохранении прозрачности оптических сред является показанием для ряда рефракционных хирургических вмешательств на роговице [1]. При использовании эксимерлазерных технологий у пациентов старше 40 лет важно помнить о возрастных изменениях роговицы и глазной поверхности в целом, которые усугубляются длительным ношением контактных линз, изменением гормонального

фона и другими факторами, вызывающими развитие синдрома сухого глаза и повышающими риск интра- и послеоперационных осложнений, таких как эпителиопатия, эрозии роговицы и др. [2]. Модифицированная тканесохранная методика LASIK, применяемая в нашей практике, позволяет свести риск подобных осложнений к минимуму, что особенно актуально при необходимости повторных вмешательств на роговице¹. Важным в этом возрасте является эргономический (профессиональный) аспект коррекции². Поскольку пациенты пресбиопического возраста находятся на пике творческих и физических сил и, как правило, ведут активную профессиональную и социальную жизнь, является необходимым тщательное планирование и выбор методики коррекции с учетом повседневной деятельности и индивидуальных потребностей каждого пациента (вождение автомобиля, спорт, работа на близком расстоянии) [1, 3–5].

¹ Беликова Е.И. Технология хирургической реабилитации пациентов с пресбиопией: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. С. 71–76.

² Розенблюм Ю.З. Оптометрия. Подбор средств коррекции зрения. СПб., 1996. 196 с.

Е.И. Беликова, Т.В. Перова

Контактная информация: Перова Татьяна Викторовна teny99@mail.ru

Одной из методик оптической компенсации утраченной аккомодации является коррекция по типу моновида. При этом искусственно создается анизометропия с миопией от $-0,5$ до $-2,5$ на недоминантном глазу. В литературе описаны методики коррекции по принципу моновида с формированием анизометропии от 1,5 до 2,5 дптр, которые изначально были использованы в интраокулярной коррекции пресбиопии [6–10]. Данные методики позволяют получить достаточную остроту зрения на близком расстоянии с сохранением высокой остроты зрения вдаль [1].

В связи с широким распространением контактной коррекции, эксимерлазерной хирургии и имплантации частично аккомодирующих и псевдоаккомодирующих ИОЛ появилась необходимость в усовершенствовании и создании новой рабочей классификации моновида по степени анизометропии для применения в вышеперечисленных случаях. При использовании данной классификации для отбора пациентов на различные методы коррекции пресбиопии необходимо включать в предоперационное обследование тест на определение ведущего глаза, тест на переносимость анизометропии и определение остаточных запасов абсолютной аккомодации. В нашей клинике применяется рабочая классификация моновида, представленная в таблице.

Как следует из представленной классификации, варианты мини- и микромоновидения могут быть использованы для очковой, контактной коррекции, при рефракционных вмешательствах, а также при имплантации ИОЛ, в том числе и мультифокальных.

Однако недостатком моновида является ухудшение стереозрения, контрастной чувствительности, нарушение восприятия в зоне Панума, изменения в поле зрения [6]. Все это приводит к затруднениям при вождении автомобиля и при выполнении сложных зрительных задач, требующих прецизионной четкости [1]. Кроме того, не каждый пациент способен адаптироваться

даже к минимальной анизометропии. Люди старше 40 лет, особенно имевшие одинаковую рефракцию обоих глаз на протяжении предшествующей жизни, с трудом адаптируются к искусственно вызванной анизометропии³ [11, 12]. При использовании данной методики важно правильно определить доминантный глаз, т.к. в большинстве случаев его следует оставлять эмметропичным. По данным литературы, эмметропия на доминантном глазу при коррекции по принципу моновида дает большую удовлетворенность пациентов и лучшую переносимость анизометропии [6]. Однако бывают исключения, когда более комфортной является анизометропия с привычной миопией на доминантном глазу. Чтобы избежать ошибок и повторных операций при планировании рефракционных вмешательств, особенно у пациентов с исходно сложной рефракцией (высокие степени астигматизма), важно иметь инструмент, позволяющий моделировать послеоперационный рефракционный результат, чтобы спрогнозировать возможные адаптационные трудности. Таким инструментом, наиболее точно имитирующим для пациента результат эксимерлазерной коррекции, может быть применение мягких контактных линз.

В качестве примера, наглядно демонстрирующего преимущества и особенности данной методики, приводится следующий клинический случай:

Пациентка С., 44 г. Диагноз: ОУ — Миопия средней степени. Анизометропия. Сложный миопический астигматизм высокой степени (роговичный). Пресбиопия. Рефракционная амблиопия слабой степени. Периферическая витреохориоретинальная дегенерация. Жалобы на низкую остроту зрения обоих глаз вдаль, ухудшение четкости зрения вблизи, нестабильность зрения, повышенную зрительную утомляемость, невозможность подобрать очки.

³ Беликова Е.И. Технология хирургической реабилитации пациентов с пресбиопией: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 29 с.

Таблица. Клиническая классификация моновида (по степени анизометропии) (Белинова Е.И., 2017)

Виды моновида	Степень анизометропии (дптр)	Возможности применения (на основании теста на переносимость анизометропии)
Классическое	1,75–3,0	Коррекция пресбиопии при астигматизме монофокальными ИОЛ и МКЛ
Мини-моновидение	1,0–1,5	Коррекция пресбиопии эксимерлазерными методами и МКЛ
Микромоновидение	0,25–0,75	Коррекция пресбиопии МКЛ, эксимерлазерными методами, при астигматизме частично аккомодирующими* и псевдоаккомодационными мультифокальными ИОЛ

Примечание: * — речь идет о моделях, аккомодирующих ИОЛ типа Crystalens 500 HD, которые были зарегистрированы в РФ и имплантировались при астигматизме для частичной коррекции пресбиопии, однако в связи с недостаточной аккомодирующей способностью требовали создания микромоновидения для комфортного видения вблизи и вдаль.

Table. The clinical classification of monovision (according to the degree of anisometropia) (Belikova E.I., 2017)

Type of monovision	The degree of anisometropia (diopters)	The possibility of applying (based on the anisometropia tolerance test)
Classical	1.75–3.0	Correction of presbyopia with monofocal IOLs (in case of pseudophakia) and soft contact lenses
Mini-monovision	1.0–1.5	Correction of presbyopia with excimer laser methods and soft contact lenses
Micro-monovision	0.25–0.75	Correction of presbyopia with soft contact lenses, excimer laser methods, partially accommodative* and pseudo accommodative multifocal IOLs (in case of pseudophakia)

Note: * — this refers to such accommodative IOL kinds as Crystalens 500 HD, which were registered in Russian Federation and have been used to the partially presbyopia correction, but needed to use the micro-monovision correction for comfort near and far vision due to the accommodation power shortage.

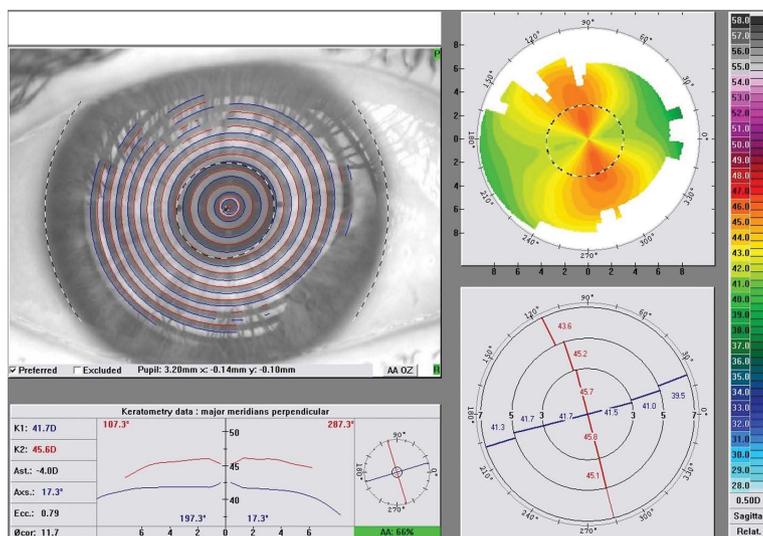


Рис. 1. Топограмма передней поверхности роговицы пациентки до эксимерлазерной коррекции (Wave Light Topolyzer). Правый глаз

Fig. 1. Corneal image: anterior surface of patient's cornea before excimer laser correction (Wave Light Topolyzer). Right Eye

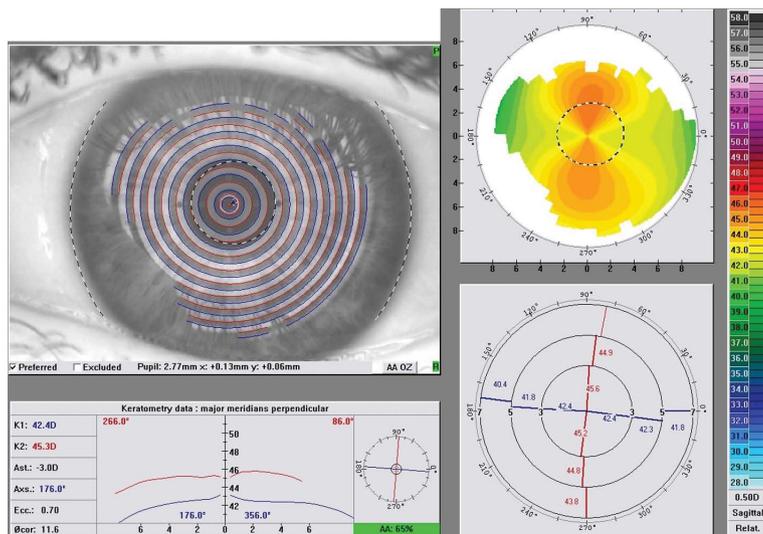


Рис. 2. Топограмма передней поверхности роговицы пациентки до эксимерлазерной коррекции (Wave Light Topolyzer). Левый глаз

Fig. 2. Corneal image: anterior surface of patient's cornea before excimer laser correction (Wave Light Topolyzer). Left Eye

Анамнез: миопия и астигматизм с детства, очки не переносит, поэтому на протяжении всей жизни средствами коррекции не пользуется. Травм, заболеваний глаз не было, операций на глазах в течение жизни не проводилось. По роду деятельности предъявляет высокие требования к остроте зрения вблизи, так как работает операционной сестрой (есть необходимость различать мелкие детали на расстоянии 30–40 см, а также длительно фиксироваться на близких объектах).

Данные обследования: OU — спокойны. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, единичные точечные помутнения на периферии хрусталика.

Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ход и калибр сосудов не изменен, макулярная зона без патологии, на периферии левого глаза незначительные проявления «иневидной» дегенерации без угрозы формирования разрывов.

VOD = 0,15, sph –0,5 cyl –5,75 ax 17 = 0,7.

VOS = 0,04, sph –2,75 cyl –3,5 ax 179 = 0,85.

Данные объективной рефракция в циклоплегии:

OD sph 0,0 cyl –5,5 ax 17;

OS sph –2,0 cyl –3,5 ax 178.

Данные субъективной рефракции в циклоплегии:

VOD = c cyl –5,5 ax 17 = 0,7;

VOS = co sph –2,0 cyl –3,5 ax 178 = 0,95.

Данные пахиметрии: OD — 521 мкм OS — 522 мкм.

На кератотопограмме передней и задней поверхности признаков кератоконуса не выявлено (рис. 1–4).

Характер зрения — бинокулярный (неустойчивый) был определен с помощью четырехточечного теста. Доминантный глаз — левый (определено с помощью теста Майлза в условиях полной очковой коррекции). В условиях полной коррекции в пробной оправе острота зрения вблизи составляла не более 0,6 бинокулярно на расстоянии 40 см, что не могло удовлетворить зрительные потребности пациентки. Учитывая молодой возраст и отсутствие значимых изменений в хрусталике обоих глаз, было решено проводить коррекцию с помощью эксимерлазерной технологии. В связи с наличием астигматических жалоб существовали медицинские показания для полной коррекции роговичного астигматизма на обоих глазах⁴. Совместно с пациенткой было принято решение о поиске оптимальной коррекции для близи с возможной немаксимальной остротой зрения вдаль. Было решено проводить коррекцию по типу моновидения с остаточной миопией слабой степени, большей на недоминантном (правом) глазу. Поиск оптимальной целевой рефракции осложнялся тем, что пациентка с трудом переносила полную коррекцию астигматизма и анизометропии в пробной оправе, что физиологически объяснимо. Кроме того, при полной коррекции для дали зрение вблизи бинокулярно составляло 0,4–0,5 и абсолютно не удовлетворяло пациентку — оптимальное расстояние вблизи определялось как 20 см и острота зрения — не ниже 0,8.

В связи с вышеперечисленными особенностями пациентка была предупреждена о вероятности двухили трехэтапного хирургического вмешательства.

⁴ Розенблюм Ю.З. Оптометрия. Подбор средств коррекции зрения. СПб., 1996. 169 с.

Был запланирован первый этап эксимерлазерной коррекции с целью полной коррекции роговичного астигматизма, неполной коррекции миопии на левом глазу (до миопии $-1,0$), а также с целью формирования миопии $-2,5$ на правом (недоминантном) глазу. В пробной оправе пациентка отмечала удовлетворительную остроту зрения вдаль ($0,5$ бинокулярно) и вблизи ($0,8$ бинокулярно). Некоторый зрительный дискомфорт при моделировании с помощью очков был расценен как плохая переносимость очковой коррекции. Операцию проводили с помощью эксимерлазерной установки Wavelight EX 500 с использованием кастомизированного профиля абляции (Custom Q). Данный протокол имеет следующие преимущества перед стандартным протоколом:

- сферическая и астигматическая коррекция объединены в один профиль абляции;

- распределение энергии по центру и периферии рассчитывается согласно предоперационному радиусу и показателям асферичности роговицы;

- сохранение естественной асферичности роговицы и минимизация отрицательного влияния абляции на природную сферическую aberrацию, что особенно важно при коррекции миопии и миопического астигматизма, т.к. позволяют сохранить максимально возможную четкость и контрастную чувствительность.

Послеоперационный период протекал с незначительными явлениями эпителиопатии на левом глазу, которые исчезли к концу первого месяца после операции. Через месяц после коррекции была достигнута стабилизация показателей рефракции. Данные осмотра: OU — спокойны. Роговица прозрачная. Глубжележащие структуры без изменений.

Данные объективной рефракции:

OD sph $-2,5$ cyl $-0,5$ ax 159;

OS sph $-1,25$ cyl $-0,25$ ax 56.

Данные субъективной рефракции:

VOD = $0,15$, sph $-2,5$ cyl $-0,5$ ax 159 = $0,95$;

VOS = $0,5$, sph $-1,0$ cyl $-0,25$ ax 56 = $1,0$.

Биокулярная острота зрения вдаль составила $0,5$, вблизи $0,8$.

По данным кератометрии и кератотопограммы роговичный астигматизм на обоих глазах не превышал

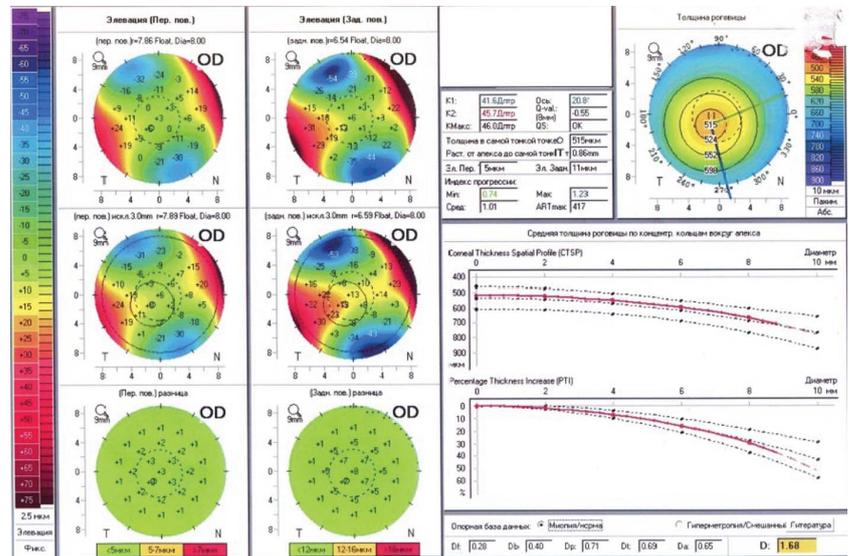


Рис. 3. Топограмма передней и задней поверхности роговицы и пахиметрическая карта пациентки до эксимерлазерной коррекции (Pentacam). Правый глаз

Fig. 3. Corneal image: anterior and posterior surface, pachymetry map of patient's cornea before excimer laser correction (Pentacam). Right Eye

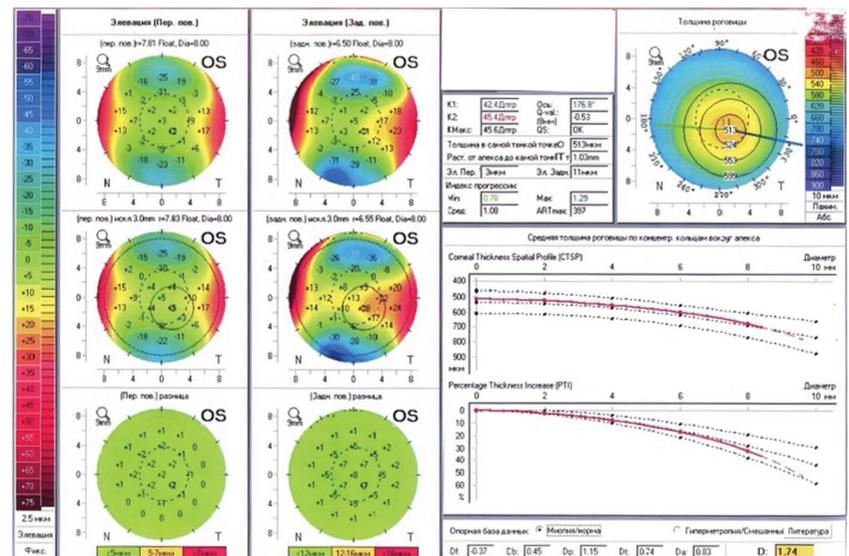


Рис. 4. Топограмма передней и задней поверхности роговицы и пахиметрическая карта пациентки до эксимерлазерной коррекции (Pentacam). Левый глаз

Fig. 4. Corneal image: anterior and posterior surface, pachymetry map of patient's cornea before excimer laser correction (Pentacam). Left Eye

$0,25$ диоптрии (рис. 5–6). Несмотря на то что была достигнута целевая рефракция, моделированная предварительно в пробной оправе, а также полностью был нивелирован роговичный астигматизм, пациентка отмечала явления астенопии: трудности фокусировки и недостаточно четкое зрение вблизи, головные боли при зрительных нагрузках и общий зрительный дискомфорт. Полученный результат не удовлетворял профессиональные зрительные потребности пациентки, работа на близком расстоянии была затруднительна. В течение 3 месяцев после коррекции рефракционные показатели

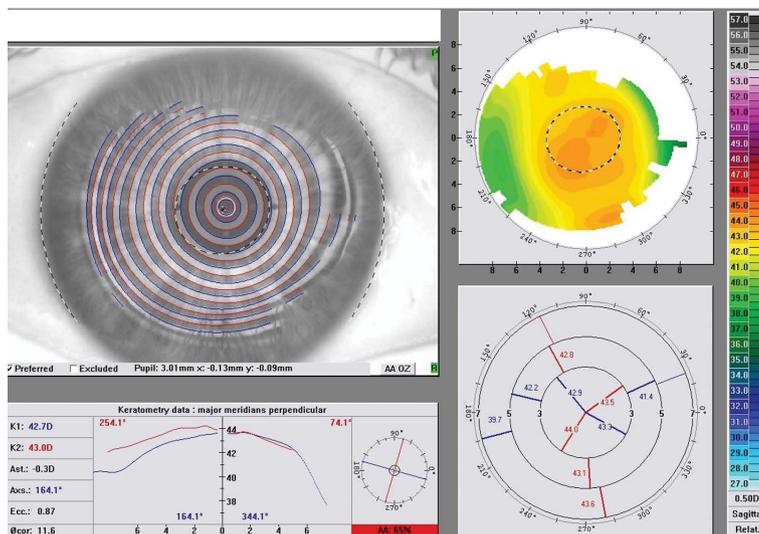


Рис. 5. Топограмма передней поверхности роговицы после первого этапа эксимерлазерной коррекции (Wave Light Topolyzer). Правый глаз

Fig. 5. Corneal image: anterior corneal surface after first stage of excimer laser correction (Wave Light Topolyzer). Right Eye

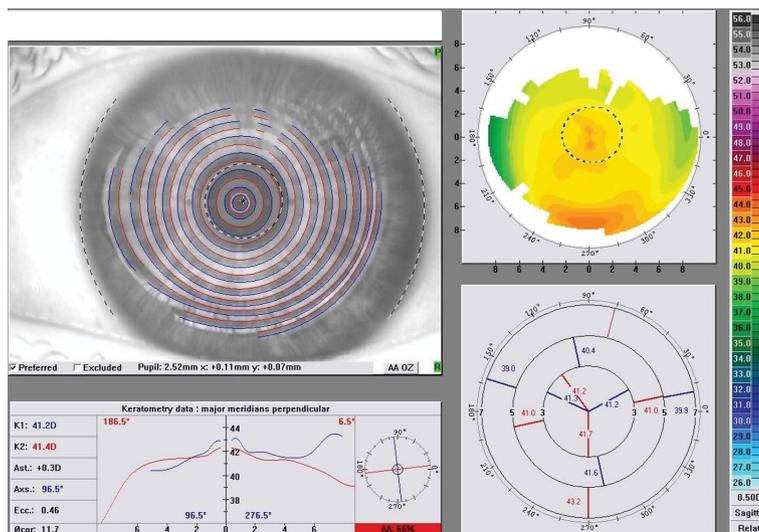


Рис. 6. Топограмма передней поверхности роговицы после первого этапа эксимерлазерной коррекции (Wave Light Topolyzer). Левый глаз

Fig. 6. Corneal image: anterior corneal surface after first stage of excimer laser correction (Wave Light Topolyzer). Left Eye

стабилизировались, но зрительный дискомфорт сохранялся. Коррекция левого глаза положительными линзами улучшала качество зрения вблизи и уменьшала астенопические жалобы.

Поскольку высокий роговичный астигматизм был полностью нивелирован, было проведено моделирование оптимальной коррекции с помощью однодневных МКЛ Bio True фирмы Vaush&Lomb. В условиях полной контактной коррекции доминантным становился правый глаз (определено с помощью теста Майлза). С целью выбора оптимальной бинокулярной коррекции

на дальнем и ближнем расстоянии было выполнено несколько проб с МКЛ. Пациентка отмечала наибольшую удовлетворенность зрением вдаль и вблизи в следующих условиях:

OD: МКЛ $-1,75$ (практически полная коррекции миопии, остаточная миопия $-0,5$);

OS: МКЛ $+1,75$ (индуцированная миопия слабой степени $-2,5$).

Данные рефрактометрии в МКЛ:

OD sph $-0,5$ cyl $-0,5$ ax 162;

OS sph $-2,25$ cyl $-0,25$ ax 40.

Острота зрения в МКЛ:

VOD = 0,5, со sph $-0,5$ = 0,9;

VOS = 0,1, со sph $-2,75$ = 0,8;

VOU = 0,6, вблизи 1,0 (расстояние 30–35 см с учетом профессиональных потребностей).

Зрительная адаптация заняла порядка 12 часов и включала выполнение профессиональных и повседневных задач: чтение, просмотр телевизора и использование компьютера. После периода адаптации пациентка отмечала высокую удовлетворенность остротой зрения вдаль и вблизи, а также полное отсутствие астенопических жалоб.

На основании полученных данных было принято решение о проведении второго этапа коррекции с учетом доминантного глаза с целевой рефракцией правого глаза $-0,5$, левого $-2,5$. Второй этап также выполняли по методике тканесохранной операции LASIK, в ходе проведения которой осложнений не отмечалось. Явления эпителиопатии на правом глазу исчезли в течение месяца на фоне применения кератопротекторов.

Через месяц после второго этапа коррекции была достигнута стабилизация рефракции и получены следующие данные:

OU — спокойны. Роговица прозрачная. Глубжележащие структуры без изменений.

Данные объективной рефракции:

OD sph $-0,5$ cyl $-0,25$ ax 172;

OS sph $-3,0$ cyl $-0,5$ ax 165.

Данные субъективной рефракции:

VOD = 0,7, со sph $-0,75$ = 1,0;

VOS = 0,15, со sph $-3,75$ cyl $-0,25$ ax 175 = 1,0.

Бинокулярно острота зрения вблизи составила 1,0, вдаль 0,8. Жалобы отсутствовали, пациентка была полностью удовлетворена полученной остротой зрения вдаль и вблизи, отмечала высокий уровень комфорта в профессиональной и повседневной деятельности. Особенностью явилось нестабильное бинокулярное зрение вдаль (по четырехточечному тесту), что имело место еще до хирургического лечения. Наилучшее бинокулярное взаимодействие отмечалось на средних расстояниях и вблизи.

ВЫВОДЫ

Выбор оптимальной методики коррекции у пациентов со сложной рефракцией, высокими степенями астигматизма и анизометропией несет в себе определенные трудности в тех случаях, когда полная коррекция очковыми линзами плохо переносима и может исказить результаты стандартных оптометрических тестов (в частности, определение доминантного глаза). Явления пресбиопии усложняют этот выбор, но не исключают возможность использования методов эксимерлазерной коррекции. Целевые показатели рефракции должны подбираться индивидуально, исходя из зрительных потребностей пациента в профессиональной и повседневной деятельности. Метод эксимерлазерной коррекции по типу моновидения с остаточной миопией слабой степени, большей на недоминантном глазу, может быть с успехом применен у пациентов с явлениями пресбиопии, которые предъявляют высокие требования к остроте зрения вблизи. Для моделирования рефракционного результата в таких случаях предпочтительней использовать МКЛ — как наиболее физиологичный инструмент, позволяющий оценить планируемый рефракционный результат и удовлетворенность пациента хирургическим лечением. Время зрительной адаптации

в МКЛ, моделирующих целевую рефракцию, должно быть достаточным и включать в себя профессиональную и повседневную деятельность пациента. Методика предварительного моделирования целевой рефракции при помощи МКЛ представляет большой практический интерес и может быть широко использована в практике при планировании эксимерлазерной коррекции пациентам со сложной рефракцией, а также в случаях неудовлетворенности пациентов результатами уже проведенной эксимерлазерной коррекции. Ухудшение стереозрения, снижение уровня бинокулярного взаимодействия при коррекции по принципу моновидения физиологически обосновано и предсказуемо и может быть также спрогнозировано при предварительном моделировании с помощью МКЛ. С целью минимизации этих негативных эффектов возможно применение курсового диллоптического лечения с целью расширения фузионных возможностей и улучшения зрительной реабилитации. Эффективность этих методик у пациентов с коррекцией по принципу моновидения является предметом отдельных исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Беликова Е.И. — проведение операций и научное редактирование;
Перова Т.В. — моделирование МКЛ, обследование, послеоперационное ведение пациента, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пресбиопия. Под ред. Розановой О.И., Шуко А.Г. М., 2015:85–106. [*Presbyopia*. Edited by Rozanova O.I., Shchuko A.G. Moscow, 2015:85–106 (In Russ.)].
2. Румянцева О.А., Сливак И.А. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2004;5(4):158. [Rumyantseva O.A., Spivak I.A. Some age-related changes of morphologic structures of human cornea. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2004;5(4):158 (In Russ.)].
3. Hashemi H., Khabazkhoob M., Jafarzadehpour E. Population — based study of presbyopia in Shahroud, Iran. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2012;40(9):863–868. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02799.x
4. Hudson C. How to succeed with multifocal contact lenses. *Optometry Today*. 2011;51(2):45–49.
5. Varma R., Wang M.Y., Ying-Lai M. The prevalence and risk indicators of uncorrected refractive error and unmet refractive need in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *J. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(12):5264–5273. DOI: 10.1167/iovos.08-1814
6. Pallikaris I.G., Plainis S., Charman W.N. *Presbyopia: Origins, Effects, and Treatment*. SLACK Incorporated, 2012:143–150.
7. Cox C., Krueger R. Monovision with laser vision correction. *Ophthalmology Clinic of North America*. 2006;19(1):71–75. DOI: 10.1016/j.ohc.2005.10.002
8. Goldberg D. Laser in situ keratomileusis monovision. *J. Cataract Refract Surg.* 2001;27(9):1449–1455. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01001-x
9. Evans B. Monovision: a review. *Ophthalm Physiol Opt.* 2007;27(5):417–439. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2007.00488.x
10. Jain S., Arora I., Azar D.T. Success of monovision in presbyopes: review of the literature and potential applications to refractive surgery. *Survey of Ophthalmology*. 1996;40(6):491–499.
11. Erickson P., Schor C. Visual function with presbyopic contact lens correction. *Optom. Vis. Sci.* 1990;67(1):22–28. DOI: 10.1097/00006324-199001000-00006
12. Rajagopalan A.S., Bennett E.S., Lakshminarayanan V. Visual performance of subjects wearing presbyopic contact lenses. *Optom. Vis. Sci.* 2006;83(8):611–615. DOI: 10.1097/01.opx.0000232185.00091.45

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»
Беликова Елена Ивановна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, главный врач
просп. Буденного, 26, корп. 2, Москва, 105118, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
Перова Татьяна Викторовна
врач-офтальмолог первой категории
просп. Буденного, 26, корп. 2, Москва, 105118, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova
Federal Institute of the Professional Development
Belikova Elena I.
MD, Professor of the ophthalmology department, chief doctor
Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova
Perova Tatiana V.
ophthalmologist
Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных



Л.А. Катаргина



Н.Б. Чеснокова



О.В. Безнос

Н.А. Осипова, А.Ю. Панова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):746–751

Многофакторность патогенеза ретинопатии недоношенных (РН) делает актуальным поиск новых участников развития патологической неоваскуляризации. При этом в последние годы внимание ученых привлекает участие ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в развитии вазопротеративных заболеваний сетчатки. **Цель:** изучение роли АТ-II в патогенезе экспериментальной РН (ЭРН) на оригинальной модели заболевания. **Пациенты и методы.** С целью воспроизведения ЭРН крысят породы Вистар ($n = 15$) вместе с родившей их самкой, начиная с первых суток после рождения, на 14 суток помещали в инкубатор, в котором каждые 12 часов концентрация кислорода менялась от 60 до 15 %. Затем крысят помещали в условия с нормальным содержанием кислорода (21 %). На протяжении эксперимента в помещении поддерживали постоянный температурный (+26 °С) и световой (12 часов день, 12 часов ночь) режим. Контрольную группу составили крысята ($n = 12$), находившиеся с момента рождения в условиях с нормальным содержанием кислорода (21 %). Партии крысят опытной ($n = 5$) и контрольной ($n = 4$) группы выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки. Всем крысятам проводили бинокулярную энуклеацию, после этого глазное яблоко вскрывали по лимбу, удаляли роговицу и хрусталик вместе с остатками персистирующей сосудистой сумки и гиалоидной артерии, выделяли сетчатку, в образцах которой измеряли содержание ангиотензина-II (АТ-II) с помощью набора для ИФА. **Результаты.** На 7-е сутки эксперимента уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной группы составил $0,19 \pm 0,02$ пг/мг белка и был достоверно выше по сравнению с данным показателем в группе контроля ($0,12 \pm 0,01$ пг/мг белка). На 14-е и 21-е сутки эксперимента уровень АТ-II не имел достоверных отличий между группами. **Заключение.** На 7-е сутки эксперимента, т.е. на сроке, соответствующем существованию аваскулярных зон сетчатки, в обеих исследуемых группах животных уровень АТ-II был достоверно выше по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о патогенетической роли данного участника РАС в индукции патологической неоваскуляризации при ЭРН и о его возможной прогностической функции до манифестации заболевания, что имеет несомненное практическое значение.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, эксперимент, крысиная модель, патогенез, ренин-ангиотензиновая система

Для цитирования: Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2020;17(4):746–751. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751>

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

Конфликт интересов отсутствует

Благодарность. Авторы выражают благодарность руководителю научного экспериментального центра ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России д.б.н. Щипановой А.И. за предоставление лабораторных животных и помощь в соблюдении протокола эксперимента.



Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity

L.A. Katargina, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, N.A. Osipova, A.Yu. Panova
Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):746–751

The multifactorial nature of the retinopathy of prematurity (ROP) pathogenesis, makes the thorough study of the mechanism of pathological retinal neovascularization actual. However recently the attention of scientists has been attracted by the participation of renin-angiotensin system (RAS) in the development of retinal vasoproliferative diseases. **Purpose:** to study the role of AT-II in the pathogenesis of experimental ROP (EROP) in the original model of the disease. **Material and methods.** To reproduce EROP Wistar rats ($n = 15$) were exposed to the oxygen concentration varying from 60 to 15% every 12 hours for 14 days from the first day after birth followed by room air for 7 days. Throughout the experiment, the room maintained a constant temperature (+26 °C) and light regime (12 hours a day, 12 hours a night) modes. Control rats ($n = 12$) were born and kept under normal oxygen content (21 %). Batches of EROP ($n = 5$) and control ($n = 4$) rats were sacrificed on 7, 14 and 21 days. All rats underwent binocular enucleation, after which every eyeball was opened on the limb, the cornea and lens were removed with the remains of a persistent vascular bag and a hyaloid artery. Retinas were isolated, homogenized and stored at -20 °C. Angiotensin-II (AT-II) in homogenates was measured using the IFA kit. **Results.** On the 7th day of the experiment, the level of AT-II in the retina of the experimental group rats was 0.19 ± 0.02 pg/mg protein that was significantly higher than in controls (0.12 ± 0.01 pg/mg protein). On the 14th and 21st days concentrations of AT-II in EROP and control groups had no significant difference. **Conclusion.** On the 7th day of the experiment, i.e. at the period corresponding to the existence of avascular retinal zones in both groups concentration of AT-II in the retinas of rats with EROP was significantly higher than in controls. This fact indicate the role of this proangiogenic factor in the induction of pathological neovascularization in ROP. Possible prognostic function of this parameter during the period before ROP manifestation has undoubted practical significance.

Keywords: retinopathy of prematurity, rat model, pathogenesis, renin-angiotensin system

For citation: Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Osipova N.A., Panova A.Yu. Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):746–751. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751>

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

There is no conflict of interests

Acknowledgment: A.I. Schipanova for providing animals.

Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелая вазо-пролиферативная витреоретинальная патология, которая остается одной из ведущих причин необратимого билатерального нарушения зрительных функций у детей во всем мире [1]. Повышение эффективности лечения РН, а следовательно, увеличение частоты благоприятных исходов заболевания и снижение показателей инвалидности находятся в тесной взаимосвязи с углублением понимания патогенеза заболевания, поскольку, несмотря на многолетние исследования, многие аспекты его до конца не ясны.

Важно отметить, что ретинальный ангиогенез представляет собой крайне сложный процесс, который регулируется многоуровневой системой взаимодействующих про- и ангиогенных факторов [2]. При преждевременном рождении детей васкуляризация сетчатки «вынуждена» завершаться во внеутробных «экстремальных» условиях на фоне развивающегося дисбаланса регуляторных факторов, что в ряде случаев приводит к нарушению данного процесса.

В последние годы внимание ученых привлекает роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе вазо-пролиферативных заболеваний сетчатки. Еще в 1996 г. была выявлена экспрессия мРНК ренина, ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в глазу человека [3]. В 2005 г. была опубликована работа, в которой сообщалось об участии РАС в развитии

сосудистой сети сетчатки у крысят [4]. В ряде клинических испытаний было отмечено, что прием ингибитора АПФ лизиноприла уменьшал частоту развития ретинопатии у пациентов с диабетом [5], что привело к довольно широкому изучению роли РАС в развитии диабетической ретинопатии [6, 7].

Публикации, посвященные исследованию участия данной системы в патогенезе РН, в настоящее время немногочисленны [8–10]. Наше внимание в этом аспекте привлек эффекторный пептид РАС — ангиотензин-II (АТ-II), поскольку было показано, что в дополнение к его хорошо известной гемодинамической активности АТ-II также является фактором роста, стимулирующим пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, миграцию перицитов и гипертрофию гладкомышечных клеток [11], а основным медиатором ангиогенных свойств АТ-II может быть VEGF [12, 13].

Целью нашего исследования стало изучение роли АТ-II в патогенезе экспериментальной ретинопатии недоношенных (ЭРН) на оригинальной модели заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 27 крыс породы Вистар в соответствии с ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики GLP», постановлением главного государственного врача РФ

L.A. Katargina, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, N.A. Osipova, A.Yu. Panova

Contact information: Osipova Nataly A., natashamma@mail.ru

Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity

№ 51 от 29.08.2014 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом.

С целью воспроизведения ЭРН крысят ($n = 15$) вместе с родившей их самкой, начиная с первых суток после рождения, на 14 суток помещали в инкубатор, где каждые 12 часов концентрация кислорода менялась от 60 до 15%. Затем крысят помещали в условия с нормальным содержанием кислорода (21 %). На протяжении эксперимента в помещении поддерживали постоянный температурный (+26 °C) и световой (12 часов день, 12 часов ночь) режим. Контрольную группу составили крысята ($n = 12$), находившиеся с момента рождения в условиях с нормальным содержанием кислорода (21 %).

Крысят из каждой группы выводили из эксперимента на 7-е ($n = 9$), 14-е ($n = 9$) и 21-е ($n = 9$) сутки. Всем крысятам проводили бинокулярную энуклеацию, глазное яблоко вскрывали по лимбу, удаляли роговицу и хрусталик вместе с остатками персистирующей сосудистой сумки и гиалоидной артерии, выделяли сетчатку. Каждую сетчатку помещали в 200 мкл литического буфера Lysis buffer-3 (Cloud-Clone Corp., США), гомогенизировали с помощью ультразвукового гомогенизатора UP50H (Hielscher, Германия), центрифугировали 10 мин. при 3000 об/мин. Супернатант замораживали и хранили при -20 °C до исследования. В гомогенатах определяли содержание АТ-II с помощью ИФА-набора ELISA kit for АТ-II (rat) (Cloud-Clone corp., США) и концентрацию белка по Лоури [14].

Таблица 1. Уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы на 7-е сутки эксперимента (пг/мг белка)

Table 1. The content of АТ-II in the rats retina homogenates of the experimental and control groups on the 7th day (pg / mg protein)

№ пробы / № sample	Опытная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group
1 OD	0,186	0,099
1 OS	0,190	0,092
2 OD	0,168	0,114
2 OS	0,162	0,141
3 OD	0,175	0,151
3 OS	0,192	0,122
4 OD	0,193	0,140
4 OS	0,239	0,121
5 OD	0,223	-
5 OS	0,188	-
Среднее значение / Mean	0,19	0,12
Среднее отклонение / Mean deviation	0,01	0,01
<i>p</i>	0,0009	

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета Statistica 10. Исследуемые выборки подвергнуты тесту на нормальность распределения. Показатели с нормальным распределением представлены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (m), достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95 % оценена с помощью непараметрического U -критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 7-е сутки эксперимента уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной группы (0,19 пг/мл белка) был достоверно выше по сравнению с данным показателем в группе контроля (0,12 пг/мл белка) ($p < 0,01$) (табл. 1).

Важно отметить, что на данном сроке, согласно проведенным нами ранее исследованиям, и в опытной, и в контрольной группе крысят на периферии сетчатки определялись аваскулярные зоны без признаков патологической вазопротиферации [15].

На 14-е и 21-е сутки эксперимента уровень АТ-II не имел достоверных отличий между группами (табл. 2, 3) за счет значимого роста данного показателя в контрольной группе к 14-м суткам и соразмерного роста в обеих группах к 21-м суткам.

Как нами было описано ранее [15], гистологически на 14-е сутки, т.е. в период окончания воздействия переменных концентраций кислорода, у крысят с ЭРН на периферии сетчатки наблюдается повышенная по сравнению с контролем плотность сосудов капиллярного типа, сопровождающаяся отеком слоя ганглиозных клеток. В препаратах полутонких срезов сетчатки у крысят опытной группы обращает на себя внимание гиперхромность ядер эндотелиальных клеток (в то время как ядра эндотелиальных клеток крысят контрольной группы гипохромны), что свидетельствует об изменениях метаболизма эндотелиальных клеток, характеризующих их повышенный пролиферативный потенциал, а также наличие сосудов с многочисленными ответвлениями. Иммуногистохимическое исследование с антителами к ядерному антигену пролифилирующих клеток (PCNA), проведенное на сетчатках крысят с ЭРН на 14-е сутки, показало положительную экспрессию в ядрах эндотелиальных клеток сосудов сетчатки, что является подтверждением их пролиферативной активности. Выявленные на данном сроке изменения аналогичны 1–2-й стадии активной фазы РН в клинке.

На 21-е сутки у крысят опытной группы отмечаются начальные явления экстраретинальной пролиферации капилляров ганглиозного слоя сетчатки в стекловидное тело, в то время как у крысят контрольной группы состояние сосудистой системы сетчатки на данном сроке не отличается от 14-х суток. Клинически выявленные на данном сроке изменения соответствуют 3 стадии активной фазы РН [15].

Таблица 2. Уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы на 14-е сутки эксперимента (пг/мг белка)**Table 2.** The content of AT-II in the rats retina homogenates of the experimental and control groups on the 14th day (pg / mg protein)

№ пробы / № sample	Опытная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group
1 OD	0,190	0,142
1 OS	0,163	0,164
2 OD	0,172	0,131
2 OS	0,199	0,168
3 OD	0,210	0,157
3 OS	–	0,218
4 OD	0,153	0,248
4 OS	0,175	0,236
5 OD	0,190	–
5 OS	0,187	–
Среднее значение / Mean	0,18	0,18
Среднее отклонение / Mean deviation	0,01	0,03

Таким образом, на сроке, соответствующем наличию аваскулярных зон сетчатки в обеих исследуемых группах животных, уровень АТ-II в сетчатке крысят с ЭРН достоверно превышал таковой у крысят контрольной группы, что может свидетельствовать о патогенетической роли данного участника РАС в индукции патологической неоваскуляризации при ЭРН, а также о его возможной прогностической роли до манифестации заболевания, что имеет несомненное практическое значение в плане совершенствования системы скрининга РН и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем на сроках, соответствующих непосредственному развитию патологической неоваскуляризации при ЭРН [15], уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы был сопоставим. Более того, при оценке динамики уровня АТ-II в обеих группах животных можно отметить, что в контрольной группе наблюдался рост данного показателя от срока к сроку, в то время как в опытной группе он оставался практически неизменным по сравнению с исходным значением на момент начала проявления ЭРН, что может быть следствием компенсации данного звена регуляции ангиогенеза в указанные сроки и прерывания других патогенетических факторов (рис. 1).

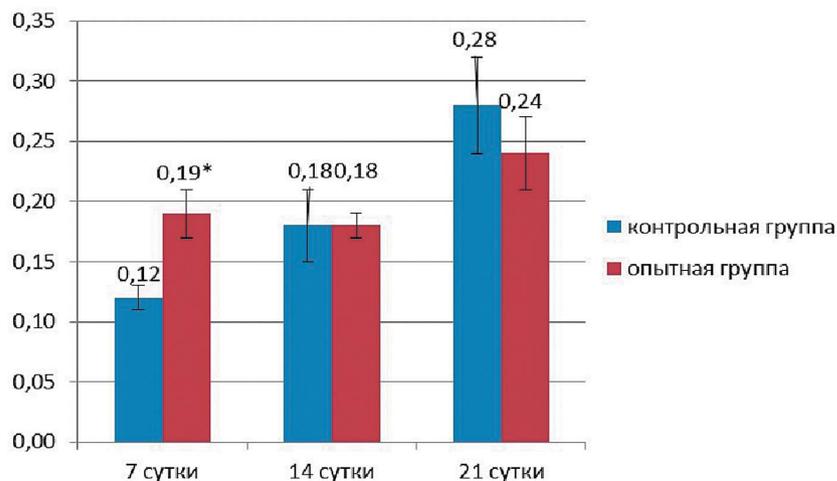
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточная эффективность существующих методов лечения РН, особенно тяжелых атипичных форм заболевания, которые развиваются у выжива-

Таблица 3. Уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы на 21-е сутки эксперимента (пг/мг белка)**Table 3.** The content of AT-II in the rats retina homogenates of the experimental and control groups on the 21th day (pg / mg protein)

№ пробы / № sample	Опытная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group
1 OD	0,176	0,225
1 OS	0,217	0,249
2 OD	0,242	0,245
2 OS	–	0,254
3 OD	0,215	0,277
3 OS	0,217	–
4 OD	0,255	0,389
4 OS	0,244	0,334
5 OD	0,330	–
5 OS	0,248	–
Среднее значение / Mean	0,24	0,28
Среднее отклонение / Mean deviation	0,03	0,04

ющих недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении, делает очевидной необходимость поиска новых подходов к лечению данной патологии. Кроме того, важно отметить, что в настоящее время мониторинг РН предполагает проведение многократных осмотров, являющихся значимой рабочей нагрузкой для врача-офтальмолога, а также оказывающих стрессовое действие на детей и сопряженных с рядом возможных осложнений в связи с развитием окулокардиальных и окулопультмональных рефлексов. При этом следует подчеркнуть, что заболевание развивается менее чем у половины детей группы риска и только у 6,9 %

**Рис. 1.** Динамика содержания АТ-II в гомогенатах сетчатки крысят опытной и контрольной группы (пг/мг белка)Примечание: * — достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,01$).**Fig. 1.** The dynamics of the AT-II content in the rat pups retinal homogenates of the experimental and control groups (pg/mg protein)Note: * — significant difference from the control group ($p < 0.01$).

из них достигает «пороговой» стадии, требующей лечения [16]. С учетом указанных обстоятельств, а также принимая во внимание экономическую составляющую, в последние годы предпринимаются попытки совершенствования существующего протокола скрининга РН. В основе новых подходов лежит поиск дополнительных клинических и, в особенности, лабораторных критериев, позволяющих выявлять пациентов высокого и низкого риска развития РН [17].

Таким образом, вопросы поиска новых подходов к профилактике, лечению и прогнозированию развития РН остаются по-прежнему крайне актуальными, являясь основой для проведения многочисленных исследований во всем мире. Полученные нами данные вносят непосредственный вклад в успешное решение данных проблем. Они позволяют рассматривать высокий уровень АТ-II в сетчатке крысят на 7-е сутки эксперимента, т.е. на сроке, предшествующем неоваскуляризации, в качестве индуктора патологического неангиогенеза при развитии РН. Практическое значение полученных результатов состоит в возможности оценки уровня АТ-II в качестве прогностического признака развития ЭРН, а в плане

экстраполирования на клиническую практику — высокий уровень АТ-II в сыворотке крови недоношенных детей на доклинической стадии РН может служить в качестве потенциального прогностического лабораторного критерия скрининга заболевания. Возможность раннего прогнозирования развития РН позволит на доклинической стадии выделить детей с высоким прогностическим риском в особую группу, что важно в плане коррекции протокола скрининга и тактики ведения таких детей на этапах выхаживания.

Кроме того, полученные данные дают возможность рассматривать АТ-II в качестве мишени для разработки новых методов медикаментозной профилактики развития РН, что, безусловно, требует проведения дальнейших исследований, учитывая влияние данного фактора на сосудистый тонус и риск развития серьезных побочных эффектов, связанных с применением его ингибиторов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Катаргина Л.А. — научное редактирование;
Чеснокова Н.Б. — научное редактирование;
Безнос О.В. — проведение биохимических исследований, редактирование;
Осипова Н.А. — написание текста, оформление библиографии;
Панова А.Ю. — написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yonekawa Y., Thomas B.J., Thanos A., Todorich B., Drenser K.A., Trese M.T., Capone A. Jr. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: expanding the boundaries of diagnosis and treatment. *Retina*. 2017;37(12):2208–2225. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001719
- Катаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А. Роль системного дисбаланса цитокинов в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;4:16–20. [Katargina L.A., Slepova O.S., Demchenko E.N., Osipova N.A. The role of the systemic disbalance of serum cytokine levels in pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya ophthalmologiya*. 2015;4:16–20 (In Russ.)].
- Wagner J., Jan Danser A.H., Derckx F.H., de Jong T.V., Paul M., Mullins J.J., Schalekamp M.A., Ganten D. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for the intraocular renin-angiotensin system. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80:159–163. PMID: 8814748
- Sarlos S., Wilkinson-Berka J.L. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005;46(3):1069–1077. DOI: 10.1167/iovs.04-0885. PMID: 15728567
- Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellari A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J.H. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet*. 1998;351:28–31. PMID: 9433426
- Moravski C.J., Skinner S.L., Stubbs A.J. The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes: transgenic and interventional studies. *Am. J. Pathol*. 2003;162:151–160. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63806-0. PMID: 12507898
- Kle Gilbert R.E., Kelly D.J., Cox A.J. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2000;43:1360–1367. DOI: 10.1007/s001250051539. PMID: 11126403
- Lonchamp M., Pennel L., Dubault J. Hyperoxia/normoxia-driven retinal angiogenesis in mice: A role for angiotensin II. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002;42:429–432.
- Downie L.E., Hatzopoulos K.M., Pianta M.J., Vingrys A.J., Wilkinson-Berka J.L., Kalloniatis M., Fletcher E.L. Angiotensin type-I receptor inhibition neuroprotective to amacrine cells in a rat model of retinopathy of prematurity. *J. Comp. Neur*. 2010;518(1):41–63. DOI: 10.1002/cne.22205. PMID: 19882719
- Nath M., Chandra P., Halder N., Singh B., Deorari A.K., Kumar A., Azad R., Velpandian T. Involvement of Renin-Angiotensin System in Retinopathy of Prematurity — A Possible Target for Therapeutic Intervention. *PLoS One*. 2016;11(12):0168809. DOI: 10.1371
- Sarlos S., Rizkalla B., Moravski C.J., Cao Z., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Retinal angiogenesis is mediated by an interaction between the angiotensin type 2 receptor, VEGF and angiopoietin. *Am. J. Pathol*. 2003;163(3):879–887.
- Tamarat R., Silvestre J.S., Durie M., Levy B.I. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab. Invest*. 2002;82:747–756.
- Asahara T., Chen D., Takahashi T., Fujikawa K., Kearney M., Magner M., Yancopoulos G.D., Isner J.M. Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ. Res*. 1998;83:233–240.
- Lowry O., Rozebrough N., Farr A., Randell R. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Bio. Chem*. 1951;193:265–275.
- Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Майбогин А.М., Панова И.Г., Осипова Н.А. Патоморфологические особенности развития экспериментальной ретинопатии недоношенных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;3(2):190–194. [Katargina L.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Maybogin M.A., Panova I.G., Osipova N.A. Pathomorphological features of the development of experimental retinopathy of prematurity. *International Journal of Applied and Basic Research = Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*. 2017;3(2):190–194 (In Russ.)].
- Quinn G.E., Ying G.S., Bell E.F., Donohue P.K., Morrison D., Tomlinson L.A., Binenbaum G. G-ROP Study Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity: Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(12):1383–1389. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.4290
- Chen J., Stahl A., Hellstrom A., Smith L.E. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr. Opin. Pediatr*. 2011;23(2):173–178.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чеснокова Наталья Борисовна
доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Безнос Ольга Валерьевна
научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Осипова Наталья Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Панова Анна Юрьевна
аспирант отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Katargina Lyudmila A.
MD, Professor, head of the department of eye disease of children
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Chesnokova Natal'ya B.
Doctor of biological sciences, Professor, head of the department of pathophysiology and biochemistry
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Beznos Olga V.
research officer of the department of pathophysiology and biochemistry
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Osipova Natal'ya A.
PhD, research officer of the department of eye disease of children
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Panova Anna Yu.
postgraduate of the department of eye disease of children
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Отек зрительного нерва в космическом полете: патогенез, диагностика и мониторинг

И.А. Макаров¹С.Н. Даниличев^{1,2}

¹ ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация

² ФГБУ «Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов имени Ю.А. Гагарина»
Звездный Городок, Московская область, 141160, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):752–760

У некоторых российских космонавтов в космическом полете выявлен отек головки зрительного нерва (ГЗН). Представлено четыре клинических наблюдения. Для диагностики и мониторинга состояния зрительного нерва разработан количественный метод анализа ОКТ-изображений ГЗН и окружающей его сетчатки. Этот метод достаточно информативен: вне зависимости от мнения каждого конкретного врача-консультанта диагностику отека ГЗН можно проводить согласно общепринятой классификации Frisen и тем самым объективизировать ее диагностические возможности. В случаях, когда клинически при офтальмоскопии не визуализируются изменения диска зрительного нерва, количественный анализ ОКТ-изображений позволяет количественно определить наличие отека ГЗН на доклинической стадии. Этот объективный метод диагностики дает возможность установить и количественно определить толщину сетчатки, которая при отеке зрительного нерва в результате внутричерепной гипертензии больше всего увеличена с носовой стороны. Определение толщины сетчатки и ГЗН в носовой стороне является первостепенным для мониторинга изменений папиллэдемы в динамике, особенно при субклинической и О стадии по Frisen. Количественные измерения ГЗН в височной стороне необходимы для диагностики развитой папиллэдемы и дифференциальной диагностики 1–2-й стадии по шкале Frisen. Применение данного метода диагностики имеет большое значение в оценке влияния различных факторов и лечебно-профилактических мероприятий при отеке ГЗН.

Ключевые слова: SANS, ОКТ, количественный анализ изображений, отек зрительного нерва

Для цитирования: Макаров И.А., Даниличев С.Н. Отек зрительного нерва в космическом полете: патогенез, диагностика и мониторинг. *Офтальмология*. 2020;17(4):752–760. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-752-760>

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

Конфликт интересов отсутствует

Papilledema in Space Flight: Pathogenesis, Diagnostics and Monitoring

I.A. Makarov¹, S.N. Danilichev^{1,2}

¹ Institute of Biomedical Problems
Horoshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation

² Yu.A. Gagarin Research & Test Cosmonaut Training Center
Zvezdnyy Gorodok, Moscow region, 141160, Russian Federation



ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):752–760**

Some Russian cosmonauts in space flight have revealed swelling of the optic nerve head of varying severity. Four clinical cases presented in this article. A quantitative method for the analysis of OCT images of the optic nerve head and the retina has been developed for the diagnosis and monitoring of the optic nerve's state. This method is quite informative, regardless of the opinion of each specific medical consultant; diagnosis of optic nerve head edema can be performed according to the generally accepted Frisen's grading, and thus objectify its diagnostic capabilities. In cases when changes in the optic nerve head are not visualized during ophthalmoscopy, quantitative analysis of OCT images allows one to quantify the presence of optic nerve head edema at the subclinical stage. This objective diagnostic method allows us to establish and quantify the amount of industrial activity, which, with edema of the optic nerve because of intracranial hypertension, mostly pronounced on the nasal side of the nerve disc. Determining the thickness of the retina and head of the optic nerve in the nasal side are paramount for monitoring changes in papilledema in dynamics, especially in the subclinical and O stage according to Frisen. Quantitative measurements of the optic nerve head in the temporal side are necessary for the diagnosis, developed papilledema and differential diagnosis of 1-2 stages on the Frisen scale. The use of this diagnostic method has the great importance in assessing the influence of various factors of the space flight on the optic nerve head.

Keywords: space-flight associated neuro-ocular syndrome, OCT-image analysis, papilledema

For citation: Makarov I.A., Danilichev S.N. Papilledema in Space Flight: Pathogenesis, Diagnostics and Monitoring. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):752–760. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-752-760>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Отек зрительного нерва (или папиллэдема) представляет собой отек в том месте, где происходит соединение зрительного нерва с глазным яблоком. Это место называется сосок или головка зрительного нерва (ГЗН), которая при офтальмоскопии визуализируется как диск зрительного нерва (ДЗН). Нередко отек ДЗН встречается при некоторых глазных заболеваниях. В нейроофтальмологической практике его необходимо рассматривать как симптом, отражающий патофизиологические процессы в головном или спинном мозге, сопровождающиеся внутричерепной гипертензией (ВЧГ).

При ВЧГ папиллэдема чаще всего проявляется на обоих глазах, но, как правило, на одном глазу отек более выражен, чем на другом. Считается, что, когда при исследовании глаза обнаружен отек ДЗН, следует как можно быстрее определить причину, так как отек может привести к потере зрения. Как правило, выполняют компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга. С помощью этих исследований можно определить опухоль головного мозга, аневризму церебральных сосудов, кровоизлияния, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, глиому, лимфому зрительного нерва. Причинами со стороны глаза и орбиты могут быть острые и хронические нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва, тромбоз кавернозного синуса, ишемическая оптическая нейропатия, оптический неврит [1–3].

Кроме этих причин, отек ДЗН может быть следствием гипотонии, злокачественной гипертензии, дыхательной недостаточности, некоторых отравлений, гиперкапнии, гипервитаминоза А, гипераммониемии, синдрома Гийена — Барре, синдрома Фостер Кеннеди, мальформации Арнольда — Киари, острого лейкоза, острой горной болезни и высотного отека головного мозга, болезни Лайма, нарушения церебрального венозного оттока, идиопатической внутричерепной гипертензии, а также длительной невесомости (микрोगравитации) [3–6].

В аэрокосмической медицине проблема ВЧГ и отека ДЗН в настоящее время занимает первостепенное значение. В последние годы по данным литературы изменение зрения в космическом полете отмечали до 60 % членов экипажа Международной космической станции (МКС). Ухудшение зрения происходило в различные периоды пребывания на станции, корректировалось собирательными линзами в 1–2 диоптрии и проходило после возвращения на Землю. Тем не менее у некоторых астронавтов при обследовании обнаруживались другие изменения глаза, не связанные с гиперметропическим сдвигом [6, 9].

При офтальмологическом обследовании астронавтов после полета были диагностированы утолщение хориоидеи, уплощение заднего полюса глаза, складки хориоидеи, ватообразные очаги сетчатки, отек зрительного нерва [4, 7–9].

Эти изменения в космическом полете получили название Space-flight associated neuro-ocular syndrome (SANS) [10].

Исследованиям органа зрения в космическом полете в настоящее время уделяется большое внимание на МКС. На станции имеются такие офтальмологические приборы, как тонометр для измерения внутриглазного давления, цифровая фундус-камера, портативный ультразвуковой аппарат, оптический когерентный томограф Spectralis II. Исследования выполняют сами астронавты в условиях телемедицинской связи с Землей [7].

Отек ДЗН, как симптом ВЧГ, может протекать как бессимптомно, особенно в случаях нерезкого и постепенного повышения внутричерепного давления, так и с некоторыми симптомами. При выраженном и особенно резком повышении внутричерепного давления возможны тошнота, рвота, ночные головные боли, особенно в горизонтальном положении тела, усиливающиеся к утру. ВЧГ может сопровождаться пеленой перед глазами (серая пелена), затемнением зрения, неспособностью видеть в определенной части поля зрения в течение некоторого времени [11].

До настоящего времени основным методом диагностики отека ДЗН являлся осмотр глазного дна, который можно выполнять с помощью прямой и обратной офтальмоскопии, на фундус-камере, биомикроофтальмоскопии с помощью высокодиоптрийных линз на щелевой лампе.

Признаками отека ДЗН, определяемыми при офтальмоскопии, могут быть венозный застой, исчезновение пульсации центральной вены сетчатки, размытие или расфокусировка границ диска, что может свидетельствовать о его проминенции над поверхностью сетчатки. В ряде случаев выявляются радиальные хориоретинальные линии, расходящиеся каскадом от ДЗН, кровоизлияния вокруг диска и над его поверхностью [7, 8, 12].

В разные годы предложены диагностические классификации отека ДЗН при его развитии от начальных проявлений до далеко зашедших, с развитием осложнений в виде кровоизлияний и атрофии зрительного нерва. В нашей стране большое распространение получила классификация отечественного нейроофтальмолога А.Ж. Трона, являющаяся продолжением классификации немецкого офтальмолога Аксенфельда [3, 13].

Данные классификации имеют описательный характер клинической картины глазного дна, и не совсем точно даны критерии для определения степени отека по стадиям его развития. Более современная классификация Frisen учитывает стадийность прогрессирования отека ДЗН. Шведский нейроофтальмолог Lars Frisen в 1982 г. предложил на основе визуального осмотра фундус-фотографий глазного дна классификацию отека ГЗН (папиллэдемы), которая была дополнена в 2017 г. [14].

Однако диагностика в соответствии с этими способами основана на субъективной визуальной оценке глазного дна, зависит от квалификации и опыта конкретного врача-консультанта. Нередко бывают случаи, когда разные врачи, используя эти классификации, трактуют одни и те же изменения по-разному, относя к разным стадиям отека ДЗН. Трудновыполнима и диагностика изменений в динамике — при повторных исследованиях, когда необходимо заключение о произошедших изменениях, часто эти классификации непригодны, не дают представление врачу об улучшении или ухудшении состояния ДЗН [15].

К современным объективным методам исследования зрительного нерва и сетчатки относится спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ), которая нашла широкое применение в неврологической и офтальмологической практике [16, 17].

Цель работы: оценка влияния космического полета на состояние зрительного нерва с помощью количественного анализа ОКТ-изображений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представляем 4 клинических наблюдения за российскими космонавтами, совершавшими длительные космические полеты на МКС. Перед космическим полетом,

а также после него космонавты проходят обследование, включая исследования глаз, в Центре подготовки космонавтов (ЦПК) имени Ю.А. Гагарина. В полете на борту МКС в американском исследовательском блоке офтальмологическое обследование проводится специально предварительно обученными членами экипажа МКС при непосредственном участии и контроле со стороны Национального агентства по авионавигации и исследованию космического пространства (NASA) и космического центра им. Джонсона в Хьюстоне, Техас (США).

Представляем клинические наблюдения, основанные на анализе данных офтальмологического обследования и ОКТ-изображений, предоставленных NASA и ЦПК имени Ю.А. Гагарина до полета, в полете и после него. На МКС космонавтам выдают анкеты-опросники о состоянии их зрения и возможных зрительных нарушениях во время полета. Большинство вопросов относятся к тем жалобам, которые обычно предъявляют пациенты с внутричерепной гипертензией (ВЧГ). Ответы в анкетах предлагается выразить в трех степенях тяжести.

Для анализа состояния сетчатки и области диска были предоставлены цветные цифровые фотографии глазного дна и ОКТ-изображения. Фотографии глазного дна получали с помощью фундус-камеры Visucam 200 (Carl-Zeiss) в диапазоне 30° в условиях стандартного освещения в автоматическом режиме фокусировки. ОКТ выполняли с использованием прибора фирмы Engineers Technology в разных режимах сканирования. Анализ ОКТ-изображений проводился по горизонтали и вертикали на В-сканах, выполненных по программе сканирования по 12 часовым меридианам.

Для объективной диагностики и мониторинга отека ГЗН разработан метод количественного анализа изображений сетчатки в области зрительного нерва, полученных с помощью оптического когерентного томографа в режиме сканирования по часовым меридианам. На вертикальном и горизонтальном В-сканах ОКТ-изображений с носовой, височной, нижней и верхней стороны ДЗН проводили определение толщины сетчатки в двух локализованных на изображениях точках (рис. 1). Первая соответствовала месту проекции окончания мембраны Бруха перед чашкой в ГЗН. Вторая — месту окончания прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к внутренней пограничной мембране сетчатки. Толщину сетчатки измеряли точно по вертикальной прямой, проложенной перпендикулярно мембране Бруха. Превышение показателей толщины сетчатки над показателями в норме или по сравнению с дополетным исследованием в этих двух точках указывает на наличие отека зрительного нерва и сетчатки в месте измерения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам анкетирования два космонавта не предъявили никаких жалоб со стороны зрения. Один космонавт жаловался на зрительные нарушения во время полета, оценивая их тяжесть как легкую.

Однако корреляции со стороны субъективных ощущений и состояния зрительного нерва проследить не удалось.

Клиническое наблюдение 1

Российский космонавт совершил свой первый длительный космический полет в составе международного космического экипажа на МКС.

По результатам анкетирования космонавт не предъявлял никаких жалоб. Острота зрения в течение всего космического полета оставалась неизменной.

Квантитативный анализ ОКТ-изображений (рис. 1) показал, что толщина сетчатки с носовой стороны ГЗН в 1-й и во 2-й точках измерения, т.е. в местах окончания мембраны Бруха и окончания прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к внутренней пограничной мембране сетчатки, составила 381 (+20) и 320 (+8) микрометров (мкм) на 36-е сутки полета. В скобках указаны значения прироста толщины сетчатки, по сравнению с дополетными. На 44-е сутки полета в этих же местах толщина сетчатки увеличилась и составила 383 (+22) и 334 (+22) мкм. На 107-е сутки полета толщина сетчатки снизилась по сравнению с предыдущим обследованием и составила 381 (+20) и 336 (+24) мкм. В верхней стороне ДЗН толщина сетчатки составляла в этих местах 423 (+7) и 440 (+27) мкм на 36-е сутки полета, а на 49-е сутки — 422 (+6) и 434 (+21) мкм. В нижней стороне ДЗН толщина сетчатки была меньше, чем в остальных его сторонах (табл. 1).

Таким образом, квантитативный анализ ОКТ-изображений показал, что толщина сетчатки в полете начинает увеличиваться уже в первые недели полета, и в данном клиническом случае максимальный прирост

толщины сетчатки наблюдали на 36-е и 49-е сутки полета. Изменения относятся к субклиническим, соответствуют 0 стадии по Frisen. Наблюдения показали, что толщина сетчатки стала уменьшаться после 49-х суток полета. На 107-е сутки полета зарегистрировали снижение толщины сетчатки со всех сторон ДЗН, кроме

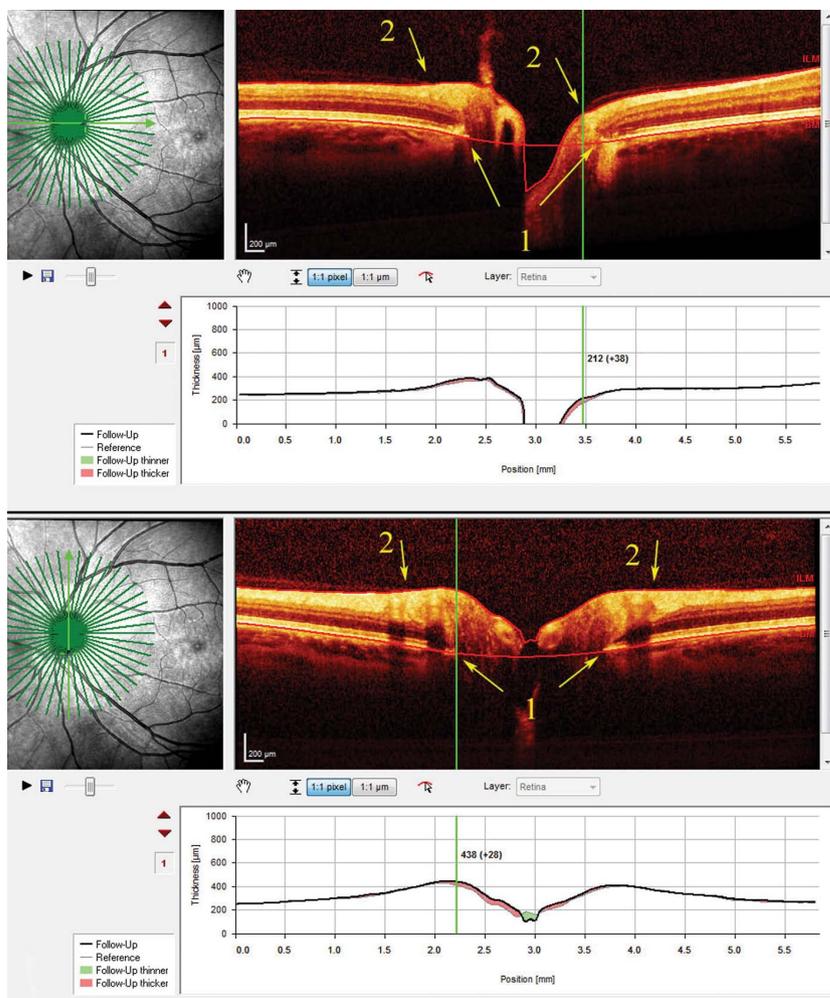


Рис. 1. ОНТ-изображения ГЗН (в космическом полете)

Fig. 1. OCT-images of optic nerve head (in space flight)

Таблица 1. Результаты измерений толщины сетчатки в области ГЗН на ОНТ-изображениях (в мкм)

Table 1. Data of retina thickness measurements in optic nerve head on OCT-images (µm)

	Местонахождение измерений по точкам* и сторонам от ДЗН / The location of the measurement points* and the sides of the optic nerve head							
	носовая / nasal		височная / temporal		верхняя / upper		нижняя / lower	
	1*	2	1	2	1	2	1	2
До полета / Preflight	361	312	248	174	416	413	395	387
36 сутки / 36 th days	381 (+20)	320 (+8)	258 (+10)	183 (+9)	423 (+7)	440 (+27)	393 (-2)	400 (+13)
49 сутки / 49 th days	383 (+22)	334 (+22)	268 (+20)	197 (+23)	422 (+6)	434 (+21)	395	402 (+15)
107 сутки / 107 th days	381 (+20)	336 (+24)	248	174	418 (+2)	428 (+15)	395	394 (+7)

Примечание: * точки измерений: 1 — окончание мембраны Бруха перед чашкой в ГЗН; 2 — место прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к внутренней пограничной мембране сетчатки.

Note: * measurement points: 1 — the Bruch's membrane terminate in front of the cup in the optic nerve head; 2 — the place of attachment of the posterior hyaloid membrane of the vitreous body to the inner border membrane of the retina.

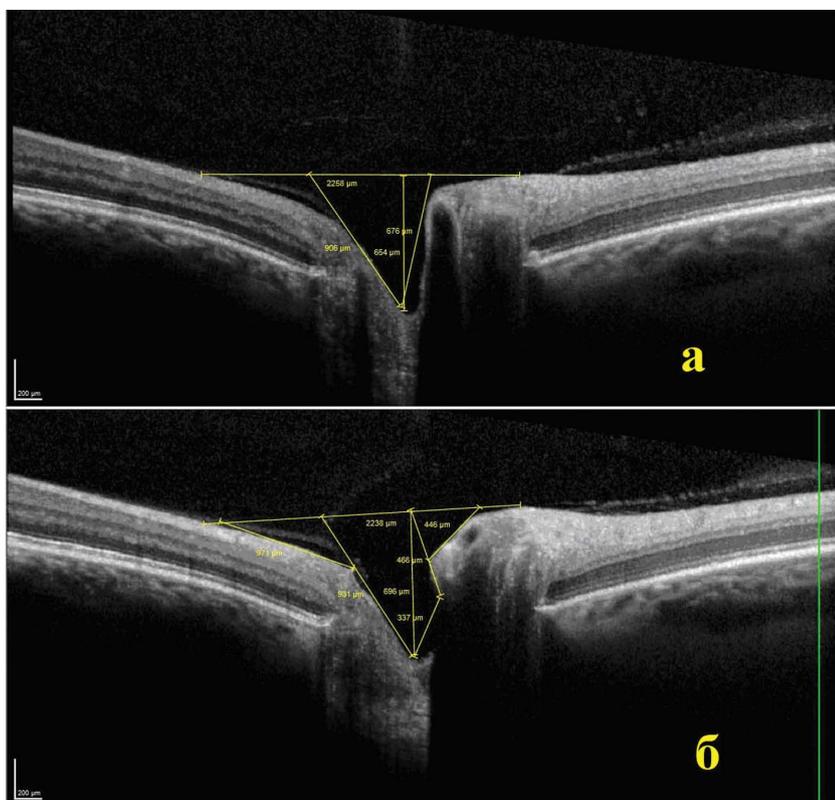


Рис. 2. Клиническое наблюдение 2. ОКТ-изображение ГЗН до (а) и после полета (б)

Fig. 2. Second clinical case of report. OCT-image of optic nerve head preflight (a) and postflight (b)

носовой стороны. Эти изменения мы объясняем тем, что в полете этому космонавту поменяли комплекс силовых резистивных физических упражнений на тренажере, ограничив время тренировок, их интенсивность и силу усилия на мышцы плечевого пояса.

Клиническое наблюдение 2

Российский космонавт совершил второй длительный космический полет в составе международного экипажа на МКС.

По результатам анкетирования к концу выполнения космического полета космонавт жаловался на зрительные нарушения во время полета. Жалобы были на наличие серой пелены перед глазами, нарушения зрения вблизи и вдаль, появление двоения при крайних отведениях глаз. Также беспокоили головные боли. Тяжесть жалоб анкетиремый оценил как легкую степень.

На фундус-изображениях, выполненных в космическом полете и после него, ДЗН визуализировался

бледно-розовым с четкими границами, небольшая нечеткость границ отмечена только с носовой стороны. По классификации Frisen состояние диска принимается нами за 0 стадию.

При осмотре ОКТ-изображений обращало на себя внимание некоторое изменение формы и размеров перипапиллярной области и ГЗН с носовой стороны на правом глазу как до полета, так и на послеполетных изображениях (рис. 2). На левом глазу какие-либо изменения не визуализировались.

Подобные изменения могут наблюдаться у спортсменов, занимающихся тяжелой атлетикой. На рисунке 3 приводится клиническое наблюдение спортсмена, мастера спорта по пауэрлифтингу в весовой категории 110 кг. На ОКТ-изображении, выполненном с помощью прибора фирмы Ostorulus Sorernicus, хорошо видна выраженная проминенция ГЗН с носовой стороны (на рисунке указана желтой стрелкой). Можно предположить, что в этом месте сформировался не столько отек, как, скорее всего, уже его последствия в виде приобретенных изменений тканей в результате многолетних тяжелых физических тренировок, сопровождающихся персистирующим повышением внутричерепного давления, повлекшим за собой периодическое воздействие ВЧГ на ГЗН. На момент осмотра ГЗН представлялся не полностью восстановившимся до своих первоначальных анатомических размеров.

Квантитативные измерения в области ГЗН показывают увеличение толщины сетчатки с носовой стороны ДЗН в полете и после него по сравнению с дополетными измерениями. Увеличение толщины сетчатки регистрировали только на правом глазу. Так, в 1-й точке измерения толщина сетчатки до полета и после него равна 473 и 524 (+51) мкм. Во 2-й точке измерения с носовой стороны ДЗН толщина сетчатки до полета и после него равна 406 и 446 (+40) мкм. Незначительные изменения регистрировали в височной, верхней и нижней сторонах ДЗН (табл. 2).

Таблица 2. Результаты измерений толщины сетчатки в области ГЗН на ОКТ-изображениях (в мкм)

Table 2. Data of retina thickness measurements in optic nerve head on OCT-images (μm)

	Местонахождение измерений по точкам и сторонам от ДЗН / The location of the measurement points and the sides of the optic nerve head							
	носовая / nasal		височная / temporal		верхняя / upper		нижняя / lower	
	1	2	1	2	1	2	1	2
До полета / Preflight	473	406	310	170	506	485	514	453
После полета / Postflight	524 (+51)	446 (+40)	332 (+22)	172 (+2)	513 (+7)	485	517 (+3)	456 (+3)

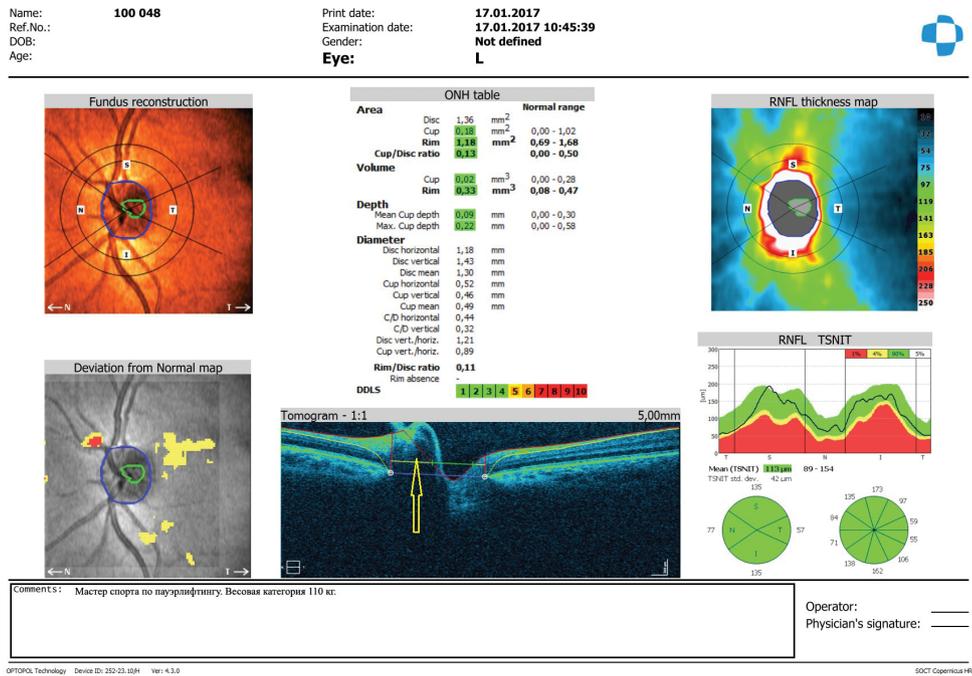


Рис. 3. Клиническое наблюдение 3. ОКТ-изображение ГЗН спортсмена, мастера спорта по пауэрлифтингу

Fig. 3. Third clinical case of report. OCT-image of optic nerve head of powerlifting athlete

Таким образом, анализ ОКТ-изображений показал, что на 4-е сутки после полета сохраняется клинически выраженный отек ДЗН с носовой стороны как в самом диске, так и в месте прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к сетчатке, что соответствует на изображении перипапиллярной области сетчатки. По данным ОКТ в височной стороне ГЗН после полета имел место субклинический отек, а в верхней и нижней стороне толщина сетчатки практически не изменилась.

Клиническое наблюдение 4

Российский космонавт совершил продолжительный космический полет в составе международного экипажа на Международной космической станции (МКС). За время полета так же, как и после него, жалоб со стороны глаз не предъявлял. Зрительные функции как до, так и после полета, по данным клинико-физиологического обследования, оставались стабильными. Офтальмоскопическое исследование глазного дна не выявило каких-либо изменений со стороны сетчатки и зрительного нерва как до полета, так и после него.

До полета, в полете и после него была выполнена ОКТ в области ГЗН (рис. 4). На всех трех представленных В-сканах,

выполненных по горизонтальному меридиану, визуальный осмотр не позволял четко охарактеризовать какие-либо изменения.

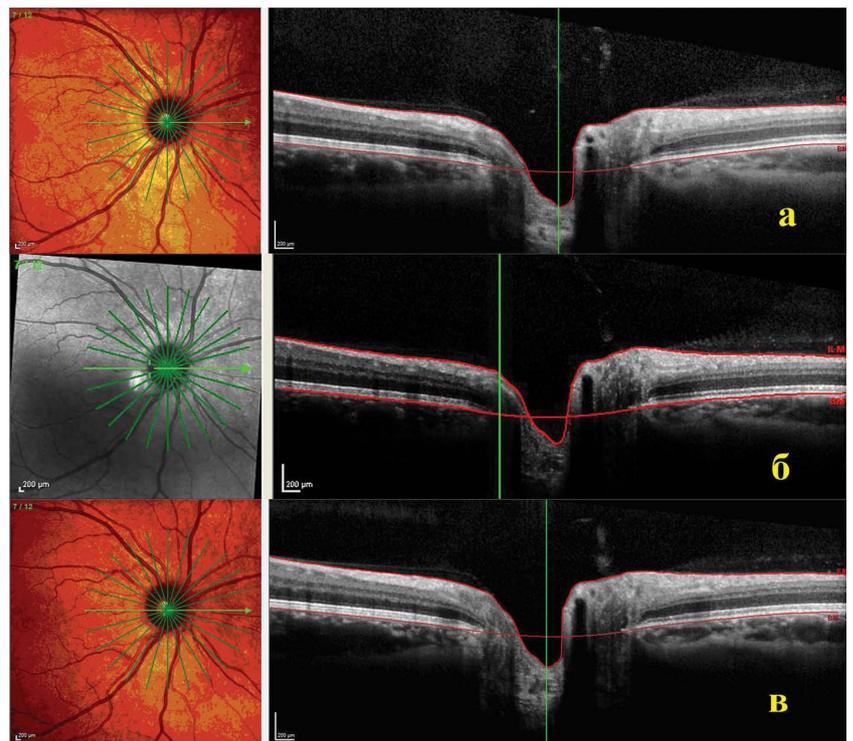


Рис. 4. Клиническое наблюдение 4. ОКТ-изображение ГЗН правого глаза до полета (а), в полете (б), после полета (в)

Fig. 4. Fourth clinical case of report. OCT-image of optic nerve head preflight (a), inflight (б), postflight (в)

Таблица 3. Результаты измерений толщины сетчатки в области ГЗН на ОКТ-изображениях (в мкм)**Table 3.** Data of retina thickness measurements in optic nerve head on OCT-images (µm)

	Местонахождение измерений по точкам и сторонам от ДЗН / The location of the measurement points and the sides of the optic nerve head							
	носовая / nasal		височная / temporal		верхняя / upper		нижняя / lower	
	1	2	1	2	1	2	1	2
До полета / Preflight	390	388	290	262	409	413	458	460
В полете / Inflight	430 (+40)	396 (+8)	308 (+18)	279 (+17)	420 (+11)	428 (+15)	468 (+10)	472 (+12)
После полета / Postflight	402 (+12)	388	298 (+8)	262	403	414	452	460

На ОКТ-изображении до полета (рис. 4а) обращала на себя внимание некоторая проминенция ГЗН с носовой стороны. Толщина сетчатки в этом месте до полета составляла 390 мкм.

На полученном у космонавта с борта МКС ОКТ-изображении (рис. 4б) обращает на себя внимание уменьшение глубины чашки ГЗН. На рисунке 4в представлено ОКТ-изображение после полета, на котором также хорошо видно, что глубина чашки ГЗН полностью не восстановилась до первоначальных дополетных размеров.

Проведено определение толщины сетчатки в 1-й точке измерения — месте окончания мембраны Бруха. До полета толщина сетчатки была 390 мкм. В полете увеличилась до 430 мкм. В точке измерения — окончание прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к сетчатке — толщина составила 388 мкм до полета и 396 мкм в полете. Иными словами, толщина сетчатки увеличилась совсем незначительно, и можно констатировать, что клинически отек не распространился за пределы ДЗН.

На 4-е сутки после полета толщина сетчатки в точке измерения окончания мембраны Бруха составила 402 мкм и была больше на 12 мкм по сравнению с дополетным результатом.

С височной стороны ДЗН, сверху и снизу ДЗН толщина сетчатки в полете и после полета по сравнению с дополетными результатами изменилась незначительно.

Таким образом, в данном клиническом примере благодаря квантитативному анализу было установлено, что в космическом полете имело место наличие клинически выраженного отека только с носовой стороны ДЗН, не распространившегося за его пределы в перипапиллярную область сетчатки. После полета зарегистрировали остаточный субклинический отек только с носовой стороны ДЗН, не распространившийся за пределы его границ.

ОБСУЖДЕНИЕ

По центральной оси глаза через стекловидное тело проходит так называемый клокетов канал (canalis hyaloideus Cloquet), заключающий у эмбриона arteria hyaloidea. Это самый крупный центральный S-образный канал, соединяющий ретролентальное пространство (пространство Berger) с препапиллярным пространством зрительного нерва (пространство Martegiani).

Считается, что клокетов канал лучше всего выражен у детей. Наличие его у взрослых оспаривается некоторыми авторами. Однако появление экссудата на соске зрительного нерва при переднем увеите может быть объяснено только наличием клокетова канала. Другой аргумент в пользу наличия клокетова канала у взрослых — клинические случаи кровоизлияний и гематом в канале, не распространяющиеся за его пределы. Стенки клокетова канала образованы гиалоидной мембраной, которая в ряде случаев визуализируется на ОКТ-изображениях [18–20].

В наших клинических наблюдениях фрагменты этой стенки хорошо видны на представленных изображениях. Задняя гиалоидная мембрана стекловидного тела плотно спаяна с передней пограничной мембраной сетчатки по краю ДЗН. Визуализируется, что задняя гиалоидная мембрана прикреплена к краю ДЗН в разных местах. Самое близкое ее прикрепление к центру ГЗН, уже в ее чашке, наблюдается с височной стороны диска, тогда как с носовой стороны окончание прикрепления ее наблюдается гораздо дальше от границ зрительного нерва, уже в перипапиллярной области сетчатки. Таким образом, с носовой стороны ткани ГЗН не покрыты стекловидным телом и, следовательно, отсутствует компрессия стекловидного тела на этот участок сетчатки и ГЗН. Тогда можно с большой уверенностью говорить, что высокое внутричерепное давление, оказываемое на зрительный нерв со стороны субарахноидального пространства, вначале будет вызывать проминенцию зрительного нерва именно в этом месте. Так и происходит при некоторых состояниях, например при тяжелой физической нагрузке, сопровождающейся натуживанием, как при маневре Вальсальвы. Известно, что даже при однократном применении этого маневра повышается внутричерепное давление [21, 22].

Возможно, что при многочисленных тренировках, сопровождающихся выполнением этого маневра, персистирующая внутричерепная гипертензия, воздействуя на зрительный нерв через субарахноидальное пространство, может приводить к периодической проминенции ГЗН в носовой стороне. Вероятно, частые тренировки, причем в течение долгого времени, могут вызвать «привычную» проминенцию ГЗН, и ткани могут не полностью восстанавливаться до своего первоначального анатомического строения. Подобные изменения были

отмечены раньше у некоторых спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом, и также отражены в представленном в этой статье клиническом наблюдении 3 [23].

Отек ГЗН при ВЧГ незлокачественного течения, например при нарушении церебрального венозного оттока, развивается постепенно и вначале распространяется с носовой стороны ДЗН. Дальнейшему его распространению от ГЗН в перипапиллярную область, скорее всего, препятствует компрессия стекловидного тела при нормальном тургоре глаза. По-видимому, при еще большем повышении внутричерепного давления отек ГЗН затрагивает и другие стороны диска и саму перипапиллярную область с носовой стороны, так что ГЗН расширяется в поперечных и продольных размерах. В условиях земной гравитации это уже патофизиологический процесс, который может наблюдаться, например, при идиопатической внутричерепной гипертензии [11].

В условиях естественной микрогравитации было установлено, что в начале космического полета происходит перераспределение крови и жидких сред организма в продольном краниальном направлении, при этом резко повышается внутричерепное и внутриглазное давление. Дальнейшая адаптация организма к невесомости приводит к снижению продукции жидких сред организма, в том числе и внутриглазной жидкости, что сопровождается понижением внутриглазного давления в течение всего космического полета [6, 7, 24].

Следовательно, компрессионное воздействие стекловидного тела на сетчатку снижается, что при наличии других неблагоприятных факторов космического полета может быть причиной появления и прогрессирования отека ГЗН.

Таким образом, носовая сторона ГЗН, лишенная компрессии стекловидного тела, является первичным местом воздействия повышенного внутричерепного давления.

Волокна в зрительном нерве четко контурируются в продольном направлении на ОКТ-изображениях, подчеркивая поперечные границы зрительного нерва. Начинаясь мембраной Бруха и слоями сетчатки, направляющиеся перпендикулярно от нерва, являются границей сетчатки. Измерение поперечных размеров между окончаниями мембраны Бруха, площади нейроретинального ободка, размеров и объема чашки в ГЗН, глубины экскавации, сопровождающиеся симптомом исчезновения чашки, являются индикаторами застойного ДЗН. В нейроофтальмологической практике результаты этих измерений используются для объективной классификации папиллэдемы в ее выраженных и далеко зашедших стадиях [17, 25].

В клиническом наблюдении [15], несмотря на явную папиллэдему, классифицированную как 2-я стадия по Frisen, такие индикаторы, как поперечное расстояние между окончаниями мембраны Бруха, глубина экскавации, поперечные и продольные размеры чашки, не менялись в полете относительно дополетных данных. Следовательно, эти индикаторы не могут быть

применены для морфометрических количественных измерений отека ГЗН, возникающих в космическом полете, для его объективной диагностики и мониторинга. По-видимому, оптимальным выходом является измерение толщины сетчатки.

Многие авторы сходятся во мнении, что измерения толщины сетчатки необходимо проводить от мембраны Бруха. N.V. Patel и соавт. предложили у астронавтов, выполняющих космические миссии на МКС, определять толщину сетчатки в месте, расположенном на расстоянии 2 мм от окончания мембраны Бруха [26, 27].

Продольное выстояние ГЗН по его границе, по нашему мнению, лучше измерять по месту окончания мембраны Бруха как оболочки, которая не изменяет своего топографического месторасположения под воздействием ВЧГ, но при условии, что размеры склерального кольца и расстояние между окончаниями мембраны Бруха остаются неизменными во времени. Соответственно мы выбрали это месторасположение как первую точку измерений. Толщину сетчатки мы определяем по прямой, ориентированной перпендикулярно мембране Бруха, вторую точку для измерений толщины сетчатки мы выбираем в месте окончания прикрепления задней гиаловидной мембраны стекловидного тела к передней пограничной мембране сетчатки. Это место в носовой стороне ДЗН соответствует перипапиллярной области вне его границ, тогда как в височной стороне диска это место находится в чашке ГЗН перед местом окончания мембраны Бруха. Измерение толщины ГЗН с височной стороны мы производим от условной прямой, проложенной между окончаниями мембраны Бруха.

В клинических наблюдениях измерение толщины сетчатки и ГЗН в этих двух точках позволило нам диагностировать отек ГЗН как клинически выраженный, так и субклинический, притом что при фундусофтальмоскопии изменения ДЗН не были найдены. Количественные измерения позволили оценить влияние резистивных физических упражнений плечевого пояса на состояние ГЗН, сопровождающееся уменьшением толщины сетчатки в космическом полете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У некоторых российских космонавтов в космическом полете обнаружен отек ГЗН. Для диагностики и мониторинга состояния зрительного нерва разработан количественный метод анализа ОКТ-изображений ГЗН и окружающей сетчатки. Этот метод достаточно информативен. Вне зависимости от мнения каждого конкретного врача-консультанта диагностику отека ГЗН можно проводить согласно общепринятой классификации Frisen и тем самым объективизировать ее диагностические возможности. В случаях когда клинически при офтальмоскопии не визуализируются изменения ДЗН, количественный анализ ОКТ-изображений позволяет количественно определять наличие отека ГЗН на доклинической стадии. Этот объективный метод

диагностики дает возможность устанавливать и количественно определять величину проминенции, которая при отеке зрительного нерва в результате ВЧГ больше всего выражена с носовой стороны. Определение толщины сетчатки и ГЗН в носовой стороне является первоочередным для мониторинга изменений папиллэдемы в динамике, особенно при субклинической, 0 и 1 стадии по Frisen. Квантитативные определения проминенции ГЗН в височной стороне необходимы для диагностики

развитой папиллэдемы и дифференциальной диагностики 1–2-й стадии по шкале Frisen. Применение данного метода диагностики имеет большое значение в оценке влияния различных факторов и лечебно-профилактических мероприятий при отеке ГЗН.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Макаров И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

Даниличев С.Н. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chan N.C.Y., Chan C.K.M. The role of optical coherence tomography in the acute management of neuro-ophthalmic diseases. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2018;7(4):265–270. DOI: 10.22608/APO.2018181
- Unsöld R. Ophthalmological symptoms of idiopathic intracranial hypertension: Importance for diagnosis and clinical course. *Ophthalmologe*. 2015;112(10):808–813. DOI: 10.1007/s00347-015-0137-0
- Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути. Л.: Медгиз; 1955. [Трон Е.Ж. Diseases of eye pathway. Leningrad: Medgiz; 1955 (In Russ.).]
- Mader T.H., Gibson C.R., Otto C.A., Sargsyan A.E., Miller N.R., Subramanian P.S. Persistent asymmetric optic disc swelling after long-duration space flight: implications for pathogenesis. *J. Neuroophthalmol*. 2017;37(2):133–139. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000467
- Makarov I.A. Papilloedema in a patient with cervical dystonia. *J Ophthalmic Clin Res*. 2018;5:040. DOI: 10.24966/OCR-8887/100040
- Funnell J.P., Craven C.L., D'Antona L., Thompson S.D., Chari A., Thorne L. Intracranial pressure in patients with papilloedema. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):137–142. DOI: 10.1111/ane.12922
- Nelson E.S., Mulugeta L., Myers J.S. Microgravity-induced fluid shift and ophthalmic changes. *Life*. 2014;4(4):621. DOI: 10.3390/life4040621
- Mader T.H., Gibson C.R., Pass A.F., Kramer L.A., Lee A.G., Fogarty J. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2058–2069. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.06.021
- Богомолов В.В., Кузьмин М.П., Даниличев С.Н. Внутрочерепная гипертензия у астронавтов при длительной микрогравитации. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2015;49(4):54–58. [Bogomolov V.V., Kuzmin M.P., Danilichev S.N. Intracranial hypertension in astronauts in long-term microgravity. *Aerospace and environment medicine = Aviacionnaya i ehkologicheskaya medicina*. 2015;49(4):54–58 (In Russ.).]
- Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R., Brunstetter T.J., Tarver W.J. Space flight-associated syndromic syndrome (SANS). *Eye (Lond)*. 2018;32(7):1164–1167. DOI: 10.1038/s41433-018-0070-y
- Hoffmann J., Mollan S.P., Paemeleire K., Lampl C., Jensen R.H., Sinclair A.J. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2018;19(8):93. DOI: 10.1186/s10194-018-0919-2
- Mader T.H., Gibson C.R., Lee A.G., Patel N.B., Hart S.F., Pettit D.R. Unilateral loss of spontaneous venous pulsations in an astronaut. *J Neuroophthalmol* 2015;35(2):226–227. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000207
- Serr H. *Ophthalmology: guide and atlas from T.H. Axenfeld*. Verlag von Gustav Fischer in Jena, 1949.
- Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a backstage view of a staging scheme. *J. Neuroophthalmol*. 2017;37(1):3–6. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000419
- Макаров И.А., Воронков Ю.И., Орлов О.И., Богомолов В.В. Способ определения динамики отека диска зрительного нерва. Патент RU 2689891, 29.05.2019. [Makarov I.A., Voronkov Y.I., Orlov O.I., Bogomolov V.V. Method for determining the dynamics of optic disc edema. Patent RU 2689891, 29.05.2019 (In Russ.).]
- Maldonado R.S., Mettu P., El-Dairi M., Bhatti M.T. The application of optical coherence tomography in neurologic diseases. *Neurol Clin Pract* 2015;5(5):460–469. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000187
- Шуко А.Г., Малышева В.В. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Schuko A.G., Malisheva V.V. Optic coherent tomography for diagnostic the eye diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Russ.).]
- Itakura H., Kishi S., Li D., Akiyama H. Observation of posterior precortical vitreous pocket using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3102–3107. DOI: 10.1167/iovs.13-11769
- Fincham G.S., James S., Spickett C., Hollingshead M., Thrassivoulou C., Poulson A., Posterior vitreous detachment and the posterior hyaloid membrane. *Ophthalmology*. 2018;125(2):227–236.
- Lee A.G., Smith S.V., Little L.M. Visualization of a hematoma of the Cloquet canal. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):e155364. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5364
- Falcao M., Viera M., Brito P., Rocha-Sousa A., Brandão E.M., Falcão-Reis F.M. Spectral-domain optical coherence tomography of the choroid during Valsalva maneuver. *Amer J Ophthalmol*. 2012;154(4):687. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.04.008
- Mousavi S.R., Fehlner A., Streiberger K-J. Measurement of in vivo cerebral volumetric stain induced by the Valsalva maneuver. *J Biomech*. 2014;47(7):1652. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.02.038
- Макаров И.А., Воронков Ю.И. Эффект физических упражнений в позиции лежа на спине на внутриглазное давление. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2017;51(2):47–51. [Makarov I.A., Voronkov Y.I. Effect of physical loads in supine position on intraocular pressure. *Aerospace and environment medicine = Aviacionnaya i ehkologicheskaya medicina*. 2017;51(2):47–51 (In Russ.).] DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-2-47-51
- Draeger J., Schwartz R., Groenhoff S., Stern C. Self-tonometry under microgravity conditions. *Clinic Investig*. 1993;71(9):700.
- Шпак А.А., Огородникова С.Н. Способ диагностики отека головки зрительного нерва. Патент RU 2348345, 09.08.2007. [Shpak A.A., Ogorodnicova S.N. Diagnostic of optic nerve head edema. Patent RU 2348345 09.08.2007 (In Russ.).]
- Patel N.B., Pass A.F., Mason S.S., Gibson C.R., Otto C.A. Optical coherence tomography analysis of the optic nerve head and surrounding structures in long-duration International Space Station astronauts. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(2):193–200. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6226
- Thompson A.C., Bhatti M.T., El-Dairi M.A. Bruch's membrane opening on optical coherence tomography in pediatric papilledema and pseudopapilledema. *J AAPOS*. 2018;22(1):38–43. DOI: 10.1016/j.jaapos.2017.09.003

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ГНЦ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук
Макаров Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук
ФГБУ «Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов имени Ю.А. Гагарина»
Даниличев Сергей Николаевич
ведущий врач-офтальмолог клинического отдела медицинского управления
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация
Звездный Городок, Московская область, 141160, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Institute of Biomedical Problems
Makarov Igor A.
MD, ophthalmologist, senior researcher
Horoshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation

Institute of Biomedical Problems
Yu.A. Gagarin Research & Test Cosmonaut Training Center
Danilichev Sergej N.
leading ophthalmologist of the clinical department of medical management
Horoshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation
Zvezdnyy Gorodok, Moscow region, 141160, Russian Federation

Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы

Т.Н. Малишевская¹Т.Н. Киселева¹Ю.Е. Филиппова^{2,3}М.С. Зайцев¹А.С. Власова^{2,3}, И.В. Немцова^{2,3}, К.В. Луговкина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация

³ АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):761–770

Цель — изучить состояние антиоксидантной системы и липидного спектра крови с оценкой влияния на эти показатели препарата Цитофлавин у пациентов с прогрессирующим и стабилизированным течением ПОУГ. **Пациенты и методы.** Обследовано 67 пациентов с развитой стадией ПОУГ, средний возраст которых составил $66,3 \pm 1,5$ года. В зависимости от характера течения глаукомного процесса все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа со стабилизированным течением (31 пациент) и 2-я группа с прогрессирующим течением глаукомы (36 пациентов). Критериями прогрессирования ПОУГ являлись индекс глобальной потери объема клеток (GLV) и периметрический индекс (MD). Для исследования реактивности сосудистого эндотелия и эндотелиальной дисфункции (ЭД) выполняли пробу с реактивной гиперемией при использовании ультразвукового дуплексного сканирования. Для оценки оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови определяли пероксиды и малоновый диальдегид (МДА), а также показатель антиоксидантной способности (АОС). В исследование липидного профиля сыворотки крови вошли следующие показатели: уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) и коэффициент атерогенности (КА). **Результаты.** Во 2-й группе выявлено достоверное увеличение средних показателей GLV по сравнению с 1-й группой ($7,16 \pm 2,5$ и $1,06 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,001$). У пациентов 1-й группы преобладала легкая степень ЭД (69 %), при прогрессирующем течении — умеренная и выраженная степень ЭД (68 и 25% соответственно). У 43 % пациентов 1-й группы и у 69 % пациентов 2-й группы был установлен высокий уровень ОС (значительное повышение пероксидов и МДА) в сыворотке крови. Показатели липидного профиля: ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА достоверно превышали возрастную норму при прогрессирующем течении ПОУГ ($p < 0,001$). У пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ выявлено позитивное влияние Цитофлавина на функцию сосудистого эндотелия, липидный профиль, а также определено снижение показателей ОС и увеличение АОС в сыворотке крови. **Заключение.** Анализ показателей ОС, АОС и липидного профиля сыворотки дает возможность определять риск прогрессирования ПОУГ и оценивать эффективность лечения заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антиоксидантная способность, липидный профиль

Для цитирования: Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е., Зайцев М.С., Власова А.С., Немцова И.В., Луговкина К.В. Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(4):761–770. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-761-770>

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

Конфликт интересов отсутствует



Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression

T.N. Malishevskaya¹, T.N. Hiseleva¹, Y.E. Filippova², M.S. Zaitsev¹, A.S. Vlasova², I.V. Nemtsova², H.V. Lugovkina¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

² Regional Ocular Health Clinic, Ministry of Public Health and Social Development of Russia

Kholodil'naya str., 118/, bldg. 1, Tyumen, 1625048, Russian Federation

³ West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education

Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):761–770

Purpose: to study the antioxidant system and lipid status of serum and evaluate the effect of Cytoflavin on these characteristics in patients with progressive and stable primary open angle glaucoma (POAG). **Patients and methods.** 67 patients with advanced stage POAG were observed. The average age was 66.3 ± 1.5 years. According to the course of the glaucoma process all patients were randomized into 2 groups: the 1st group with the stable glaucoma (31 patients) and the 2nd group with rapidly progressive glaucoma (36 patients). The progression criteria of POAG were global ganglion cell loss volume (GLV) and perimetric index (mean deviation-MD). For assessment of the reactivity of the vascular endothelium, a test with reactive hyperemia was performed using ultrasound method. The assessment of oxidative stress (OS) including peroxides, malonyldialdehyde (MDA) and the total antioxidant capacity of serum (AOS) were evaluated. The investigations of lipid metabolism included the level of cholesterol total (CT), cholesterol of low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C), high-density lipoproteins cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) and atherogenic index (AI). **Results.** In the 2nd group there was the significant decrease of the mean GLV indices compared to those in the 1st group (7.16 ± 2.5 и 1.06 ± 0.2 , respectively, $p < 0.001$). The mild degree of endothelial dysfunction (ED) predominantly was detected in patients of the 1st group (69 % of cases). The moderate and marked ED were found in patients with progressive POAG (68 and 25 %, respectively). The high level of OS in serum was determined in 43 % of patients of the 1st group and in 69 % of patients of the 2nd group (significant increase of peroxides and MDA). In patients with progressive POAG the mean indices of lipid metabolism (CT, LDL-C, HDL-C, TG, AI) were significantly higher than in healthy subjects ($p < 0.001$). Cytoflavin had a positive effect on the vascular endothelium function, normalization of lipid metabolism and decrease of OS in serum with increasing AOS in patients with progressive POAG. **Conclusion.** The assessment of the indices of OS, AOS and lipid metabolism enable us to determine the risk of progression of POAG and evaluate of the effectiveness of treatment.

Keywords: primary open-angle glaucoma, endothelial dysfunction, oxidative stress, antioxidant capacity of serum lipid metabolism

For citation: Malishevskaya T.N., Hiseleva T.N., Filippova Y.E., Zaitsev M.S., Vlasova A.S., Nemtsova I.V., Lugovkina H.V. Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):761–770. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-761-770>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) рассматривается как мультифакторное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконеуропатией и возникновением дефектов поля зрения. Распространенность ПОУГ в популяции достоверно увеличивается по мере старения населения [1–3]. Частое бессимптомное течение глаукомы на ранних стадиях и ее высокая инвалидизирующая способность обуславливают необходимость поиска качественных методов доклинической диагностики заболевания и мониторинга его прогрессирования [4–7]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе ПОУГ, хорошо изучены. Однако вопрос о триггере, обуславливающим переход начальных изменений в патологические, остается открытым.

Большинство авторов считает сосудистый фактор наиболее значимым в развитии ПОУГ, демонстрируя в своих исследованиях влияние нарушений системной гемодинамики и локального глазного кровотока

на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В настоящее время доказано, что одну из основных ролей в развитии сосудистых заболеваний играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) [8–11]. Причиной ее могут быть прогрессирующие с возрастом структурные и функциональные изменения сосудистой системы человека, затрагивающие прежде всего эндотелий [12, 13].

Другим пусковым механизмом ЭД является интенсификация в организме процессов свободнорадикального окисления [14]. Оксидативный стресс (ОС) как компонент нейродегенерации субклеточных структур ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) может вызывать цитотоксический эффект и, действуя через сигнальные механизмы, приводить к гибели ретинальных клеток [15].

Помимо ОС, возникновению ЭД способствует нарушение липидного метаболизма, в особенности гиперхолестеринемия. Доказано, что наиболее выраженные изменения функций эндотелия происходят именно при дислиппротеинемии с высоким уровнем общего холестерина и липидных фракций низкой плотности, что способствует активации механизмов атерогенеза [16].

Т.Н. Малишевская, Т.Н. Киселева, Ю.Е. Филиппова, М.С. Зайцев, А.С. Власова, И.В. Немцова, К.В. Луговкина

Кроме того, атеросклеротические изменения сосудистой стенки значительно повышают ее ригидность. Пульсовая волна вследствие повышенной жесткости стенки крупных артерий и снижения их демпфирующей функции распространяется на микрососуды, вызывая гипертрофию (утолщение) их стенки. При этом возрастает периферическое сопротивление сосудов, а следовательно, меньший объем крови поступает к органам, в том числе и к глазу.

Таким образом, вопросы выбора наиболее специфичных маркеров для ранней диагностики ЭД и степени ее выраженности при ПОУГ в сочетании с оценкой ригидности магистральных артерий могут иметь прогностическую ценность в отношении анализа прогрессирующего заболевания [17].

Для эффективной терапии ПОУГ необходимы препараты с разнонаправленными механизмами действия, в том числе обладающие широкими потенциальными возможностями для коррекции ЭД [18]. Одним из них является отечественный препарат Цитофлавин, который относится к группе субстратных антигипоксантов. В его состав входят янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин и инозин. Препарат имеет широкий спектр фармакологической активности: вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, сниженный синтез которых в условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в нервных клетках. По данным А.Н. Гусева и С. McMonnies, препарат Цитофлавин способствует метаболической адаптации нейронов (ишемическому прекодиционированию) и стабилизации ГОН, обеспечивая структурно-функциональную целостность и выживаемость ГКС [19, 20]. Другие авторы указывают на антиатерогенные свойства этого препарата, обусловленные его способностью тормозить перекисное окисление липидов (ПОЛ) и оказывать защитное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза [21].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния антиоксидантной системы и липидного спектра крови с оценкой влияния на эти показатели препарата Цитофлавин у пациентов с прогрессирующим и стабилизированным течением ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 67 пациентов (134 глаз) с развитой стадией ПОУГ и компенсированным офтальмотонусом на фоне местной гипотензивной терапии. Средний возраст пациентов составил $66,3 \pm 1,5$ года. Критерием исключения из исследования было наличие коморбидной патологии, характеризующейся выраженной эндотелиальной дисфункцией: сахарный диабет, ГБ II–III стадии, ИБС, легочная гипертензия, сердечная и почечная недостаточность, ожирение [22]. Срок наблюдения составил $3,2 \pm 0,7$ года.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включавшего визометрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию, всем пациентам выполняли автоматизированную периметрию с определением периметрического индекса MD (Mean Deviation, среднее отклонение) и оптическую когерентную томографию с помощью прибора RTVue-100 OCT. Для исследования макулярной зоны и оценки комплекса ГКС использовали протокол Ganglion cell complex (GCC) с регистрацией трех индексов: средней толщины GCC (Avg. GCC), фокальной потери объема (FLV) и глобальной потери объема клеток (GLV).

Согласно данным литературы, критериями прогрессирования ПОУГ являются индекс GLV и периметрический индекс MD [9, 23, 24]. Динамику зрительных функций принимали за стабилизированную при изменении показателя MD не более чем на 0,5 dB в год и снижении GLV не более 2 % в год, а в остальных случаях процесс считали прогрессирующим. При распределении показателей учитывали данные по худшему глазу с более развитой стадией ПОУГ. В зависимости от динамики критериев прогрессирования глаукомы MD, (dB) и GLV (%) на период наблюдения с января 2017 по декабрь 2018 г. пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошел 31 пациент со стабилизированным течением глаукомы, во 2-ю группу были включены 36 пациентов с прогрессирующим течением глаукомы. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и местному гипотензивному лечению.

Для исследования степени выраженности ЭД проводили пробу с реактивной гиперемией с использованием ультразвукового дуплексного сканирования с использованием аппарата En Visor "Phillips". Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота (NO) в условиях реактивной гиперемии [12, 22]. Плечевую артерию подвергали временному сжатию, после этого оценивали реакцию сосуда на устранение окклюзии. С помощью линейного датчика (7 МГц) в режиме В-сканирования визуализировали правую плечевую артерию на уровне дистального сегмента плеча, затем в пневматической манжете тонометра, расположенной проксимальнее места локации, нагнетали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление (АД), тем самым моделируя реактивную гиперемию. Через 5 минут окклюзию прекращали, осуществляли повторную идентификацию артерии с 30-й по 90-ю секунду от момента декомпрессии. Диаметр плечевой артерии измеряли в ручном режиме по границам комплекса интима-медиа передней и задней стенок сосуда. При этом оценивали исходный диаметр артерии (ИД) и диаметр артерии в динамике на 30, 60 и 90-й секунде от момента декомпрессии.

Расчет поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) проводили по формуле:

$$\text{ПЗВД} = (\text{ДРГ} - \text{ИД})/\text{ИД} \cdot 100,$$

где ДРГ — максимальная величина диаметра артерии на фоне реактивной гиперемии; ИД — исходный диаметр артерии.

В норме после декомпрессии происходит расширение плечевой артерии и увеличение в ней скорости кровотока за счет накопления за время окклюзии тканевых метаболитов (главным образом аденозина — мощного вазодилатора тканевого происхождения), а также непосредственное тоногенное влияние самого тока крови, или, точнее, напряжение сдвига поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД).

В условиях выраженной ЭД, как правило, наблюдается «извращенный» ответ — отсутствие вазодилатации плечевой артерии на 15-й секунде после декомпрессии. При крайне выраженной степени ЭД после декомпрессии выявляется парадоксальный тип реагирования плечевой артерии — вазоконстрикция вместо ожидаемой вазодилатации.

Для оценки ОС исследовали показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови: пероксиды и малоновый диальдегид (МДА). Содержание МДА определяли колориметрическим методом с наборами реагентов «ТБК-АГАТ» (производство ООО «Агат-Мед», Россия) с использованием тиобарбитуровой кислоты. Определение пероксидов осуществляли с помощью реагентов PerOx (TOS/TOC) Kit фирмы Immunodiagnostik (Германия). Степень выраженности ОС оценивали согласно рекомендациям производителей реагентов: менее 180 мкмоль/л — низкий ОС; от 180 до 310 мкмоль/л — средний ОС; более 310 мкмоль/л — высокий ОС.

Для оценки состояния антиоксидантной системы сыворотки крови определяли показатель общей антиоксидантной способности (АОС) с помощью наборов реагентов ImAnOx (TAS/TAC) Kit. АОС выражалась в мкмоль разложившейся антиоксидантами перекиси на литр сыворотки с использованием следующих критериев активности: менее 280 мкмоль/л — низкая АОС; от 280 до 320 мкмоль/л — средняя АОС; более 320 мкмоль/л — высокая АОС.

Изменение показателей липидного профиля сыворотки крови у пациентов с ПОУГ изучали по динамике уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2.$$

По полученным данным вычисляли коэффициент атерогенности (КА). Учитывали биохимическую норму показателей для разных возрастных групп: ОХС — 3,2–5,6 ммоль/л; ЛПВП — >0,9 ммоль/л; ТГ — 0,41–1,8 ммоль/л; ЛПНП — 1,71–3,5 ммоль/л; КА — <3,5.

Для проведения сравнительного анализа антиоксидантных свойств препарата Цитофлавин и его влияния на упруго-эластические свойства периферических

сосудов в условиях ЭД с помощью метода случайных чисел все пациенты с прогрессирующим течением ПОУГ были разделены на две группы. В основную группу вошли 20 пациентов, которые получали Цитофлавин 10 мл в 200 мл 5 % раствора глюкозы ежедневно внутривенно капельно, на курс 10 инъекций, затем по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом 8 ч перед едой, курс 60 дней. В контрольную группу вошли 16 пациентов, которые получали только местное гипотензивное лечение. Группы были равнозначны по своим исходным гендерно-возрастным, клиническим характеристикам и гипотензивному режиму.

Клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования проводили непосредственно после лечения, через 6 месяцев и через 1 год (с конца 2018 до начала 2020 года).

Данные описательной статистики протяженных переменных представлены как $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для оценки статистической значимости различий между группами использован t -критерий Стьюдента — Фишера. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа связи между переменными применяли корреляционный анализ Пирсона или критерий ранговой корреляции Спирмена, в зависимости от распределения и шкалы переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные комплексного клинико-инструментального обследования показали различную скорость прогрессирования глаукомного процесса у пациентов с развитой стадией ПОУГ. Благодаря анализу результатов ОКТ макулярной области в динамике во 2-й группе выявлено достоверное увеличение средних показателей глобальной потери объема клеток (GLV) по сравнению с таковой в 1-й группе ($7,16 \pm 2,5$ и $1,06 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, через 2 года наблюдения отмечалось статистически достоверное снижение значений MD у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$), что свидетельствовало о выраженном ухудшении световой чувствительности сетчатки у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ.

При оценке вазодилатирующей функции эндотелия у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ был выявлен неодинаковый ответ плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией. При этом расчет показателя ПЗВД позволил оценить тяжесть ЭД в зависимости от уровня дилатации плечевой артерии (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что лишь у 12 % пациентов со стабилизированным течением ПОУГ наблюдалась нормальная реактивность сосудистого эндотелия. В 88 % случаев выявлены признаки патологического реагирования плечевой артерии при проведении пробы, что достоверно указывало на наличие ЭД. Причем для пациентов со стабилизированным течением

Таблица 1. Типы реактивности сосудистого эндотелия плечевой артерии и поток-зависимая вазодилатация (ПЗВД) у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ**Table 1.** Types of the vascular endothelium brachial artery reactivity and flow-dependent vasodilation in patients with different variants of the POAG course

Группы сравнения / Comparison groups	1-я группа / The 1st group (n = 31)					2-я группа / The 2nd group (n = 36)				
	Нормальная реактивность / Normal reactivity	Патологическая реактивность / Abnormal reactivity			Парадоксальная реактивность / Paradoxical reactivity	Нормальная реактивность / Normal reactivity	Патологическая реактивность / Abnormal reactivity			Парадоксальная реактивность / Paradoxical reactivity
Тип реактивности сосудистого эндотелия / The type of the vascular endothelium reactivity										
Частота выявления / Detection rate (%)	12	88			–	–	96			4
Степень тяжести ЭД / Degree of ED	ЭД нет / Absence of ED	Легкая / Mild	Умеренная / Moderate	Выраженная / Marked	Констрикция / Constriction	ЭД нет / Absence of ED	Легкая / Mild	Умеренная / Moderate	Выраженная / Marked	Констрикция / Constriction
ПЗВД / Flow-dependent vasodilation (%)	>10	9,0–7,5	7,5–3,0	3,0–2,0	<2	>10	9,0–7,5	7,5–3,0	3,0–2,0	<2
Частота выявления / Detection rate (%)	12	1 69	14	5	–	–	3	68	25	4

Таблица 2. Динамика средних показателей ПЗВД у пациентов с ПОУГ**Table 2.** Dynamics of the mean flow-dependent vasodilation parameters in patients with POAG

Показатель / Index	Группы / Groups				p ₂
	1-я группа / the 1st group (n = 31)		2-я группа / the 2nd group (n = 36)		
	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	
ПЗВД 1 / Flow-dependent vasodilation (%)	8,27 ± 1,23	7,8 [5,46; 10,21]	4,52 ± 1,13	3,47 [2,52; 5,13]	<0,001
ПЗВД 2 / Flow-dependent vasodilation (%)	6,41 ± 6,83	6,0 [4,57; 9,31]	2,24 ± 0,11	2,08 [1,61; 3,12]	<0,001
p ₁	<0,001		<0,001		

Примечание: n — число пациентов, p₁ — достоверность различий показателей в группах, p₂ — достоверность различий показателей относительно исходных данных.
Note: n — number of patients, p₁ — statistical significant differences between indices in groups, p₂ — statistical significant difference of indices compared to baseline data.

глаукомы более характерна легкая, реже умеренная степень ЭД (69 и 14 % соответственно), а для пациентов с прогрессирующим течением — умеренная и выраженная (68 и 25 % соответственно). Парадоксальная реактивность эндотелия была определена у 4 % пациентов с прогрессирующим течением глаукомы, что свидетельствует о крайней степени выраженности ЭД.

Об ухудшении состояния сосудистого эндотелия по мере развития заболевания свидетельствует сравнительный анализ ПЗВД в начале наблюдения (ПЗВД 1) и через 2 года (ПЗВД 2). Оказалось, что достоверное нарастание ЭД происходит в обеих группах, однако у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ эти изменения были более выраженными (табл. 2).

Таким образом, ухудшение функции сосудистого эндотелия плечевой артерии у пациентов с ПОУГ по данным ПЗВД может свидетельствовать о неблагоприятном течении глаукомного процесса и выступать в качестве прогностического фактора для оценки прогрессирования заболевания.

По данным ряда авторов, ЭД неизбежно ведет к накоплению продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет сосудистый дисбаланс и приводит к повреждению эндотелия. Этому процессу противостоят эндогенные механизмы антиоксидантной защиты [25].

Изучение некоторых функциональных показателей основного обмена у пациентов с разными вариантами течения глаукомы позволило определить наличие более выраженного ОС, ослабление антиоксидантной защиты и дислипидемию при прогрессирующем течении заболевания, что согласуется с результатами других исследований [26].

Различия интегральных индексов состояния прооксидантной и антиоксидантной системы, липидного обмена у пациентов с развитой стадией ПОУГ представлены в таблице 3.

Полученные результаты показали, что общее количество пероксидов в сыворотке крови у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ составляло 530,94 ± 56,32 мкмоль/л, что в 2,9 раза превышало возрастную норму и в 2,6 раза — их содержание у пациентов со стабилизированным течением заболевания. Кроме того, при прогрессировании заболевания отмечался наиболее низкий уровень показателей АОС в сыворотке крови (в 1,6 раза ниже по сравнению с нормой и в 1,4 раза ниже, чем в 1-й группе).

Показатели липидного профиля: ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА достоверно превышали возрастную норму при прогрессирующем течении ПОУГ. В этой группе пациентов показатель атерогенности (соотношение между

Таблица 3. Сравнительный анализ средних показателей прооксидантной и антиоксидантной системы и липидного профиля у пациентов с ПОУГ**Table 3.** Comparative analysis of the pro-oxidant and antioxidant systems mean indices and lipid status in patients with POAG

Показатель / Index	Группы / Groups					p
	возрастная норма / age-appropriate normal value	1-я группа / the 1st group (n = 31)		2-я группа / the 2nd group (n = 36)		
		M ± SD	Me [25 %; 75 %]	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	
ОС, мкмоль/л / OS, μmol/l	<180	201,21 ± 52,24	194,00 [98,31; 260,17]	530,94 ± 56,32	502,21 [223,00; 800,34]	<0,001
АОС, мкмоль/л / AOS, μmol/l	>320	279,77 ± 46,36	270,00 [200,00; 310,00]	203,36 ± 59,44	199,00 [190,00; 229,00]	<0,001
ОХС, ммоль/л / CT, μmol/l	<5,6	5,42 ± 0,72	5,40 [5,00; 5,80]	6,45 ± 0,49	6,40 [6,10; 6,80]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, μmol/l	>0,9	1,26 ± 0,25	1,20 [1,10; 1,30]	0,89 ± 0,16	0,90 [0,70; 1,00]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, μmol/l	<3,5	2,84 ± 0,28	2,50 [2,32; 2,73]	3,62 ± 0,31	3,00 [2,36; 3,86]	0,074
ТГ, ммоль/л / TG, μmol/l	<1,8	1,41 ± 0,56	1,30 [1,00; 1,80]	2,30 ± 0,60	2,40 [2,00; 2,80]	<0,001
КА / AI	<3,5	3,67 ± 1,16	3,54 [2,86; 4,50]	6,68 ± 2,29	6,50 [5,18; 7,86]	<0,001

Примечание: n — число пациентов, p — достоверность различий показателей в группах.
Note: n — number of patients, p — statistical significant differences between indices in groups.

Таблица 4. Частота выявления показателей оксидативного стресса (ОС) и общего антиоксидантного статуса (АОС) у пациентов с развитой стадией ПОУГ**Table 4.** The Detection rate of oxidative stress (OS) and total antioxidant status (AOS) in patients with advanced stage of POAG

Показатели / Indices	1-я группа / The 1st group (n = 31)			2-я группа / The 2nd group (n = 36)		
	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low
Уровень ОС, мкмоль/л / The level of OS, μmol/l	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low
Значение показателя ОС / Value of OS	602,8 ± 70,6	232,4 ± 15,8	180,5 ± 12,2	602,8 ± 70,6	232,4 ± 15,8	180,5 ± 12,2
Частота выявления / Detection rate (%)	43,3	55,0	1,7	69,2	23,1	7,7
Уровень АОС, мкмоль/л / Level of AOS, μmol/l	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low
Значение показателя АОС / Value of AOS	353,9 ± 9,4	250,9 ± 11,1	204,7 ± 15,1	353,9 ± 9,4	250,9 ± 11,1	204,7 ± 15,1
Частота выявления / Detection rate (%)	25,8	50,3	23,9	5,5	20,3	74,2

Таблица 5. Динамика показателей ОС и АОС сыворотки крови у пациентов с развитой стадией ПОУГ**Table 5.** Dynamics of the oxidative stress (OS) and antioxidant status (AOS) serum indices in patients with advanced stage of POAG

Показатели / Indices	1-я группа / The 1st group (n = 31)		2-я группа / The 2nd group (n = 36)		p ₂
	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	
ОС1 / OS1	201,21 ± 52,24	194,00 [98,31; 260,17]	530,94 ± 56,32	502,21 [223,00; 800,34]	<0,001
ОС2 / OS2	253,06 ± 48,23	230,00 [172,25; 291,00]	730,94 ± 68,26	640,11 [489,00; 850,17]	<0,001
p	<0,001		<0,001		
АОС1 / AOS1	279,77 ± 46,36	270,00 [200,00; 310,00]	203,36 ± 59,44	199,00 [190,00; 229,00]	<0,001
АОС2 / AOS2	219,35 ± 36,58	200,14 [145,26; 280,44]	180,35 ± 41,10	163,45 [143,18; 192,51]	<0,001
p ₁	<0,001		<0,001		

Примечание: n — число пациентов, p₁ — достоверность различий показателей в группах, p₂ — достоверность различий показателей относительно исходных данных.
Note: n — number of patients, p₁ — statistical significant differences between indices in groups, p₂ — statistical significant difference of indices compared to baseline data.

двумя фракциями холестерина) оказался значительно выше, чем у пациентов со стабилизированным течением глаукомы.

При прогрессирующем течении глаукомы отмечалась тенденция к увеличению частоты выявления высокого уровня ОС и снижения АОС сыворотки крови (табл. 4).

Таким образом, у 43 % пациентов 1-й группы и у 69 % пациентов 2-й группы был установлен высокий уровень ОС, обусловленный избыточным образованием свободных радикалов и продуктов ПОЛ. Увеличение уровня ОС у пациентов с развитой стадией ПОУГ сопровождалось

уменьшением АОС сыворотки крови, в особенности при прогрессирующем течении глаукомы.

Сравнительный анализ уровня ОС и АОС в начале наблюдения (ОС1 и АОС1) и через 2 года (ОС2 и АОС2) подтверждает достоверное нарастание ОС и снижение АОС по мере развития заболевания в обеих группах, однако у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ эти изменения были более выраженными (табл. 5).

Корреляционный анализ функциональных показателей метаболизма в группах сравнения выявил неравнозначные зависимости. Увеличение фракции ХС ЛПНП,

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа интегральных индексов прооксидантной и антиоксидантной системы и параметров липидного статуса у пациентов с развитой стадией ПОУГ

Table 6. Results of correlation analysis of pro-oxidant and antioxidant systems integral indices and parameters of lipid status in patients with advanced stage of POAG

Показатели липидного профиля / Indices of lipid metabolism	АОС, мкмоль/л / AOS, $\mu\text{mol/l}$		ОС, мкмоль/л / OS, $\mu\text{mol/l}$	
	1-я группа / the 1st group (n = 31)	2-я группа / the 2nd group (n = 36)	1-я группа / the 1st group (n = 31)	2-я группа / the 2nd group (n = 36)
ОХС, ммоль/л / СТ, $\mu\text{mol/l}$	<i>r</i>	-0,423		
	<i>p</i>	<0,001		
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	<i>r</i>	-0,211	0,213	0,413
	<i>p</i>	< 0,001	<0,001	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	<i>r</i>		-0,576	
	<i>p</i>		<0,001	
КА / AI	<i>r</i>	-0,28	-0,435	
	<i>p</i>	< 0,001	<0,001	

Примечание: *n* — число пациентов, *p* — достоверность различий показателей в группах.
Note: *n* — number of patients, *p* — statistical significant differences between indices in groups.

нарастание коэффициента атерогенности (КА) и оксидативного стресса, снижение антиоксидантной защиты способствуют прогрессированию глаукомы (табл. 6).

Всем пациентам проводили оценку эффективности препарата Цитофлавин и его влияния на функции сосудистого эндотелия, а следовательно, и на показатели антиоксидантного статуса сыворотки крови, упруго-эластические свойства периферических сосудов и состояние липидного профиля. У пациентов основной группы на фоне лечения наблюдали улучшение функции эндотелия сосудов по динамике ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией. Как показали исследования, наиболее значимый терапевтический эффект Цитофлавина проявился сразу после лечения с плавным регрессом к концу периода наблюдения. В основной группе выявили увеличение ПЗВД на 2,31 % сразу после лечения, на 2 % — через 6 месяцев и на 0,83 % — через 12 месяцев. По данным большинства авторов, увеличение ПЗВД за счет прироста диаметра артерии на 2 % в результате лечения является достаточным, чтобы судить об улучшении эндотелиальной функции [17, 22].

У пациентов контрольной группы отмечали отрицательную динамику ПЗВД в течение периода наблюдения. Анализ результатов исследования ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией свидетельствует о положительном влиянии Цитофлавина на функцию сосудистого эндотелия, что проявляется в ремодулирующем действии.

На рисунках 1 и 2 представлены эхограммы плечевой артерии пациентки основной группы до и после курса лечения Цитофлавином.

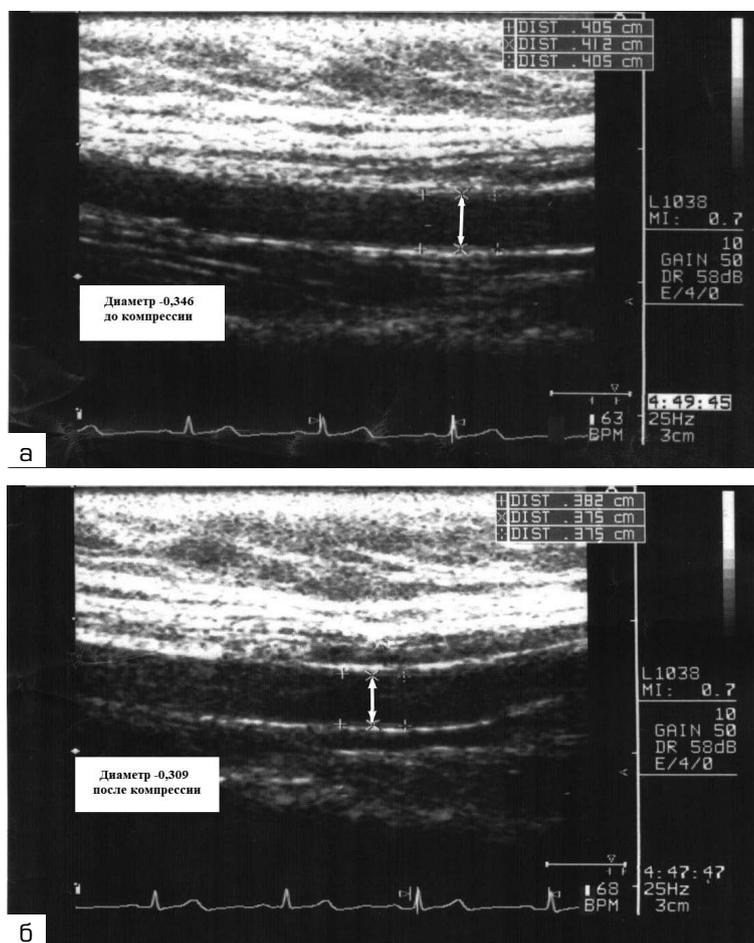


Рис. 1. Эхограмма плечевой артерии до лечения у пациентки А., 66 лет, с диагнозом ПОУГ II обеих глаз, ВГД компенсировано, прогрессирующее течение. ЭД выраженной степени, ПЗВД 2,3 %, парадоксальная реактивность сосудистого эндотелия (констрикторный тип): а) исходный диаметр плечевой артерии, б) через 90 с после декомпрессии

Fig. 1. Scans of brachial artery before treatment in patient A. with POAG II of both eyes, 66 years old, IOP is normalized, progressive course. Severe ED, PVD 2.3 %, paradoxical vascular endothelial reactivity (constrictor type): a) the initial diameter of the brachial artery, b) in 90 s after decompression

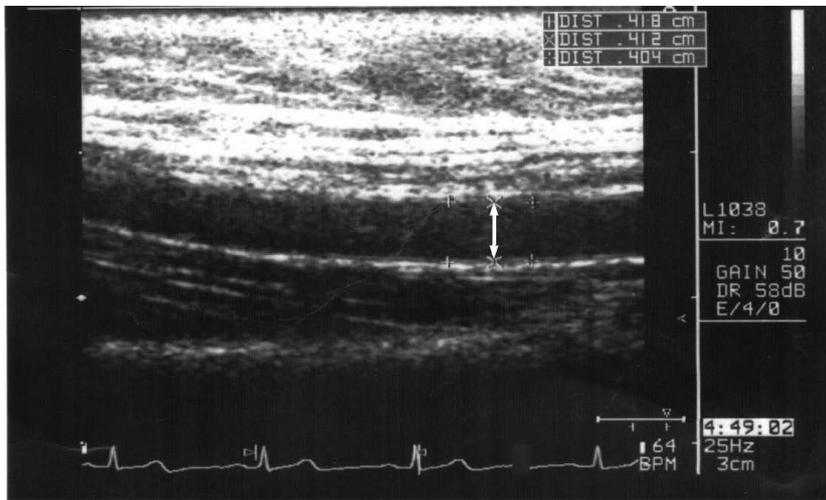


Рис. 2. Эхограмма плечевой артерии той же пациентки через 90 с после декомпрессии на фоне лечения Цитофлавином. Улучшение эндотелиальной функции сосудистого эндотелия. ПЗВД 4,6 %, нормальная реактивность сосудистого эндотелия (дилатационный тип)

Fig. 2. A scan of the same patient in 90 sec after decompression in a course of treatment with Cytoflavin. Improvement of vascular endothelial function. Flow-dependent vasodilation 4.6 %, normal vascular endothelial reactivity (dilated type)

Позитивное влияние Цитофлавина на сосудистый эндотелий обусловлено его способностью тормозить процессы ПОЛ и оказывать защитное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза [27].

Результаты исследования показателей ОС, АОС и липидного профиля у пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы, у пациентов основной группы на фоне лечения отмечалось достоверное снижение

свойства Цитофлавина.

Результаты настоящего исследования, подтвердившие вовлеченность в патологический процесс при прогрессировании ПОУГ многих регуляторных систем на уровне всего организма, требуют системного подхода для оценки состояния здоровья пациента и открывают новые перспективы в изучении клинко-патогенетических аспектов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

Таблица 7. Показатели ОС и липидного профиля у пациентов с развитой стадией ПОУГ

Table 7. Indices of oxidative stress and lipid status in patients with advanced stage of POAG

Показатель / Index	Основная группа / Main group (n = 20)				Контрольная группа / Control group (n = 16)			p**
	исходно / baseline	2 мес. / 2 months	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months	2 мес. / 2 months	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months	
ОС, мкмоль/л / OS, $\mu\text{mol/l}$	730,9 ± 68,2	458,1 ± 43,4	508,3 ± 72,1	530,3 ± 33,2	749,1 ± 72,1	785,0 ± 51,5	793,2 ± 47,8	<0,001
p*		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
АОС, мкмоль/л / AOS, $\mu\text{mol/l}$	180,4 ± 41,1	304,3 ± 52,3	295,1 ± 62,4	271,4 ± 77,6	180,0 ± 31,4	162,3 ± 54,7	157,8 ± 43,3	<0,001
p*		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
ОХС, ммоль/л / CT, $\mu\text{mol/l}$	6,45 ± 0,49	5,62 ± 1,12	6,00 ± 2,21	6,08 ± 1,15	6,62 ± 2,27	6,67 ± 3,22	6,71 ± 1,42	<0,001
p*		<0,001						
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	0,89 ± 0,16	1,23 ± 0,72	1,00 ± 0,51	0,90 ± 0,08	0,84 ± 0,02	0,83 ± 0,14	0,80 ± 0,02	<0,001
p*		<0,001	<0,001					
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	3,62 ± 0,31	2,79 ± 0,32	2,92 ± 0,17	3,41 ± 0,93	3,69 ± 0,73	3,69 ± 0,24	3,72 ± 0,61	<0,001
p*		<0,001	<0,001					
ТГ / TG	2,30 ± 0,60	1,92 ± 0,71	1,98 ± 0,13	2,03 ± 0,79	2,32 ± 0,66	2,35 ± 0,21	2,33 ± 0,12	<0,001
p*		<0,001	<0,001					
КА / AI	6,68 ± 2,29	5,12 ± 1,33	5,28 ± 1,43	6,02 ± 1,25	6,65 ± 0,12	6,72 ± 1,01	6,69 ± 1,12	<0,001
p*		<0,001	<0,001					

Примечание: n — число пациентов, p* — достоверность различий показателей в сравнении с исходным значением, p** — достоверность различий между группами через 2 месяца после лечения.

Note: n — number of patients, p* — statistical significant difference of indices compared to baseline data, p** — statistical significant difference between groups after 2 months of treatment.

Проведенные нами исследования продемонстрировали роль ЭД, снижения упруго-эластических свойств и тонуса сосудистой стенки периферических сосудов, усиливающихся на фоне оксидативного стресса, снижения антиоксидантной защиты и нарушения липидного обмена как предикторных факторов риска развития ГОН. Представляется важным определять риск прогрессирования глаукомы по совокупности показателей, характеризующих функцию сосудистого эндотелия периферических артерий, состояние АОС и липидного профиля сыворотки крови, что позволит клиницистам более детально оценивать степень тяжести заболевания, его прогноз и эффективность лечения.

При прогрессирующем течении глаукомы оксидативный стресс имеет принципиальное значение для сохранения жизнеспособности ГКС и волокон зрительного нерва в условиях хронической ишемии и гипоксии. Способность Цитофлавина усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза и восстанавливать энергоёмкие процессы в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата может предотвратить патоморфологические изменения в нервных клетках и тем самым замедлить скорость прогрессирования ГОН [27]. Кроме того, в нашем исследовании было показано позитивное вазоремодулирующее влияние Цитофлавина на сосудистый эндотелий у пациентов с развитой ПОУГ на основании увеличения способности сосудистой стенки к вазодилатации. Метаболические эффекты препарата проявились в нормализации повышенных показателей липидного спектра

крови и снижении факторов ацелерации атерогенеза у пациентов с ПОУГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что активация процессов перекисного окисления липидов и оксидативный стресс тесно связаны с дислипидотемией (высоким уровнем общего холестерина и липидных фракций низкой плотности) и снижением эндогенных механизмов антиоксидантной защиты при прогрессирующем течении ПОУГ. Нарушение липидного метаболизма и снижение факторов антиоксидантной защиты в сыворотке крови способствуют возникновению ЭД и активации процессов атерогенеза. Исследование показателей оксидативного стресса и антиоксидантного статуса сыворотки крови по соответствующим уровням (высокого, среднего и низкого) дает возможность определять риск прогрессирования заболевания и оценивать эффективность лечения у пациентов с ПОУГ. Положительное влияние Цитофлавина на такие важные патогенетические звенья, как функция эндотелия сосудов, оксидативный стресс и липидный дисбаланс, делает возможным разработку новой стратегии патогенетической терапии и профилактики прогрессирования ПОУГ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Малишевская Т.Н. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования;
Киселева Т.Н. — критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания;
Филиппова Ю.Е. — сбор данных и анализ;
Зайцев М.С. — подготовка статьи и библиографии;
Власова А.С. — сбор данных и анализ;
Немцова И.В. — интерпретация данных;
Луговкина К.В. — подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.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
2. Fujino Y., Asaoka R., Murata H. Evaluation of Glaucoma Progression in Large-Scale Clinical Data: The Japanese Archive of Multicenter Databases in Glaucoma (JAM-DIG). *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2016;57(4):2012–2020. DOI: 10.1167/iovs.15-19046
3. Liu B., McNally S., Kilpatrick J.I. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(1):56–74. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.06.007
4. Springelkamp H., Iglesias A.L., Mishra A. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol. Gen.* 2017;26(2):438–453. DOI: 10.1093/hmg/ddw399
5. Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M. Glaucoma Pathogenesis and Neurotrophins: Focus on the Molecular and Genetic Basis for Therapeutic Prospects. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(7):1018–1035. DOI: 10.2174/1570159X16666180419121247.
6. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Y.S., Astakhov S.Y., Kuznetsov V.A., Cornelissen, G., Weinert D. Progressive retinal cell loss in primary open-angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. *Chronobiology International.* 2019;36(4):564–577. DOI: 10.1080/07420528.2019.1566741
7. Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Немцова И.В., Власова А.С., Филиппова Ю.Е., Фарикова Э.Э., Богданова Д.С. Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формами первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(4):35–42. [Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Nemtsova I.V., Vlasova A.S., Filippova Yu.E., Farikova E.E., Bogdanova D.S. Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure with stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2019;12(4):35–42 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42
8. Astakhov Y., Rukhovets A., Akopov E. Ocular Blood Flow And Systemic Blood Pressure Correlations In Young And Elderly Subjects. *6th World Glaucoma Congress.* 2015;4:157.
9. Волков В.В. *Глаукома открытоугольная.* М.: Медицинское информационное агентство; 2008:352. [Volkov V.V. *Open-angle glaucoma.* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008:352 (In Russ.)].
10. Konieczka K., Cackathayil T.N., Fränkl S. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Russian Journal of glaucoma.* 2015;14(1):20–26.
11. Salles G.F., Reboldi G., Fagard R.H. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693–700. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981
12. Малишевская Т.Н., Астахов С.Ю. Реактивность сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологические старения людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016;15(4):59–68. [Malishevskaya T.N., Astakhov S.Yu. Reactivity of vascular endothelium in elderly patients with primary open-angle glaucoma and physiologically aging people, depending on the severity of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2016;15(4):59–68 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1682-6655-2016-15-4-59-67
13. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: возможности коррекции. *Вестник офтальмологии.* 2014;2(5):1–6. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma: correction possibilities. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2014;2(5):1–6 (In Russ.)].
14. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog. Retin. Eye Res.* 2006;25:490–513. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003
15. Gregory M.S., Hackett C.G., Abernathy E.F., Lee K.S. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma associated retinal ganglion cell death. *PLoS One.* 2011;29;6(3):17659. DOI: 10.1371/journal.pone.0017659
16. Оганов Р.Г. *Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение. Руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009:10–150. [Oganov R.G. *Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnosis and treatment. Guide for doctors.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009:10–150 (In Russ.)].
17. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В., Щеглова А.В., Индукаева Е.В., Аргамоню Г.В. Значения сердечно-сосудистого и липидно-плечевого индексов у пациентов с нарушениями углеводного обмена

- (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Терапевтический архив*. 2016;88(12):11–20. [Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Fedorova N.V., Shcheglova A.V., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. [Values of the cardio-ankle vascular and ankle-brachial indices in patients with impaired carbohydrate metabolism (Essay-RF study in the Kemerovo region). *Therapeutic Archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(12):11–20 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881211-20
18. Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M. Glaucoma Pathogenesis and Neurotrophins: Focus on the Molecular and Genetic Basis for Therapeutic Prospects. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):1018–1035. DOI: 10.2174/1570159X16666180419121247
19. Гусев А.Н., Красногорская В.Н., Сорокина Е.В., Гусева Е.В. Результаты лечения глаукомной оптической нейропатии с использованием препаратов Цитофлавин и Комбилипен. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;2:154–155. [Gusev A.N., Krasnogorskaya V.N., Sorokina E.V., Guseva E.V. The results of the treatment of glaucomatous optic neuropathy using drugs cytoflavin and combined. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2015;2:154–155 (In Russ.)]
20. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Optometry*. 2018;11(1):3–9. DOI: 10.1016/j.optom.2017.06.002
21. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. *Нервные болезни*. 2002;1:15–18. [Fedin A.I. Oxidant stress and the use of antioxidants in neurology. *Nervous diseases = Nervnye bolezni*. 2002;1:15–18 (In Russ.)].
22. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг; 2000:432. [Malaya L.T., Korzh A.N., Balkovskaya L.B. *Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system*. Khar'kov: Torsing; 2000:432 (In Russ.)]
23. Курьшева Н.И., Царегородцева М.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы. *Глаукома*. 2011;(1):58–63. [Kuryshva N.I., Tsaregorodtseva M.A. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of glaucoma. *Glaucoma = Glaukoma*. 2011;(1):58–63 (In Russ.)]
24. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Руховец А.Г. Нужно ли выполнять биометрию при офтальмоплетизмографии? *Точка зрения. Восток — Запад*. 2014;(1):95–97. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Rukhovets A.G. Is biometrics necessary for ophthalmoplethysmography? Point of view. East — West = *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2014;(1):95–97 (In Russ.)].
25. Toda N., Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2007;26(3):205–238. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.01.00410.1002/jcb.1198
26. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Зайцев М.С. Молекулярные механизмы повреждения зрительного нерва: роль антицианозина в профилактике гибели ганглиозных клеток. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(3):101–106. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Zaitsev M.S. [Molecular mechanisms of optic nerve damage: the role of anticyanosis in the prevention of ganglion cell death]. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2018;11(3):101–106 (In Russ.)].
27. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В., Плеханов А.Н. Точки приложения цитофлавина на внутриклеточные биохимические процессы (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ РАМН*. 2011;1(77):232–236. [Markevich P.S., Danilenko S.Yu., Yankin A.V., Plekhanov A.N. Points of application of cytoflavin on intracellular biochemical process (the review of literature). *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS = Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 2011;1(77):232–236 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Малишевская Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, заведующая отделением аналитической работы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Киселева Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
Филиппова Юлия Евгеньевна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зайцев Максим Сергеевич
младший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
Власова Анастасия Сергеевна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
Немцова Ирина Владимировна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Луговкина Ксения Вадимовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Malishevskaya Tatiana N.
MD, head of analytical department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kiseleva Tatiana N.
MD, Professor, head of the ultrasound department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Regional Ocular Health Clinic
West Siberian Institute of postgraduate medical education
Filippova Yuliya E.
assistant of the ophthalmology department
Kholodil'naya str., 118, bldg. 4, Tyumen, 1625048, Russian Federation
Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

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

Regional Ocular Health Clinic, Ministry of public health and Social Development of Russia
West Siberian Institute of postgraduate medical education
Vlasova Anastasiya S.
assistant of the ophthalmology department
Kholodil'naya str., 118, bldg. 4, Tyumen, 1625048, Russian Federation
Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

Regional Ocular Health Clinic, Ministry of public health and Social Development of Russia
West Siberian Institute of postgraduate medical education
Nemtsova Irina V.
assistant of the ophthalmology department
Kholodil'naya str., 118, bldg. 4, Tyumen, 1625048, Russian Federation
Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Lugovkina Kseniya V.
PhD, research officer
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матричной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией



В.В. Неров



Н.Б. Чеснокова



Т.А. Павленко



Т.Д. Охочимская

О.В. Безнос, В.А. Фадеева, С.В. Стручкова

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(4):771–778

Заболеваемость диабетической ретинопатией во всем мире неуклонно растет. Изучение локальных изменений метаболических процессов в глазу расширяет представления о патогенезе диабетической ретинопатии и дает перспективы для создания новых методов патогенетически обоснованной и персонализированной терапии диабетической ретинопатии. **Целью** работы явилось определение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матричной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с диабетической ретинопатией, анализ значимости их исследования в слезной жидкости для оценки тяжести диабетической ретинопатии и обоснования методов терапии. **Пациенты и методы.** В исследование включен 31 пациент с диабетической ретинопатией. Группу контроля составили здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту. В слезной жидкости и сыворотке крови определяли концентрацию ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матричной металлопротеиназы-9 методом ELISA. **Результаты.** В контрольной группе концентрация ангиотензина II в сыворотке крови составила $9,8 \pm 5,5$ пг/мл, в слезной жидкости — $11,8 \pm 6,6$ пг/мл, ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови — $82,6 \pm 10,9$ нг/мл, в слезной жидкости в 40 раз меньше — $2,5 \pm 0,5$ нг/мл, матричной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови — $186,3 \pm 8,9$ нг/мл, при этом в слезной жидкости почти в 100 раз меньше — $2,0 \pm 0,9$ нг/мл. У больных диабетической ретинопатией в слезной жидкости обнаружено значительное повышение концентрации исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой: содержание ангиотензина II больше в 8 раз, ангиотензин-превращающего фермента — в 5 раз и матричной металлопротеиназы-9 — в 3 раза. В сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией концентрация ангиотензина II была увеличена в 9 раз, ангиотензин-превращающего фермента — в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а содержание матричной металлопротеиназы-9 практически не отличалось от контрольных значений. **Выводы.** При диабетической ретинопатии происходит значительная активация локальной и системной ренин-ангиотензиновой системы, причем на локальном уровне изменения более выражены, чем на системном. Оценка концентрации ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II и матричной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости может служить объективным методом диагностики диабетической ретинопатии, а также патогенетическим обоснованием для разработки нового метода лечения — применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента локально.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, ангиотензин II, ангиотензин-превращающий фермент, матричная металлопротеиназа-9, слезная жидкость

Для цитирования: Неров В.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Охочимская Т.Д., Безнос О.В., Фадеева В.А., Стручкова С.В. Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матричной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией. *Офтальмология.* 2020;17(4):771–778. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-771-778>

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

Конфликт интересов отсутствует



Variation of Concentrations of Angiotensin II, Angiotensin-Converting Enzyme and Matrix Metalloprotease-9 in Tears and Serum of Patients with Diabetic Retinopathy

V.V. Neroev, N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, T.D. Okhotsimskaya, O.V. Beznos, V.A. Fadeeva, S.V. Struchkova

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases

Sadovaya-Chernogriazskaya, 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):771–778

Diabetic retinopathy (DR) is becoming more and more widespread disease. Investigation of local changes of metabolic pathways in the eye improves our knowledge about diabetic retinopathy pathogenesis and provide perspective for the development of new pathogenetically based and individually focused therapy of this disease. **Purpose** of the study was to determine the concentrations of angiotensin II (All), angiotensin-converting enzyme (ACE) and matrix metalloprotease-9 (MMP-9) in tears and serum of patients with diabetic retinopathy, estimate their significance for the evaluation of diabetic retinopathy severity and choice of treatment. **Patients and methods.** Tear and serum samples from 31 patients with diabetic retinopathy were analysed. Control group consisted of healthy volunteers of the same sex and age. Concentrations of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloprotease-9 were measured using the ELISA kits. **Results:** in controls angiotensin II concentration was 9.8 ± 5.5 pg/ml, in tears — 11.8 ± 6.6 pg/ml, angiotensin-converting enzyme concentration in serum was 82.6 ± 10.9 ng/ml, in tears it was 40 times lower: 2.5 ± 0.5 ng/ml, matrix metalloprotease-9 concentration in serum was 186.3 ± 8.9 ng/ml while in tears it was 100 times lower: 2.0 ± 0.9 ng/ml. In tears of patients with diabetic retinopathy levels of all 3 substances were significantly higher than in controls. Concentration of angiotensin II was 8 times higher, angiotensin-converting enzyme concentration 5 times higher and matrix metalloprotease-9 level 3 times higher. In serum angiotensin II concentration was increased 9 times, angiotensin-converting enzyme — 2 times. No difference in serum matrix metalloprotease-9 levels was observed. Thus diabetic retinopathy cause a significant activation of local and systemic rennin-angiotensin system. Local changes are more marked than systemic. Estimation of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloprotease-9 concentrations in tears can serve as an objective test for the diabetic retinopathy diagnostic and a pathogenetic rationale for the development of a new method of therapy — topical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Keywords: diabetic retinopathy, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme, matrix metalloprotease-9, tears

For citation: Neroev V.V., Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Okhotsimskaya T.D., Beznos O.V., Fadeeva V.A., Struchkova S.V. Variation of Concentrations of Angiotensin II, Angiotensin-Converting Enzyme and Matrix Metalloprotease-9 in Tears and Serum of Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):771–778. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-771-778>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — специфичное позднее микрососудистое проявление сахарного диабета (СД), которое является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах. Ретинопатия развивается у трети больных сахарным диабетом, а у каждого десятого возникает угроза потери зрения [1]. Прогрессирование ДР, как правило, происходит последовательно — от начальных проявлений до изменений, связанных с окклюзией сосудов, а затем до наиболее тяжелой стадии диабетического поражения сетчатки — появления новообразованных сосудов и фиброглиальной пролиферации.

Известно, что поражение органа зрения при сахарном диабете захватывает не только сетчатку, но и другие анатомические структуры глаза. Микроангиопатия как проявление сахарного диабета затрагивает и сосуды конъюнктивы. Характерными изменениями конъюнктивы при сахарном диабете являются сосудистые аневризмы, а впоследствии и кровоизлияния, а также хронические конъюнктивиты. М. Khansari и соавт. [2, 3] полагают, что стадии ДР можно различать по микрососудистому рисунку конъюнктивы, а оценка гемодинамических

изменений в конъюнктиве перспективна для мониторинга осложнений диабетической микроангиопатии. Аналогичные результаты получены Б.З. Сиротиним и соавт. [4], которые показали, что по состоянию микроциркуляторного русла конъюнктивы можно судить не только о состоянии сетчатки, но и о микроциркуляторной системе организма в целом.

У пациентов с сахарным диабетом могут происходить такие изменения роговицы, как рецидивирующие кератоконъюнктивиты, точечные кератопатии, эрозии [5]. Часто происходит одновременное вовлечение в патологический процесс конъюнктивы и эпителия роговицы, в которых обнаруживается плоскоклеточная метаплазия [6]. Ассоциированным с сахарным диабетом заболеванием является синдром сухого глаза [7]. Гипергликемия может привести к дисфункции мейбомиевых желез и бокаловидных клеток конъюнктивы, микрососудистому повреждению слезной железы, нарушению ее иннервации, что является причиной снижения слезопродукции [8]. Нарушение микроциркуляции и воспалительные процессы в конъюнктиве и роговице влияют на состав и продукцию слезной жидкости (СЖ). Состав СЖ может отражать степень метаболических нарушений при ДР, включая изменения в сетчатке, несмотря на то что между

СЖ и сетчаткой нет прямого контакта. Так, например, по данным E. Csosz и соавт. [9], существует корреляция между прогрессированием ДР и изменением белкового состава СЖ. Важно отметить, что СЖ является доступной для исследования биологической жидкостью и получить ее возможно быстро и неинвазивно в достаточном для анализа количестве.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что в патогенезе ДР немаловажная роль принадлежит локальной ренин-ангиотензиновой системе (РАС) глаза [10–12]. РАС — это эндокринная система, наиболее известной функцией которой является регуляция артериального давления и водно-электролитного баланса. Основные компоненты РАС: ренин, проренин, ангиотензиноген, ангиотензин II (АII) и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). АПФ осуществляет превращение ангиотензина I в АII [13] (рис. 1). АII является сильным вазоконстриктором и способен усиливать экспрессию провоспалительных факторов, а также принимает участие в неангиогенезе. АII опосредует активацию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) — фермента, который принимает участие как в повреждении структурных белков при воспалении, так и в неангиогенезе.

Цель: изучение концентрации АII, АПФ и ММП-9 в СЖ и в сыворотке крови (СК) у пациентов с ДР и определение диагностической ценности этих показателей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 31 пациент (61 глаз). Средний возраст пациентов основной группы составил $58,3 \pm 10,3$ года. СД I типа имел место у 13 % пациентов, СД II типа — у 87 %. Средняя продолжительность СД составляла $15,6 \pm 7,3$ года. У всех пациентов диагностирована пролиферативная ДР, в группу контроля вошли 9 практически здоровых человек (18 глаз) в возрасте $56,9 \pm 9,8$ года.

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее в себя визометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, биомикроофтальмоскопию с широким зрачком, по показаниям выполняли флюоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию. У пациентов также определяли в СК содержание глюкозы, гликированного гемоглобина и холестерина. Критериями исключения являлись уровень глюкозы выше 10 ммоль/л, гликированного гемоглобина — выше 9 %, холестерина — выше 7 ммоль/л.

СЖ собирали утром до закапывания лекарственных препаратов с помощью стерильного капилляра объемом 40 мкл. Забор крови проводили из локтевой вены, измерения вы-

полняли в СК. Полученный материал хранили при температуре -20°C .

Концентрацию АII, АПФ и ММП-9 определяли в элюате СЖ и СК методом ELISA с помощью наборов для ИФА (RayBioTech, Inc, США; R&D Systems, США; Bender MedSystems, Австрия) с помощью фотометра для микропланшета Synergy MX (BioTek, США). Статистический анализ производили при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows, а также статистического пакета Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, использовали непараметрический U -критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация исследуемых показателей в СЖ и в СК представлена в таблице. У лиц контрольной группы концентрация АII в слезе и крови различалась незначительно и составила $9,8 \pm 5,5$ пг/мл в СК, $11,8 \pm 6,6$ пг/мл в СЖ. Концентрация АПФ в крови составила $82,6 \pm 10,9$ нг/мл, при этом в слезе была в 137 раз меньше — $0,6 \pm 0,05$ нг/мл; концентрация ММП-9 в СК — $186,3 \pm 8,9$ нг/мл, в СЖ в 100 раз меньше — $2,0 \pm 0,9$ нг/мл;

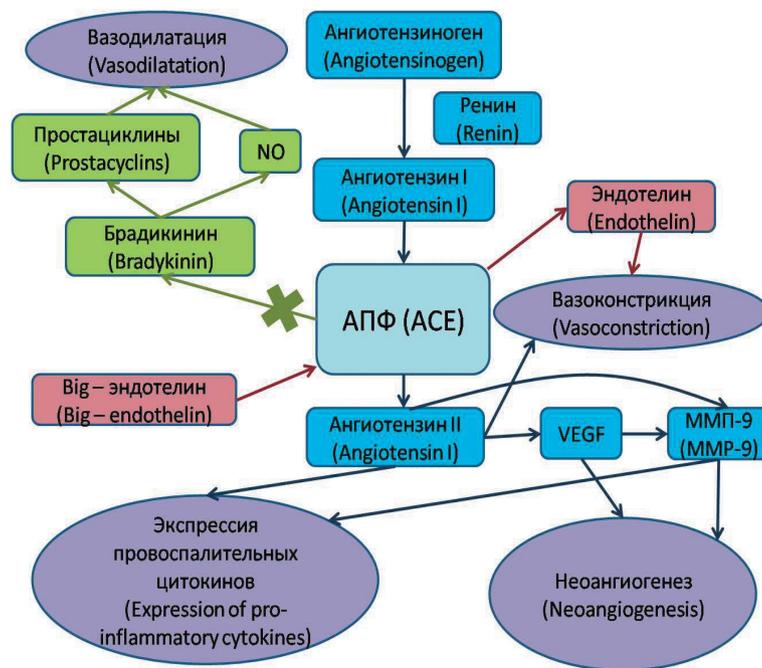


Рис. 1. Схема локальной РАС глаза и ее взаимодействий с другими веществами. Стрелками обозначены взаимодействия веществ. Зачеркнутая крестиком стрелка обозначает инактивацию (объяснение в тексте)

Fig. 1. Scheme of the local RAS in the eye and its interactions with other factors. Arrows — interaction, crossed arrow — inactivation (see text for explanation)

Таблица. Концентрация АII, АПФ и ММП-9 в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией и в контрольной группе

Table. Concentrations of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloprotease-9 in tears and patients serum of with diabetic retinopathy and in control group

		АП, нг/мл / АП, pg/ml	АПФ, нг/мл / ACE, ng/ml	ММП-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml
Пациенты с ДР / Patients with DR	СЖ (n = 61) / Tears (n = 61)	88,8 ± 27,8*	2,7 ± 0,5*	5,7 ± 1,2*
	СК (n = 31) / SERUM (n = 31)	86,4 ± 19,7*	165,1 ± 13,4*	185,2 ± 11,2*
Контрольная группа / Control group	СЖ (n = 18) / Tears (n = 18)	11,8 ± 6,6	0,6 ± 0,05	2,0 ± 0,9
	СК (n = 9) / SERUM (n = 9)	9,8 ± 5,5	82,6 ± 10,9	186,3 ± 8,9

Примечание: * — различие достоверно относительно показателей контрольной группы, $p < 0,05$, n — количество пациентов.
Note: * — the difference is significant relative to the indicators of the control group, $p < 0.05$ versus controls, n — number of patients.

содержание металлопротеиназ (АПФ и ММП-9) в слезе на порядок ниже, чем в крови.

У больных с ДР концентрация А II в СК оказалась значительно выше контрольных значений и составила $86,4 \pm 19,7$ пг/мл (рис. 2а), что было достоверно больше данного показателя у здоровых лиц ($p < 0,01$). В СЖ также была выявлена высокая концентрация А II (рис. 2б) — $88,8 \pm 27,8$ пг/мл ($p < 0,02$). Интересно, что уровень А II и в слезе, и в крови был повышен в среднем в 8 раз.

Концентрация АПФ в СК у пациентов с ДР равнялась $165,1 \pm 13,4$ нг/мл (рис. 3а), что в 2 раза больше, чем в группе контроля ($p < 0,01$); концентрация АПФ в СЖ была повышена в 5 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) и составила $2,7 \pm 0,5$ нг/мл (рис. 3б).

У пациентов с ДР также выявлено более чем двукратное увеличение концентрации ММП-9 (рис. 4б) в слезе: $5,7 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,02$). При этом уровень ММП-9 в крови в среднем составлял $185,2 \pm 11,2$ нг/мл (рис. 4а), что практически не отличалось от показателей в группе контроля.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при ДР в СЖ изменения исследуемых биохимических показателей более выражены, чем в СК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило изменения в локальной (в глазу) и системной РАС у пациентов с ДР.

А II — активный октапептид, обладающий вазоконстрикторным действием. А II усиливает процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем активации специфических ангиотензиновых рецепторов (наиболее важными являются подтипы AT_1 и AT_2). Помимо этого, А II индуцирует миграцию перицитов микрососудов сетчатки, тем самым регулируя процессы неоваскуляризации. Также А II стимулирует секрецию VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) [14], повышая таким образом риск неоваскуляризации сетчатки и увеличения проницаемости сосудов [15].

По данным М. Ноларра и соавт. [12], в тканях млекопитающих содержание А II выше, чем в плазме крови. А II, наряду с другими компонентами РАС, был обнаружен в ткани сетчатки в более высоких концентрациях, чем в плазме крови [16], однако исследования концентрации А II в СЖ не проводились. В нашем исследовании была определена концентрация А II в СЖ, причем было

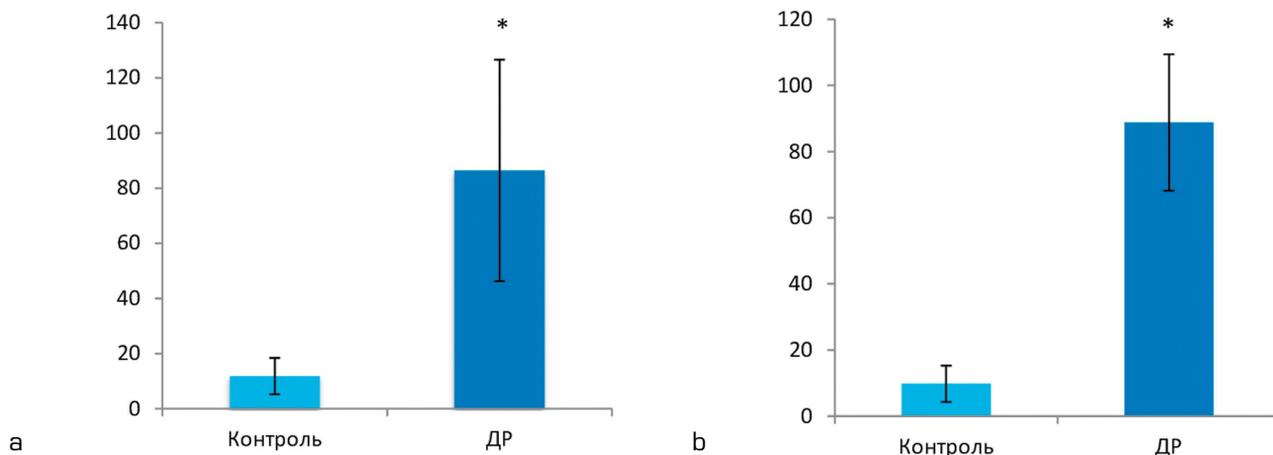


Рис. 2. Концентрация А II: а — в сыворотке СК ($p < 0,01$), б — в СЖ ($p < 0,02$). По оси абсцисс — группы лиц, участвующих в исследовании. По оси ординат — концентрация АII в пг/мл

Fig. 2. Concentration of angiotensin II: a — in serum ($p < 0.01$), b — in tears ($p < 0.02$). Values represent the mean \pm S.E.M. of each group. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — concentration of angiotensin II (pg/ml)

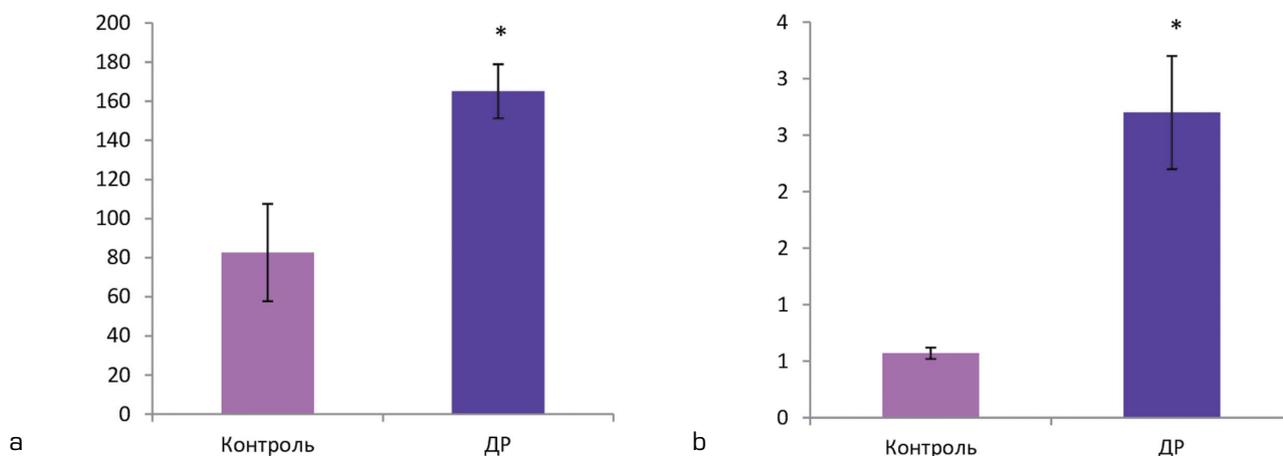


Рис. 3. Концентрация АПФ: а — в сыворотке СЖ ($p < 0,01$), б — в СЖ ($p < 0,01$). По оси абсцисс — группы лиц, участвующих в исследовании. По оси ординат — концентрация АПФ в нг/мл

Fig. 3. Concentration of angiotensin-converting enzyme: a — in serum ($p < 0.01$), b — in tears ($p < 0.01$). Values represent the mean \pm S.E.M. of each group. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — concentration of angiotensin-converting enzyme (ng/ml)

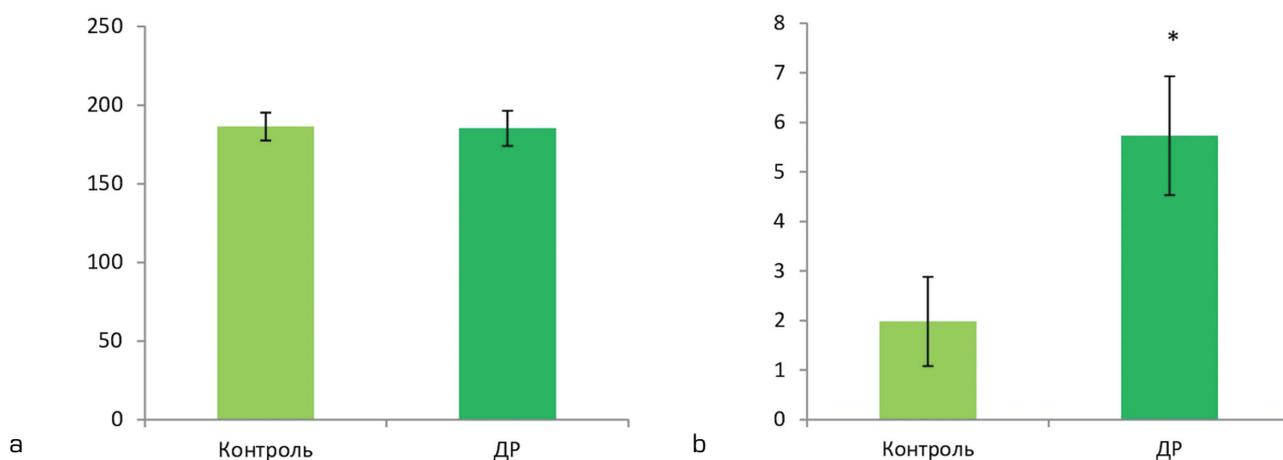


Рис. 4. Концентрация ММП-9: а — в сыворотке СЖ, б — в СЖ ($p < 0,02$). По оси абсцисс — группы лиц, участвующих в исследовании. По оси ординат — концентрация ММП-9 в нг/мл

Fig. 4. Concentration of matrix metalloproteinase-9: a — in serum; b — in tears ($p < 0.02$). Values represent the mean \pm S.E.M. of each group. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — concentration of metalloproteinase-9 (ng/ml).

показано, что в СЖ здоровых людей концентрация А II на 17 % выше, чем в СК. У больных с ДР концентрация А II и в СЖ, и в СК оказалась существенно повышена.

АПФ представляет собой цинк-зависимую пептидазу, состоящую из одной олигопептидной цепи, включающей в себя два высокомолекулярных домена, каждый из которых содержит активный центр. Этот фермент осуществляет превращение ангиотензина I в А II, который вызывает сокращение сосудов и играет важную роль в регуляции артериального давления.

АПФ инактивирует брадикинин [17], который является прямым вазодилататором и усиливает высвобождение таких сосудорасширяющих веществ, как монооксид азота и простагландин. Кроме того, брадикинин стимулирует выброс гистамина из тучных клеток, синтез и высвобождение простагландинов, ряда интерлейкинов и фактора некроза опухоли в различных тканях,

способствует процессам репарации, обладает инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями, модулирует передачу нервных импульсов в центральной и периферической нервной системе [18].

АПФ участвует в образовании эндотелина-1, который по вазоконстрикторному действию в 100 раз превосходит норадреналин и в 10 раз — А II [19]. Эффект эндотелина-1 зависит от его концентрации. При низкой концентрации он предпочтительно связывается с рецепторами ET_B , находящимися на клетках эндотелия, что вызывает вазодилатацию, а при высокой — с рецепторами ET_A , располагающимися на гладкомышечных клетках, вызывая вазоконстрикцию [20]. При диабете уровень эндотелина-1 в СК и в тканях глаза возрастает [21].

Таким образом, АПФ, усиливая образование эндотелина-1 и инактивацию брадикинина, может

способствовать развитию диабетических микроангиопатий, в том числе и в тканях глаза.

Наше исследование показало, что при ПДР происходит повышение концентрации АПФ в СК и СЖ, однако в СЖ это повышение относительно более выражено. Так, в СЖ отмечалось пятикратное увеличение концентрации АПФ, а в СК — двукратное. Вероятно, это связано с более выраженными изменениями именно в локальной РАС глаза. Кроме того, следует учитывать, что в роговице и в конъюнктиве содержится АПФ [16], а при ДР имеет место повышенная проницаемость сосудов, в том числе и сосудов конъюнктивы, что тоже может приводить к повышению концентрации данного показателя. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных нами работ, которые показали повышение активности АПФ в СЖ при прогрессировании ДР [22, 23], двукратное повышение концентрации АПФ в СЖ у пациентов с диабетическим макулярным отеком [24].

ММП-9 — цинк-зависимая эндопептидаза, основной функцией которой является разрушение белков внеклеточного матрикса, а также расщепление эластина, фибриллина, желатина, коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны эндотелия сосудов, и коллагена V типа [25]. Кроме того, ММП-9 выполняет регулируемую и модулирующую роль в неопластическом процессе [26]. ММП-9 активируется при помощи А II [13]. При хронической гипергликемии происходит усиление транскрипции матричных металлопротеиназ и нарушение регуляторных механизмов, контролируемых их активностью [27]. ММП-9 принимает участие в процессах воспаления (так же, как и матриксная металлопротеиназа-2, она может обладать как про-, так и противовоспалительной активностью), тканевой репарации, мобилизации факторов роста, связанных с межклеточным матриксом, и цитокинов [28]. Она играет роль как в инициации, так и в прогрессировании ДР. Из-за повышения уровня ММП-9 происходит гибель клеток сетчатки: клеток Мюллера, перидцитов и клеток эндотелия капилляров. Данный фермент главным образом секретируется клетками воспалительного инфильтрата (макрофагами, фибробластами, моноцитами, лейкоцитами и др.). Поражение сосудистой стенки при сахарном диабете также связано с развитием воспаления, сопровождающегося активацией клеток воспалительного инфильтрата. Следовательно, повышение ММП-9 в СЖ при ДР закономерно. Кроме того, ММП-9 играет значимую роль в местном протеолизе внеклеточного матрикса, а также в процессе неопластического процесса. Эти процессы являются звеньями патогенеза ДР.

В литературе имеются данные о повышении концентрации ММП-9 в СК у больных ДР [27], однако вопрос

об изменении концентрации ММП-9 в СЖ при ДР остается открытым. Имеются данные об изменении ММП-9 в СЖ при других нозологиях, например при синдроме сухого глаза [29]. В нашем исследовании концентрация ММП-9 в СК у больных с ДР была практически сопоставима с группой контроля, однако в СЖ у больных с ДР отмечалось трехкратное повышение данного показателя.

Учитывая повышение активности локальной РАС и ММП-9 при ДР, применение ингибиторов АПФ представляется патогенетически обоснованным методом лечения и профилактики данного заболевания. Применение ингибиторов АПФ может приводить к снижению активности не только АПФ и А II, но и ММП-9 [30]. Можно предположить, что применение ингибиторов АПФ позволит замедлить прогрессирование ДР за счет снижения уровня А II, ММП-9, эндотелина-1 и повышения концентрации брадикинина, особенно при местном применении препаратов. Разработка данного подхода в терапии является перспективным научно-практическим направлением.

ВЫВОДЫ

1. Определена концентрация А II, АПФ и ММП-9 в СК и СЖ у здоровых лиц. Установлено, что у здоровых людей в СЖ концентрация А II сопоставима с концентрацией в СК, тогда как содержание АПФ и ММП-9 в СЖ значительно ниже, чем в СК.

2. При ДР в СЖ и в СК концентрация А II значительно выше контрольных значений. Концентрация АПФ и ММП-9 более значимо повышена в СЖ, чем в СК. Таким образом, можно сделать вывод, что при ДР в СЖ обнаруживаются более выраженные изменения компонентов РАС и ММП-9, чем в СК. Выявленные изменения показателей, в первую очередь в СЖ, можно использовать как новые диагностические критерии ДР.

3. Полученные данные позволяют патогенетически обосновать целесообразность местного применения ингибиторов АПФ при лечении ДР, так как это может не только способствовать нормализации сосудистого тонуса, но и приведет к снижению активности процессов неопластического процесса и воспаления, тем самым препятствуя прогрессированию ДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение версии статьи;

Чеснокова Н.Б. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование;

Павленко Т.А. — измерение показателей, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

Охотимская Т.Д. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, редактирование;

Безнос О.В. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

Фадеева В.А. — сбор материала, анализ полученных данных, редактирование;

Стручкова С.В. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(2):5-9. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Mikhailova L.A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian federation according to federal statistics. *Russian Ophthalmological Journal = Rossijskij oftalmologicheskij zhurnal*. 2018;11(2):5-9 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9
2. Khansari M.M., O'Neill W., Penn R., Chau F., Blair N.P., Shahidi M. Automated fine structure image analysis method for discrimination of diabetic retinopathy stage using conjunctival microvasculature images. *Biomedical optics Express*. 2016;7(7):597-606. DOI: 10.1364/BOE.7.002597
3. Khansari M.M., Wanek J., Tan M., Joslin C.E., Kresovich J.K., Camardo N., Blair N.P., Shahidi M. Assessment of conjunctival microvascular hemodynamics in stages of diabetic microvasculopathy. *Scientific reports*. 2017;7:45916. DOI: 10.1038/srep45916
4. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. Монография. Хабаровск: Изд. ДВГМУ; 2008. [Syrutin B.Z., Zhmerenetsky K.V. Microcirculation in cardiovascular diseases Monograph. Habarovsk: Izdatel'stvo DVGUMU; 2008 (In Russ.)]
5. Бикбов М.М., Суркова В.К. Прогностическое значение изменений конъюнктивы и роговицы при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):90-97. [Bikbov M.M., Surkova V.K. Prognostic value of changes in the cornea and conjunctiva in diabetes mellitus. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(1):90-97 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913501190
6. Dogru M., Katakami C., Inoue M. Tear function and ocular surface changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2001;108(3):586-592. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00599-6
7. Нугуманова А.М., Хамитова Г.Х. Биохимическое исследование слезной жидкости у больных сахарным диабетом и синдромом «сухого глаза». *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(5):733-735. [Nugumanova A.M., Khamitova G.H. Biochemical studies of tears in patients with diabetes mellitus and dry eye syndrome. *Kazan medical journal = Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(5):733-735 (In Russ.)].
8. Han S.B., Yang H.K., Hyon J.Y. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;14:53-63. DOI: 10.2147/CIA.S190713
9. Csoz E., Deak E., Kallo G., Csutak A., Tozser J. Diabetic retinopathy: Proteomic approaches to help the differential diagnosis and to understand the underlying molecular mechanisms. *Journal of Proteomics*. 2017;150:351-358. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.06.034
10. Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Павленко Т.А., Никольская И.И., Кост О.А., Казанская Н.Ф. Компоненты локальной РАС глаза, роль в офтальмопатологии. *Вестник РАМН*. 2003;9:29-32. [Chesnokova N.B., Grigoryev A.V., Pavlenko T.A., Nikolskaya I.I., Kost O.A., Kazanskaya N.F. Local renin-angiotensin system of the eye, the role in ophthalmopathology. *Annals of the Russian academy of medical sciences = Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2003;9:29-32 (In Russ.)].
11. Funatsu H., Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic and physiological optics*. 2003;23(6):495-501. DOI: 10.1046/j.1475-1313.2003.00134.x
12. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many Faces of Renin-angiotensin System — Focus on Eye. *The Open Ophthalmology Journal*. 2017;11:122-142. DOI: 10.2174/1874364101711010122
13. Ishizaki E., Takai S., Ueki M., Maeno T., Maruichi M., Sugiyama T., Oku H., Ikeda T., Miyazaki M. Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;141(1):129-134. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.08.066
14. Рябина М.В., Охочимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии. *Российский медицинский журнал. Клиническая Офтальмология*. 2012;13(2):52-59. [Ryabina M.V., Okhotsimskaya T.D. Modern view upon the role of renin-angiotensin system in the diabetic retinopathy pathogenesis. *Russian Medical Journal Clinical Ophthalmology = Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2012;13(2):52-59 (In Russ.)].
15. Коненков В.И., Климонтов В.В., Тянь Н.В., Черных В.В. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии (Обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2013;4:111-115. [Konenkov V.I., Klimontov V.V., Tjan N.V., Chernykh V.V. Angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy: perspectives of anti-VEGF therapy (Review). *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgiya*. 2013;4:111-115 (In Russ.)].
16. White A. Jr, Cheruvu S.C., Sarris M., Liyanage S.S., Lumbers E., Chui J., Wakefield D., McCluskey P.J. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone*. 2015;16(1):59-66. DOI: 10.1177/1470320314549791
17. Lopez-Sublet M., Elourimi M., Caratti di Lanzacco L., Persu A., Danser A.H.J., Lambert M. Focus on increased serum angiotensin-converting enzyme level: From granulomatous diseases to genetic mutations. *Clinical biochemistry*. 2018;59:1-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.06.010
18. Яровая Г.А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее (к 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015;41(3):245-259. [Yarova G.A., Neshkova A.E. Past and present research on the kallikrein-kinin system (On the 90th anniversary of the discovery of the system). *Russian journal of bioorganic chemistry = Bioorganicheskaya himiya*. 2015;41(3):245-259 (In Russ.)].
19. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P., Langenb D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Annals of internal medicine*. 1991;114(6):464-469. DOI: 10.7326/0003-4819-114-6-464
20. Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза. *Медицинские новости*. 2013;10:12-18. [Stepanova Yu.I., Gonchar I.A. Endothelin-dependent effects in cerebrovascular pathology of ischemic genesis. *Medical news = Medicinskie novosti*. 2013;10:12-18 (In Russ.)].
21. Roldan-Pallares M., Rollin R., Martinez-Montero J.C., Fernandez-Cruz A., Bravo-Llata C., Fernandez-Durango R. Immunoreactive endothelin-1 in the vitreous humor and epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2007;27(2):222-235. DOI: 10.1097/EI.iae.0000231376.76601.40
22. Бенделик Е.К., Доценко В.Л., Нешкова А.А., Мошетова Л.К., Яровая Г.А., Кост О.А. Участие ангиотензин-превращающего фермента в патогенезе постконтузионных нарушений офтальмотонуса и гемодинамики. *Вопросы медицинской химии*. 1999;45(3):250-255. [Bendelic E.C., Dotsenko V.L., Neshkova E.A., Moshetova L.C., Yarova G.A., Kost O.A. The role of angiotensin-converting enzyme in pathogenesis of post-contusion disorders of ophthalmotonus and hemodynamics. *Problems of Medical Chemistry = Voprosy medicinskoi himii*. 1999;45(3):250-255 (In Russ.)].
23. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охочимская Т.Д., Рябина М.В., Кост О.А., Никольская И.И., Павленко Т.А. Активность ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезе у больных диабетической ретинопатией. *Вестник офтальмологии*. 2006;122(3):11-14. [Neroev V.V., Chesnokova N.B., Okhotsimskaya T.D., Ryabina M.V., Kost O.A., Nikolskaia I.I., Pavlenko T.A. Activity of angiotensin-converting enzyme in the blood and tear of patients with diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2006;122(3):11-14 (In Russ.)].
24. Нероев В.В., Охочимская Т.Д., Фадеева В.А., Рябина М.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиотенгена на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(2):72-78. [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A., Ryabina M.V., Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V. The effect of intravitreal angiotensin inhibitor administration on the concentration of angiotensin-converting enzyme in blood serum and lacrimal fluid in patients with diabetic macular edema. *Problems of Endocrinology = Problemy ehndokrinologii*. 2019;65(2):72-78 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/prob9710
25. Мазовка К.Е., Ткачев А.В. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в слизистой оболочке у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от активности заболевания. *Практическая медицина*. 2014;1(77):53-56. [Mazovka K.E., Tkachev A.V. Expression of matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 in intestinal mucosa in patients with ulcerative colitis according to disease activity. *Prakticheskaya medicina = Prakticheskaya medicina*. 2014;1(77):53-56 (In Russ.)].
26. Чернигова Е.И., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Матриксная металлопротеиназа 9 как маркер хронического воспаления при дермальных васкулитах. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(1):34-37. [Chernigova E.I., Akseenenko M.B., Ruksha T.G. Matrix metalloproteinase 9 as a marker of chronic inflammation in cutaneous vasculitis. *Russian journal of skin and venereal diseases = Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh bolezney*. 2015;18(1):34-37 (In Russ.)].
27. Jayashree K., Yasir M., Senthilkumar G.P., Ramesh B.K., Mehalingam V., Mohanraj P.S. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic retinopathy. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2018;12(6):869-873. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.05.006
28. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы. Классификация. Механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113-125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of obstetrics and women's diseases = Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012;61(1):113-125 (In Russ.)].
29. Lam-Franco L., Perfecto-Avalos Y., Patiño-Ramírez B.E., Rodríguez García A. IL-1α and MMP-9 tear levels of patients with active ocular rosacea before and after treatment with systemic azithromycin or doxycycline. *Ophthalmic Research*. 2018;60(2):109-114. DOI: 10.1159/000489092
30. Jin Y., Han H.C., Lindsey M.L. ACE inhibitors to block MMP-9 activity: New functions for old inhibitors. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2007;43:664-666. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.09.002

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нероев Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чеснокова Наталья Борисовна
доктор биологических наук, профессор, начальник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Павленко Татьяна Аркадьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Охоцимская Татьяна Дмитриевна
кандидат медицинских наук, врач отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1121-4314>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Безнос Ольга Валерьевна
научный сотрудник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фадеева Виктория Анатольевна
аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4460-2620>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Стручкова Стефана Владимировна
младший научный сотрудник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4480-1953>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Neroev Vladimir V.
MD, Professor, Corresponding Member, director
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Chesnokova Natalia B.
Doctor of Biological Sciences, Professor
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Pavlenko Tatiana A.
PhD, senior research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Okhotsimskaya Tatiana D.
PhD, ophthalmologist
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1121-4314>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Beznos Olga V.
research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Fadееva Victoria A.
postgraduate
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4460-2620>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Struchkova Stefana V.
research assistant
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4480-1953>

Влияние различных факторов на результаты фенилэфринового теста при блефароптозе

В.В. Потемкин^{1,2}Е.В. Гольцман²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 1Б, Санкт-Петербург, 197089, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»
Учебный пер., 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):779-783

Фенилэфриновый тест является одним из основных методов определения возможности выполнения резекции верхней тарзальной мышцы. Однако влияние различных факторов на его результат остается малоизученным. **Цель:** изучить влияние возраста пациента, степени птоза, а также функции мышцы, поднимающей верхнее веко, на результат фенилэфринового теста. **Пациенты и методы.** В рамках исследования были обследованы 45 пациентов (64 века). Всем пациентам были выполнены следующие исследования: оценка степени птоза и функции мышцы, поднимающей верхнее веко, а также фенилэфриновый тест. **Результаты.** Возраст, а также степень птоза не влияют на результат фенилэфринового теста. Снижение функции мышцы, поднимающей верхнее веко, приводит к снижению ответа на фенилэфриновый тест. **Заключение.** ФЭ-тест не отражает истинное состояние мышцы Мюллера, однако ответ на ФЭ-тест остается важным критерием отбора пациентов при планировании резекции ВТМ. Согласно полученным данным на результат ФЭ-теста влияет функция мышцы, поднимающей верхнее веко, но не влияет возраст пациента и степень птоза. Функция мышцы, поднимающей верхнее веко, оказывает значимое влияние на результат фенилэфринового теста.

Ключевые слова: фенилэфриновый тест, блефароптоз, резекция верхней тарзальной мышцы

Для цитирования: Потемкин В.В., Гольцман Е.В. Влияние различных факторов на результаты фенилэфринового теста при блефароптозе. *Офтальмология*. 2020;17(4):779-783. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-779-783>

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

Конфликт интересов отсутствует



Influence of Various Factors on Results on Phenylephrine Test

V.V. Potemkin^{1,2}, E.V. Goltsman²

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6–8, bldg. 16, Saint-Petersburg, 197089, Russian Federation

² City Ophthalmologic Center of City hospital No 2
Uchebnyy lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):779–783

Phenylephrine test is one of the main factors determining the possibility of performing superior tarsal muscle resection. However, the influence of various factors on its result remains unexplored. **Aim.** To evaluate the effect of patient age, degree of ptosis, and levator muscle function on the result of the phenylephrine test. **Patients and methods.** 45 patients were examined (64 eyelids). The following examinations were performed for all patients: assessment of the degree of ptosis, levator muscle function and the phenylephrine test. **Results.** Age and the degree of ptosis do not affect the results of the phenylephrine test. Reduced levator muscle function leads to a decrease of the phenylephrine test results. **Conclusion.** The phenylephrine test remains an important criteria for patient selection for the planning superior tarsal muscle resection. Levator muscle function does affect the phenylephrine test result.

Keywords: phenylephrine test, blepharoptosis, superior tarsal muscle resection

For citation: Potemkin V.V., Goltsman E.V. Influence of Various Factors on Results on Phenylephrine Test. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):779–783. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-779-783>

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

There is no conflict of interests

Хирургическое лечение блефароптоза до сих пор является поводом для дискуссий. Причин для этого много: отсутствие четких показаний к выбору определенной методики и универсальных алгоритмов их выполнения, а также высокий процент рецидивов, гипо- и гиперкоррекции. Одной из распространенных методик по устранению частичного и неполного птоза при условии хорошей функции мышцы, поднимающей верхнее веко, является резекция верхней тарзальной мышцы (ВТМ), предложенная Putterman и Urist в 1975 году и являющаяся модификацией операции Fasanella-Servat [1, 2]. Общеизвестно, что залогом успеха резекции ВТМ условно считается положительный ответ на фенилэфриновый (ФЭ-тест) [1, 3–7].

ВТМ — гладкая мышца, имеющая симпатическую иннервацию и обеспечивающая совместно с мышцей, поднимающей верхнее веко, его подъем. ВТМ плотно соединена с конъюнктивой, но может быть отделена от апоневроза мышцы, поднимающей верхнее веко. Эффект сокращения ВТМ ярко демонстрируется при подъеме опущенного века после закапывания фенилэфрина [1]. Фенилэфрин — симпатомиметик, который является агонистом α -адренорецепторов, способным вызывать ретракцию верхнего века и повышать тонус мышцы, расширяющей зрачок.

Большинство алгоритмов расчета резекции ВТМ основаны на ответе на ФЭ-тест, который является индикатором, определяющим величину резекции ВТМ.

Мнения о необходимой концентрации фенилэфрина для выполнения теста несколько расходятся. Так, Glatt и соавт. сообщили о статистически большем подъеме верхнего века (на 0,2 мм) при использовании 10 % раствора фенилэфрина по сравнению с 2,5 % раствором [7]. По мнению других авторов, такие незначительные

колебания не оказывают влияния ни на выбор методики коррекции блефароптоза, ни на расчет величины резекции ВТМ, при этом применение 10 % фенилэфрина может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему [8]. Однако, по данным Putterman и Fett, в их исследовании на 500 пациентах при выполнении ФЭ-теста с 10 % раствором фенилэфрина побочных действий не наблюдалось [9].

Таким образом, вопрос о важности ФЭ-теста при планировании резекции ВТМ не вызывает сомнений, поскольку потенциальное влияние различных факторов на результат ФЭ-теста остается полностью не выясненным. Несмотря на многообразие этих факторов, на наш взгляд, основными являются возраст пациента, степень блефароптоза, а также состояние функции мышцы, поднимающей верхнее веко.

Цель работы: оценить влияние возраста пациента, выраженности блефароптоза, а также функции мышцы, поднимающей верхнее веко, на результаты ФЭ-теста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 45 пациентов (64 века), поступивших для хирургического лечения блефароптоза в офтальмологическое отделение № 5 (СПбГБУЗ ГМПБ № 2) в период с августа 2018 по апрель 2019 г. Всем пациентам была выполнена резекция ВТМ в различных модификациях. Пациенты с травматическим, нейрогенным птозом, а также птозом, сопровождающимся плохой функцией мышцы, поднимающей верхнее веко (8 мм и менее), были исключены из исследования.

В рамках исследования был выполнен анализ влияния возраста пациентов, степени птоза, а также функции мышцы, поднимающей верхнее веко, на результаты ФЭ-теста с расчетом достоверности.

В.В. Потемкин, Е.В. Гольцман

Контактная информация: Гольцман Елена Владимировна ageeva_elena@inbox.ru

Влияние различных факторов на результаты фенилэфринового теста при блефароптозе

По возрасту пациенты были разделены на 4 группы: до 30 лет, от 30 до 60 лет, от 60 до 75 лет, старше 75 лет.

Степень птоза определяли как разницу между величиной неприкрытого участка роговицы и его нормальными размерами у данного пациента. Считается, что в норме край верхнего века прикрывает зрачок на 2 мм. В зависимости от степени птоза пациенты были разделены на 3 группы: птоз слабой степени — до 2 мм, птоз умеренной степени — 3–4 мм, птоз выраженной степени — более 4 мм.

Функцию мышцы, поднимающей верхнее веко, определяли по величине экскурсии верхнего века при изменении положения взгляда снизу вверх при условии фиксации брови. В зависимости от функции мышцы, поднимающей верхнее веко, пациенты были разделены на 2 группы: с хорошей функцией (экскурсия более 12 мм) и средней функцией (экскурсия 8–12 мм). При плохой функции мышцы, поднимающей верхнее веко (экскурсия <8 мм), пациента исключали из исследования.

ФЭ-тест выполняли следующим образом: в нижний конъюнктивальный свод инстиллировали 1 каплю 2,5 % раствора фенилэфрина. Основным оценочным показателем служил уровень MRD 1 (marginal reflex distance), который оценивали до и через 5 минут после закапывания фенилэфрина. MRD 1 оценивали одним исследователем как расстояние от роговичного рефлекса до края верхнего века в центре при взгляде прямо при условии фиксации брови. Разница между показателями MRD 1 до и через 5 минут указывала на результат ФЭ-теста. Параметры оценки ФЭ-теста: отрицательный — 0–0,5 мм, слабopоложительный — 1–1,5 мм, положительный — более 2 мм. Никаких побочных эффектов во время выполнения ФЭ-теста не наблюдалось.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы SPSS Statistics v20.0. В качестве основных показателей статистической обработки количественных показателей служили средние значения и среднеквадратичные отклонения. Проверку нормальности распределения осуществляли при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Выборка исследования дала нормальное распределение. Соотношение количественных переменных в двух независимых группах оценивали при помощи *t*-теста, в 3 и более группах — дисперсионного анализа. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование влияния различных факторов на результаты ФЭ-теста мы начали с оценки распределения последних в пределах группы. Положительный результат ФЭ-теста отмечен у 55 % (35 век), слабopоложительный — у 36 %

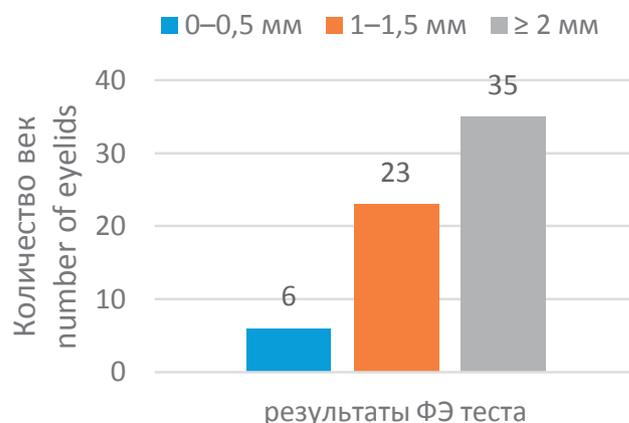


Рис. 1. Распределение результатов ФЭ-теста в пределах группы

Fig. 1. Results of phenylephrine test in group

Таблица 1. Результаты ФЭ-теста у пациентов разных возрастных групп

Table 1. Phenylephrine tests in patients of different age groups

Распределение пациентов по возрасту / Age distribution of patients	Результат ФЭ-теста, мм / Results of phenylephrine test mm	P достоверность / P reliability
До 30 лет (n = 10) / Up to 30 years	1,75 ± 0,5	0,74
30–60 лет (n = 17) / 30–60 years	1,5 ± 0,7	
61–75 лет (n = 21) / 61–75 years	1,74 ± 0,6	
Старше 75 лет (n = 16) / Over 75 years	1,5 ± 0,6	

(23 века), отрицательный — у 9 % (6 век). Полученные данные представлены на рисунке 1.

При изучении влияния возраста на результат ФЭ-теста пациенты были разделены на 4 группы. Согласно полученным данным возраст не влияет на результат ФЭ-теста (табл. 1).

Распределение результатов ФЭ-теста в пределах каждой подгруппы представлено на рисунке 2.

При оценке влияния функции мышцы, поднимающей верхнее веко, пациенты были разделены на 2 группы. Как видно из приведенной ниже таблицы,

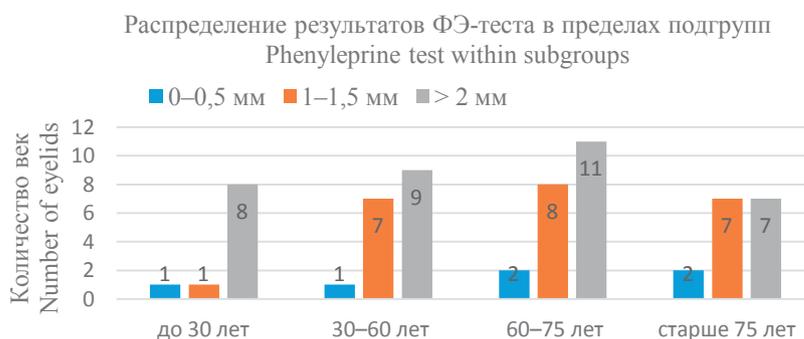


Рис. 2. Распределение результатов ФЭ-теста (мм) у пациентов разных возрастных групп

Fig. 2. Results of phenylephrine tests in patients of different age groups

Таблица 2. Результаты ФЭ-теста при различной функции мышцы, поднимающей верхнее веко**Table 2.** Phenylephrine tests with various levator muscle function

Распределение пациентов по функции мышцы, поднимающей верхнее веко / Distribution of patients by levator muscle function	Результат ФЭ-теста (мм) / Results of phenylephrine test (mm)	p достоверность / p reliability
Хорошая функция (n = 38) / Good function	1,94 ± 0,4	0,048
Средняя функция (n = 26) / Middle function	1,34 ± 0,6	

Таблица 3. Результаты ФЭ-теста (мм) при различных степенях блефароптоза**Table 3.** Phenylephrine tests at various degrees of blepharoptosis (mm)

Распределение пациентов по степени блефароптоза / Distribution of patients according to the degree of blepharoptosis	Результат ФЭ-теста (мм) / Results of phenylephrine test (mm)	p достоверность / p reliability
Слабой степени (n = 10) / Weak degree	1,5 ± 0,5	0,28
Умеренной степени (n = 22) / Moderate degree	1,86 ± 0,5	
Выраженной степени (n = 32) / Pronounced degree	1,48 ± 0,7	

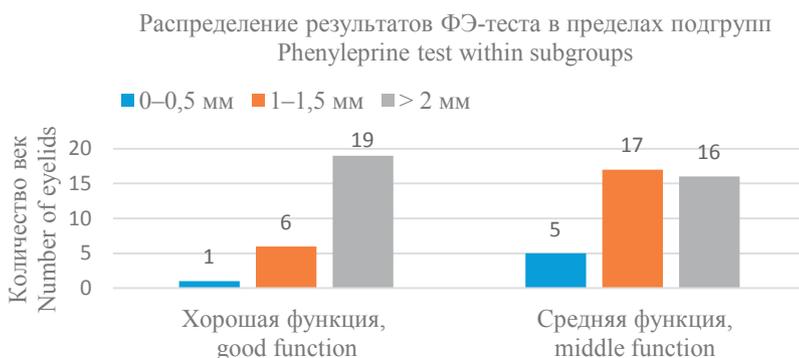
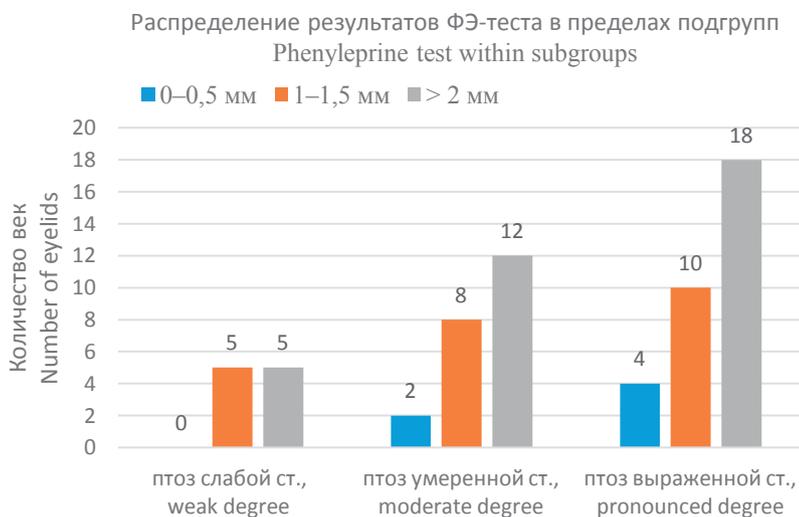
у пациентов со средней функцией мышцы, поднимающей верхнее веко, результаты ФЭ-теста были достоверно ниже (табл. 2).

Распределение результатов ФЭ-теста среди пациентов с разной функцией мышцы, поднимающей верхнее веко, в пределах подгрупп представлено на рисунке 3.

Обращает на себя внимание большая частота отрицательных и слабоположительных результатов ФЭ-теста у пациентов со средней функцией мышцы, поднимающей верхнее веко.

По степени птоза пациенты были разделены на 3 группы. Полученные данные указывают на отсутствие влияния степени птоза на результат ФЭ-теста (табл. 3).

Распределение результатов ФЭ-теста в пределах подгрупп с различной степенью блефароптоза представлено на рисунке 4.

**Рис. 3.** Распределение результатов ФЭ-теста при различной функции мышцы, поднимающей верхнее веко**Fig. 3.** Results of phenylephrine tests with various levator muscle function**Рис. 4.** Распределение результатов ФЭ-теста при различных степенях блефароптоза**Fig. 4.** Results of phenylephrine tests at various degrees of blepharoptosis

ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что одним из основных показаний к выполнению резекции ВТМ при блефароптозе является положительный ответ на ФЭ-тест, во время выполнения которого симпатически иннервируемая мышца Мюллера сокращается и приподнимает верхнее веко за счет воздействия фенилэфрина — агониста α -рецепторов [10]. Среди нашей группы пациентов (45 пациентов, 64 века) при условии исключения пациентов с плохой функцией мышцы, поднимающей верхнее веко, положительный ответ был отмечен только у 55 % пациентов. Таким образом, по имеющимся алгоритмам лишь в этой группе пациентов следует выполнять резекцию ВТМ. Тем не менее в литературе последних лет появляется все больше данных о положительном эффекте резекции

ВТМ при слабоположительных и отрицательных ответах на ФЭ-тест. Таким образом, целесообразным является оценка факторов, которые могут влиять на результат ФЭ-теста. В нашем исследовании было изучено влияние таких потенциальных факторов риска, как возраст пациентов, степень птоза и функция мышцы, поднимающей верхнее веко.

Согласно полученным данным, возраст пациентов не влияет на результат ФЭ-теста. Единственное, что обращает на себя внимание, — это снижение количества пациентов с положительным результатом ФЭ-теста в возрастной группе старше 75 лет, что может быть связано с морфологическими изменениями ВТМ (например, жировым перерождением), а также с нарушением прикрепления ВТМ к апоневрозу леватора верхнего века.

Важным фактором, который стоит учитывать при планировании резекции ВТМ, является функция мышцы, поднимающей верхнее веко. Среди других возможных эффектов резекции ВТМ одним из основных считают усиление связи апоневроза мышцы, поднимающей верхнее веко, с хрящом. Согласно полученным данным, ответ на ФЭ-тест у пациентов со средней функцией мышцы достоверно ниже по сравнению с пациентами с хорошей функцией мышцы, поднимающей верхнее веко ($p = 0,048$). Стоит отметить также увеличение частоты отрицательных и слабоположительных результатов ФЭ-теста у пациентов со средней функцией мышцы, поднимающей верхнее веко. Так, Georgescu и соавт. сообщили о 4 случаях птоза, сопровождавшегося плохой

функцией мышцы, поднимающей верхнее веко (4–8 мм), и хорошим ответом на ФЭ-тест. У этих пациентов удачно была выполнена резекция ВТМ (разница в MRD до и после операции в среднем составила 3,38 мм) [11].

Степень птоза также является немаловажным фактором при планировании резекции ВТМ ввиду того, что показанием к ее выполнению является блефароптоз слабой и средней степени. Полученные нами данные указывают на отсутствие влияния степени блефароптоза на результат ФЭ-теста. При птозе различной степени не отмечалось превалирования того или иного ответа на ФЭ-тест. G.L. Lee и соавт. при изучении влияния степени птоза и функции мышцы, поднимающей верхнее веко, на результат ФЭ-теста, не отметили достоверных различий в ответе на тест [12].

Таким образом, ФЭ-тест не отражает истинное состояние мышцы Мюллера, однако ответ на ФЭ-тест остается важным критерием отбора пациентов при планировании резекции ВТМ. Согласно нашим данным, на результат ФЭ-теста влияет функция мышцы, поднимающей верхнее веко, но не влияет возраст пациента и степень птоза. Не вызывает сомнения тот факт, что остается необходимость поиска более объективных факторов, влияющих на результат ФЭ-теста и определяющих возможность выполнения резекции ВТМ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Потемкин В.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, написание текста;
Гольцман Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка, подготовка иллюстраций, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Putterman A.M., Urist M.J. Muller muscle-conjunctiva resection. Technique for treatment of blepharoptosis. *Arch Ophthalmol.* 1975;93:619–623.
- Fasanella R.M., Servat J. Levator resection for minimal ptosis: another simplified operation. *Arch Ophthalmol.* 1961;65:493–496.
- Perry J.D., Kadakia A., Foster J.A. A new algorithm for ptosis repair using conjunctival Mullerectomy with or without tarsectomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2002;18:426–429.
- Putterman A.M., Urist M.J. Müller's muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Ophthalmic Surg.* 1978;9:27–32.
- Putterman A.M. Müller's muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1985;13(2):179–183.
- Guyuron B., Davies B. Experience with the modified Putterman procedure. *Plast Reconstr Surg.* 1988;82:775–780.
- Glatt H.J., Fett D.R., Putterman A.M. Comparison of 2.5% and 10% phenylephrine in the elevation of upper eyelids with ptosis. *Ophthalmic Surg.* 1990;21:173–176.
- Fraunfeldsder F.T., Scafidi A. Possible adverse effects from topical ocular 10% phenylephrine. *Am J Ophthalmol.* 1978;85:447–453.
- Putterman A.M., Fett D.R. Müller's muscle in the treatment of upper eyelid ptosis: a ten-year study. *Ophthalmic Surg.* 1986;17:354–360.
- Putterman A.M., Urist M.J. Müller's muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Ophthalmic Surg.* 1978;9:27–32.
- Georgescu D., Epstein G., Fountain T., Migliori M., Mannor G., Weinberg D. Müller muscle conjunctival resection for blepharoptosis in patients with poor to fair levator function. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009;40:597–599.
- Grace Lee N., Lin L.W., Mehta S., Freitag S.K. Response to phenylephrine testing in upper eyelids with ptosis. *Digit J Ophthalmol.* 2015;21(3):1–12. DOI: 10.5693/djo.01.2015.05.001

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Потемкин Виталий Витальевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 16, Санкт-Петербург, 197089, Российская Федерация Учебный пер., 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация

СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Гольцман Елена Владимировна

врач-офтальмолог

Учебный пер., 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

City Ophthalmologic Center of City hospital No. 2

Potyomkin Vitaly V.

PhD, Assistant Professor, ophthalmologist

Lev Tolstoy str., 6–8, bldg. 16, Saint-Petersburg, 197089, Russian Federation

Uchebnyi lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation

City Ophthalmologic Center of City hospital No 2

Goltsman Elena V.

ophthalmologist

Uchebnyi lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation

Особенности нарушения световой чувствительности сетчатки у больных с хронической ишемией головного мозга в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии на фоне применения нейропептида

М.А. Фролов¹А.М. Гасанханова²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Миклухо-Маклая, 10, Москва, 117198, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения г. Москвы
ул. Казакова, 17а, Москва, 105064, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):784–788

Цель: изучить степень нарушения световой чувствительности сетчатки у больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), а также выявить динамику этих нарушений на фоне применения нейропептида в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). **Пациенты и методы.** Сравнительный анализ состояния зрительных функций был проведен у 70 человек (140 глаз). Пациенты были разделены на две группы, каждая группа разделена на 2 подгруппы. Для исследования световой чувствительности сетчатки использовали автоматический компьютерный периметр Humphrey Field Analyzer HFA II — I Series (модель 610, ZEISS, Germany). **Результаты.** По данным количественной оценки дефектов полей зрения у пациентов с ХИГМ со 2-й и 3-й стадией ДЭП до лечения получено преимущественное снижение световой чувствительности сетчатки в темпоральных половинах. При сравнении данных компьютерной периметрии (КП) у больных ХИГМ со 2-й и 3-й стадией ДЭП контрольной группы достоверных различий до и после лечения выявлено не было. Спустя 6 мес. после лечения в той же группе отмечалось незначительное увеличение числа абсолютных скотом. В группе сравнения с применением препарата кортексин наблюдалось уменьшение количества абсолютных скотом. **Заключение.** Световая чувствительность сетчатки у больных с ХИГМ снижается по мере прогрессирования заболевания с преимущественным поражением височных половин полей зрения. Улучшение показателей КП в ходе проводимого лечения, особенно в комплексе с кортексином, можно объяснить нормализацией клеточных структур сетчатки, улучшением передачи информации и частичным восстановлением нарушенных функций, что свидетельствует об относительной обратимости процессов ишемизации у больных 2-й и 3-й стадией ДЭП.

Ключевые слова: поле зрения, хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, компьютерная периметрия, кортексин

Для цитирования: Фролов М.А., Гасанханова А.М. Особенности нарушения световой чувствительности сетчатки у больных с хронической ишемией головного мозга в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии на фоне применения нейропептида. *Офтальмология*. 2020;17(4):784–788. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-784-788>

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

Конфликт интересов отсутствует



Features of the Retina Light Sensitivity in Patients with Chronic Cerebral Ischemia, Depending on the Stage of Discirculatory Encephalopathy with the Use of a Neuropeptide

M.A. Frolov¹, A.M. Gasankhanova²

¹ Peoples Friendship University
Miklukho-Maklaya str., 10, Moscow, 117198, Russian Federation

² Municipal polyclinic № 46
Hazakova str., 17A, Moscow, 105064, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):784–788

Objective. Our study was to examine the degree of the light sensitivity impairment of the retina in patients with chronic cerebral ischemia, as well as to reveal the dynamics of these disorders on the background of the neuropeptide, depending on the stage of vascular encephalopathy. **Patients and methods.** Comparative analysis of visual function was conducted in 70 persons (140 eyes). Patients were divided into 2 groups, each group is divided into two subgroups. To study the light sensitivity of the retina used automatic computer perimeter Humphrey Field Analyzer HFA II — I Series (model 610, ZEISS, Germany). **Results.** As a result of quantifying visual field defects in patients with chronic cerebral ischemia at 2 and 3 stages vascular encephalopathy before treatment received preferential reduction of the light sensitivity of the retina in the temporal halves. When comparing manual data with chronic cerebral ischemia patients 2 and 3 stages vascular encephalopathy control group no significant differences before and after treatment have been identified. However, it is important to note that after 6 months treatment in the same group showed a slight increase in absolute numbers of scotomata. In the control group using Cortexin observed reduction in the amount of absolute scotomata. **Conclusions.** The light sensitivity of the retina in patients with chronic cerebral ischemia decreases as the disease progresses, with a primary lesion of the temporal halves of the visual fields. The improvement in the computer perimetry during the treatment, especially in combination with cortexin can be attributed to the normalization of the retina cellular structures, improving the transfer of information and the partial restoration of the disturbed functions, which indicates the relative ischemia is reversible processes, which is effective in patients with stage 2 or 3 vascular encephalopathy.

Keywords: field of view, chronic cerebral ischemia, encephalopathy, computer perimetry, cortexin

For citation: Frolov M.A., Gasankhanova A.M. Features of the Retina Light Sensitivity in Patients with Chronic Cerebral Ischemia, Depending on the Stage of Discirculatory Encephalopathy with the Use of a Neuropeptide. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):784–788. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-784-788>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Под хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) понимается диффузное мультифокальное ишемическое поражение мозга, сопровождающееся объективными признаками нарастающей многоочаговой или диффузной органической патологии, выявляемой при неврологическом и/или нейропсихологическом обследовании [1, 2]. Известно, что в последние годы структура сосудистых болезней мозга меняется за счет нарастания ишемических форм. Ишемия мозга является следствием выраженного снижения мозгового кровотока, окклюзии церебральных и экстракраниальных сосудов, питающих нервные ткани, или периодов длительной системной гипертензии [3–6].

Поражение органа зрения нередко встречается при ХИГМ и имеет важное значение как при топической диагностике сосудистых заболеваний головного мозга, так и при оценке прогноза заболевания, поскольку зрительный анализатор на большом своем протяжении располагается в полости черепа и проходит путь от границы передней и средней черепной ямки до коры больших полушарий затылочной доли мозга. Поражение зрительных волокон сопровождается их атрофией, что приводит

к снижению зрения, угнетению световой чувствительности, это проявляется дефектами поля зрения.

Еще в 1875 г. W. Gowers впервые обнаружил связь между правосторонней гемиплегией и слепотой левого глаза (оптикопирамидный синдром) с односторонней окклюзией в ВСА, положив начало изучению проблемы сосудистого поражения головного мозга.

При сосудистых заболеваниях головного мозга происходит поражение центрального нейрона зрительного пути и коры затылочной доли, что приводит в конечном счете к атрофии. Доказано, что атрофия не переходит на периферический нейрон зрительного пути и может распространяться только в пределах центрального нейрона. Этим объясняется отсутствие грубых изменений глазного дна и относительно высокая острота зрения. Такие клинические проявления, как наличие застойных дисков, вторичная атрофия ДЗН, связаны с общесоматической патологией (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз и др.), процессами, вызывающими резкое и длительное повышение внутричерепного давления. Эти проявления являются неспецифическими и необязательными для поражения зрительного пути в пределах центрального нейрона.

M.A. Frolov, A.M. Gasankhanova

Contact information: Gasankhanova Alpiyat M. alpiyat84@mail.ru

785

Features of the Retina Light Sensitivity in Patients with Chronic Cerebral Ischemia, Depending on the Stage...

Для топической диагностики у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга применяют исследование полей зрения. Оценка динамики состояния поля зрения при инсульте имеет прогностическое значение и может служить критерием эффективности проводимой терапии. Дефекты поля зрения включают гомонимные гемианопсии с сохранением проекции области желтого пятна. Это связано с тем, что полюс затылочной доли головного мозга получает кровоснабжение как из каротидного, так и из вертебробазилярного бассейна, т.е. из конечных ветвей средней и задней мозговой артерии. При эмболии, тромбозе, спазме одной из этих артерий кровоснабжение полюса затылочной доли обеспечивается другой артерией, что приводит к сохранению проекции области желтого пятна при развивающейся гемианопсии. Выявление двусторонней гемианопсии, как правило, связано с поражением сосудов обеих гемисфер. Характер нарушений полей зрения сосудистого генеза со временем может изменяться; степень восстановления световой чувствительности сетчатки зависит от своевременно начатой качественной терапии. Согласно F.J. Rowe и соавт. скрининг состояния зрительного анализатора у пациентов с нарушением мозгового кровообращения дает возможность отслеживать качество проводимого лечения. Авторы считают целесообразным проводить анализ полей зрения клиницистами, занимающимися лечением нарушений мозгового кровообращения (НМК), а не офтальмологами [7–18].

A.R. Young и соавт. подчеркивают необходимость защиты условной нейроваскулярной единицы как структурно-функционального элемента ткани головного мозга [19]. Большинство препаратов способствует уменьшению вазоспазма, снижению инфлюкса кальция в нейронах, сокращению образования свободных радикалов, угнетению апоптоза, а также оказывает нейромодулирующее, нейротрофическое, антиоксидантное, противовоспалительное действие [20–27]. Кортиксин также адекватно воздействует на волокна зрительного нерва и запускает механизмы саморегуляции в нейронах сетчатки, что послужило основанием для применения этого препарата в комплексной терапии при лечении больных с хориоретинальной дистрофией и атрофией зрительного нерва. При этом при введении кортексина расширялись границы поля зрения, исчезали или уменьшались в размерах скотомы, наблюдалось повышение линейной скорости кровотока в а. *ophthalmica* и в средних мозговых артериях, расширение ретинальных сосудов¹. Учитывая изложенные выше свойства кортексина, использование его может быть эффективно в лечении хронической ишемии головного мозга. Однако, несмотря на очевидную перспективность, применение данного препарата для улучшения функционального состояния зрительного анализатора при хронической ишемии го-

ловного мозга недостаточно изучено, что делает данную проблему актуальной.

Цель исследования: изучить степень нарушения световой чувствительности сетчатки у больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), а также выявить динамику этих нарушений на фоне применения нейропептида кортексина в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов проводили в отделении неврологии ГКБ № 12 им. Буянова. Сравнительный анализ состояния зрительных функций был проведен у 70 человек (140 глаз) в возрасте $56,3 \pm 8,6$ года с диагнозом ДЭП. Среди всех пациентов женщины составляли 48,3 %, мужчины — 51,7 %.

Пациенты были разделены на две группы, каждая группа разделена на 2 подгруппы: контрольную, получающую стандартную терапию, и группу сравнения с включением в лечение препарата кортексин. Критериями исключения явились ВМД, зрелая катаракта, глаукома и диабетическая ретинопатия.

Для исследования световой чувствительности сетчатки использовали автоматический компьютерный периметр *Humphrey Field Analyzer HFA II — I Series* (модель 610, ZEISS, Germany) по программе *Full Field 120 Point Screening Test*, от 0 до 60 градусов. Изменения полей зрения оценивали по количеству абсолютных скотом. Нормативными показателями считали отсутствие скотом и количество абсолютных скотом от 0 до 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам количественной оценки дефектов полей зрения у пациентов с ХИГМ со 2-й и 3-й стадией ДЭП до лечения получено преимущественное снижение световой чувствительности сетчатки в темпоральных половинах, что свидетельствует о большей уязвимости этой зоны и может быть связано с особенностями нейроанатомического строения сетчатки и ее кровоснабжения. Различия между группами ДЭП 2-й и 3-й стадии до лечения были достоверными ($p < 0,05$). (табл. 1, 2). Количество абсолютных скотом в контрольной группе со 2-й и 3-й стадией ДЭП до лечения составляло 9–16 и 11,5–25,5 соответственно, а после лечения — 8–21 и 13,1–28,3 соответственно. В группе сравнения количество абсолютных скотом у больных с ДЭП 2-й и 3-й стадии до лечения составило 7–25 и 12,5–28,5, а после лечения — 3–16 и 8,0–21,5 соответственно (табл. 2). Таким образом, при сравнении данных КП у больных ХИГМ со 2-й и 3-й стадией ДЭП в контрольной группе без применения кортексина достоверных различий до и после лечения выявлено не было. Однако важно отметить, что через 6 мес. после лечения в той же группе отмечалось незначительное увеличение числа абсолютных скотом до 21 и 28,3 соответственно.

В основе этих изменений, вероятно, лежат гипоксия и ишемия головного мозга, что приводит к гибели клеток

¹ Анисимова Г.В. Применение пептидных биорегуляторов (ретиналамина, кортексина) в комплексном лечении хориоретинальных дистрофий: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.

Таблица 1. Световая чувствительность сетчатки при ДЭП 2-й стадии**Table 1.** The light sensitivity of the retina at step vascular encephalopathy 2 stage

	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment	
	контрольная группа / control group	группа сравнения / comparison group	контрольная группа / control group	группа сравнения / comparison/ group
М (медиана)	14,0	18,9	15,9	12,4
25-я перцентиль	9	7	8,0	3,0
75-я перцентиль	16,0	25,0	21,0	16,0

Таблица 2. Световая чувствительность сетчатки при ДЭП 3-й стадии**Table 2.** The light sensitivity of the retina at step vascular encephalopathy 3 stage

	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment	
	контрольная группа / control group	группа сравнения / comparison group	контрольная группа / control group	группа сравнения / comparison group
М (медиана)	17,9	21,7	22,4	15,3
25-я перцентиль	11,5	12,5	13,1	8,0
75-я перцентиль	25,5	28,5	28,3	21,6

вследствие накопления глутаминовой и аспарагиновой аминокислоты через активацию NMDA-рецепторов и увеличения внутриклеточной концентрации кальция. В группе сравнения после лечения с применением кортексина наблюдалось уменьшение количества абсолютных скотом до 16 и 21,6 соответственно.

Нельзя исключить, что при влиянии на триггерный механизм кортексин останавливает каскад дезинтеграционных событий, сохраняя нейрональную популяцию с восстановлением трофического гомеостаза, что проявляется улучшением световой чувствительности сетчатки.

Положительная динамика показателей поля зрения у пациентов с ХИГМ на фоне лечения с применением кортексина может свидетельствовать об относительном восстановлении световой чувствительности сетчатки за счет запуска механизмов саморегуляции в нейронах сетчатки и компенсации ретинальной микроциркуляции [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Световая чувствительность сетчатки отличается большей вариабельностью у больных ХИГМ, количество

абсолютных скотом значительно выше у пациентов с ДЭП 3 ст., что свидетельствует об эволюции заболевания. Наибольшие изменения характерны для темпоральной половины поля зрения, что, возможно, связано с особенностями кровоснабжения сетчатки. Известно, что кровоток в темпоральной зоне сетчатки является более активным, чем в назальной, так как височная половина больше носовой почти в 2 раза и включает в себя метаболически активную макулу.

Улучшение показателей КП в ходе проводимого лечения, особенно в комплексе с кортексином, можно объяснить нормализацией клеточных структур сетчатки, улучшением передачи информации и частичным восстановлением нарушенных функций.

Однако нельзя утверждать, что полученный положительный эффект стабилен, так как известно, что дегенерация нейронов при хронических заболеваниях нервной системы вызывает процесс их гибели, который, как правило, растянут во времени.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Фролов М.А. — научное редактирование;
Гасанханова А.М. — написание текста, набор материала, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Максудов Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. В кн.: *Сосудистые заболевания нервной системы*. Под ред. Е.В. Шмидта. М.: Медицина; 1975:501–512. [Maksudov G. A. Dyscirculatory encephalopathy. In the book: *Vascular diseases of the nervous system*. Moscow: Medicine; 1975:501–512 (In Russ.)].
2. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии* им. С.С. Корсакова. 1985;85(9):192–203. [Schmidt E.V. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Journal of Neurology and Psychiatry*. C.C. Korsakov = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1985;85(9):192–203 (In Russ.)].
3. Bergsneider M., Hovda D.A., Shalmon E., Kelly D.F., Vespa P.M., Martin N.A., Phelps M.E., Caron M.J., Kraus J.F., Besker D.P. Cerebral hyperglycolysis following severe human traumatic brain injury: a position emission tomography study. *J Neurosurg*. 1997;86:247–251. DOI: 10.3171/jns.1997.86.2.0241
4. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: Similarities and differences. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2004;24:133–150. DOI: 10.1097/01.WCB.0000111614.19196.04
5. Dalkara T., Moskowitz M.A. The complex role of nitric oxide in the pathophysiology of focal cerebral ischemia. *Brain-Pathol*. 1994;4:49–57. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1994.tb00810.x
6. Zoppo G.J., Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:879–894. DOI: 10.1097/01.WCB.0000078322.96027.78
7. Cassidy T.P., Bruce D.W., Gray C.S. Visual field loss after stroke: confrontation and perimetry in the assessment of recovery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10:113–117. DOI: 10.1053/jscd.2001.25457
8. Hanna K.L., Hepworth L.R., Rowe F.J. The treatment methods for post-stroke visual impairment: a systematic review. *Brain Behav*. 2017;7(5):e00682. DOI: 10.1002/brb3.682
9. Hanna K.L., Hepworth L.R., Rowe F.J. Screening methods for post-stroke visual impairment: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2017;39:2531–2543. DOI: 10.1080/09638288.2016.1231846
10. Hepworth L., Rowe F., Walker M. Post-stroke visual impairment: a systematic literature review of types and recovery of visual conditions. *Ophthalmology Research: An International Journal*. 2016;5:1–43. DOI: 10.9734/OR/2016/21767
11. Jones S.A., Shinton R.A. Improving outcome in stroke patients with visual problems. *Age Ageing*. 2006;35:560–565. DOI: 10.1093/ageing/af1074
12. Johansen A., White S., Waraisch P. Screening for visual impairment in older people: validation of Cardiff Acuity Test. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;36:289–293. DOI: 10.1016/s0167-4943(02)00175-9

13. Macintosh C. Stroke re-visited: visual problems following stroke and their effect on rehabilitation. *British Orthoptic Journal*. 2003;60:10–14.
14. Rowe F.J. VIS writing Group. Vision In Stroke cohort: Profile overview of visual impairment *Brain Behav*. 2017;7:00771 DOI: 10.1002/brb3.771
15. Rowe F., Wright D., Brand D. Reading difficulty after stroke: ocular and non ocular causes. *Int J Stroke*. 2011;6:404–411. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00583.x
16. Rowe F., Brand D., Jackson C. Visual impairment following stroke: do stroke patients require vision assessment. *Age Ageing*. 2009;38:188–193. DOI: 10.1093/ageing/afn230
17. Rowe F.J. Who sees visual impairment following stroke? *Strabismus*. 2010;18:37–40. DOI: 10.3109/09273971003758396
18. Tsai S.Y., Cheng C.Y., Hsu W.M. Association between visual impairment and depression in the elderly. *J Formos Med Assoc*. 2003;102:86–90.
19. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002;288:67–74. DOI: 10.1001/jama.288.1.67
20. Young A.R., Ali C., Duretete A., Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise. *J Neurochem*. 2007;103:1302–1309. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04866.x
21. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke*. 2007;38:1655–1711. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486
22. Donnan G.A. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture. *Stroke*. 2008;39:242. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.493296
23. Chacon M.R., Jensen M.B., Sattin J.A., Zivin J.A. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10(1):37–42. DOI: 10.1007/s11886-008-0008-2
24. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 04 Mar 2008, 55(3):363–389 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007
25. Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3(1):9–20. DOI: 10.1007/s11910-003-0031-z
26. Steiger H.J., Hanggi D. Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(1):1–10. DOI: 10.1007/s00701-006-1057-1
27. Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzo M. Metabolic Downregulation. A Key to Successful Neuroprotection? *Stroke*. 2008;39(10):2910–2917. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.514471
28. Maurice E. Langham. Ischemia and loss of autoregulation in ocular and cerebral diseases. Springer; 2009:121–125.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Фролов Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней ул. Миклухо-Маклая, 10, Москва, 117198, Российская Федерация

ГБУЗ «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения г. Москвы Гасанханова Алпият Магомедовна

врач-офтальмолог

ул. Казакова, 17а, Москва, 105064, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Peoples Friendship University

Frolov Mikhail A.

MD, Professor, head of the eye diseases department

Miklukho-Maklaya str., 10, Moscow, 117198, Russian Federation

Municipal polyclinic № 46

Gasankhanova Alpiyat M.

ophthalmologist

Kazakova str., 17A, Moscow, 105064, Russian Federation

Диагностика и лечение хронических инфекционных процессов в офтальмологии: реальная клиническая практика



М.А. Ковалевская



О.В. Донкарева



О.А. Перерва

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):789–795

Лечение инфекционных процессов длительного течения в конъюнктиве представляет сложную задачу для поликлинического врача-офтальмолога. Это связано со значительным изменением микрофлоры в сторону устойчивых грамотрицательных бактерий. Данные исследований говорят о том, что микробные сообщества являются причиной воспалительных процессов конъюнктивы и роговицы. **Цель:** повышение эффективности диагностики и лечения хронических специфических воспалительных заболеваний органа зрения. **Пациенты и методы.** Исследование проведено у пациентов с хламидийной инфекцией ($n = 589$) продолжительностью более 4 недель и включало наблюдение за партнерами пациентов, членами семей в течение 3 и более лет. За этот срок мы выполнили у каждого пациента более 3 осмотров с забором материала — для диагностического лабораторного исследования и 2 последовательных контрольных исследования через 1 и 2 месяца после лечения. Смешанная инфекция была выявлена у 256 человек (10%), доля женщин 20–30 лет составила 67%, мужчин — 51%. В 27% случаев определялись сообщества *Ch. trachomatis* и *Ureaplasma parvum* как ведущие причинные агенты глазных инфекций. **Заключение.** Хламидиоз чаще всего встречается в сообществе с *Ureaplasma parvum* (27% случаев микст-инфекций). Лечение различных форм хламидийной инфекции осуществлялось с помощью препарата Floxal (0,3% офлоксацин — капли и мазь).

Ключевые слова: хламидийная инфекция, микст-инфекция, хроническое воспаление, фторхинолоны, офлоксацин

Для цитирования: Ковалевская М.А., Донкарева О.В., Перерва О.А. Диагностика и лечение хронических инфекционных процессов в офтальмологии: реальная клиническая практика. *Офтальмология*. 2020;17(4):789–795. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-789-795>

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

Конфликт интересов отсутствует

Diagnosis and Treatment of Chronic Infectious Processes in Ophthalmology: Real Clinical Practice

M.A. Kovalevskaya, O.V. Donkareva, O.A. Pererva

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):789–795

Long-term conjunctival infections are challenging for the outpatient ophthalmologist. This is due to significant changes in microflora towards resistant gram-negative bacteria. Long-term conjunctival infections are challenging for the outpatient ophthalmologist. This is due to a significant change in microflora towards resistant gram-negative bacteria. The above studies are based on microbial associations, which are the causes of inflammatory processes, conjunctiva and cornea. **Purpose:** to increase the effectiveness of the diagnosis and treatment of chronic specific inflammatory diseases of the organs of vision. **Patients and methods.** The study was conducted in patients with chlamydial infection ($n = 589$) and included chronic conjunctival infections lasting more than 4 weeks,



M.A. Kovalevskaya, O.V. Donkareva, O.A. Pererva

Contact information: Kovalevskaya Maria A. ipkovalevskaya@gmail.com

Diagnosis and Treatment of Chronic Infectious Processes in Ophthalmology: Real Clinical Practice

follow-up of patients with partners, family members for 3 or more years. **Results.** The study was carried out in patients with chlamydial infection ($n = 589$) and with chronic infectious diseases that lasted more than 4 weeks, following patients and family members for 3 or more years. During this period, we performed more than 3 studies for each patient — for diagnostic laboratory studies and 2 consecutive controls 1 and 2 months after treatment, mixed infection was detected in 256 people (10 %), the proportion of women was 20–30 years is 67 %, men — 51 %. In 27 % of cases, communities of *Ch. trachomatis* and *Ureaplasma parvum* as leading causative agents of the eye infections. **Conclusions.** Chlamydia is most often found together with *Ureaplasma parvum* (27 % of cases among mixed infections). Treatment of various forms of chlamydia infection is carried out with the help of "FloXal" (0.3 % ofloxacin — drops and ointment).

Keywords: chlamydial infection, mixed infection, chronic inflammation, fluoroquinolones, ofloxacin

For citation: Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., Pererva O.A. Diagnosis and Treatment of Chronic Infectious Processes in Ophthalmology: Real Clinical Practice. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):789–795. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-789-795>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные процессы длительного течения, протекающие в конъюнктиве, представляют сложную задачу для поликлинического врача-офтальмолога. Это связано со значительным изменением микрофлоры в сторону устойчивых грамотрицательных бактерий. Влияние на течение воспалительного процесса оказывают не только сдвиги в этиологических факторах, но и изменения самих возбудителей. Увеличивается частота встречаемости хронических форм заболеваний, которые почти всегда вызваны микст-инфекцией. Добиться наиболее эффективных результатов лечения позволяет правильно проведенная диагностика данных заболеваний с выявлением всех участников микробных сообществ.

Большинство современных способов диагностики специфических воспалительных заболеваний органа зрения заключается в определении преимущественно одного возбудителя. Однако хронические специфические воспалительные процессы органа зрения протекают в большинстве случаев с участием двух и более микроорганизмов. В качестве лидеров смешанных инфекций, определяющих основную клиническую картину, выступают внутриклеточные инфекционные агенты-вирусы и хламидии: вирусы (герпесвирусы, вирусы гриппа, аденовирусы), бактерии (*Ch. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, риккетсии), аденовирусы и сообщества *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* с *Herpes zoster*; сообщество протозойной инфекции с герпесвирусной; сообщества цитомегаловирусов со *Streptococcus haemolyticus* и со стафилококками [1–7]. Роль *Mycoplasma hominis* в офтальмологии остается малоизученной. Впервые на достаточном клиническом материале описаны признаки поражения переднего отрезка глаза при обнаружении *Ureaplasma parvum* [8, 9]. Эта крупная бактерия способна фагоцитировать более мелкие хламидийные клетки, что ведет к антибиотикорезистентности. В нашем исследовании изучены клинические признаки и проявления следующих сочетаний при глазных инфекциях: *Trichomonas — Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas — Ureaplasma parvum*, *Trichomonas — Chlamydia trachomatis — Mycoplasma hominis* и *Trichomonas — Ureaplasma parvum — Candida*

albicans [10]. Э.В. Бойко и соавт. описали *U. parvum* у пациентов со вторичным синдромом сухого глаза.

Информация о роли микробных сообществ в развитии воспалительных процессов конъюнктивы и роговицы носит ознакомительный характер. Не описано конкретных изменений переднего отрезка глаза, связанных с существующими сообществами вирусов с внутриклеточными возбудителями (*Ch. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, риккетсиями). Смешанные инфекции на фоне многократных попыток неэффективного применения антибактериальных препаратов для общей и местной терапии сопровождаются присоединением *Trichomonas* к *Herpes simplex*, *Staphylococcus* и *Candida albicans* к *Ch. trachomatis*, у детей — *Moraxella catarrhalis* к *Herpes simplex*, *Streptococcus haemolyticus* к *Cytomegalovirus*, *Ch. trachomatis* к *Adenoviridae* или *Herpes simplex*. Сочетания протозойной инфекции с герпесвирусной связаны с образованием краевых язвенных инфильтратов роговицы.

Один из существующих способов диагностики микст-инфекции позволяет определять наличие аденовирусной инфекции в сочетании с вирусом герпеса и хламидиями. Однако это только один вид микробного сообщества, и, следовательно, дифференциальная диагностика этиологических факторов, приводящих к развитию специфических хронических воспалительных заболеваний конъюнктивы и роговицы, невозможна.

Влияние каждого возбудителя в микробном сообществе неравнозначно: существуют лидеры с преобладающими симптомами. Таким «ядром» микста могут быть вирусы или хламидии. Клиника смешанных инфекций разнообразна, а течение долгое и тяжелое [11, 12].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследование проведено у пациентов с хламидийной инфекцией ($n = 589$), в том числе и при микст-инфекции. Пациенты проходили диагностику и получали комплексное лечение в НИМЦ глазных болезней им. Гельмгольца, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая офтальмологическая больница» и БУЗ ВО «Областной центр специализированных видов помощи» (г. Воронеж).

Наше исследование включало изучение хронических инфекций конъюнктивы продолжительностью больше

4 недель, а наблюдение пациентов, их партнеров, членов семей осуществляли в течение 3 и более лет.

За этот срок мы выполнили у каждого пациента более 3 осмотров с забором материала — для диагностического лабораторного исследования и 2 последовательных контрольных исследования через 1 и 2 месяца после лечения. Диагностический блок включал подробный сбор жалоб и анамнеза заболевания, выявление контактных лиц и обследование половых партнеров, членов семьи, консультации смежных специалистов.

Обследование переднего отрезка включало осмотр при естественном освещении, биомикроскопию, использование витальных красителей для исключения вовлечения в процесс роговицы.

Был использован метод экспресс-диагностики глазных инфекций по оригинальной авторской методике (патент RU 2241993, 2004). Метод заключается в непрерывной электрохимической регистрации уровня pH (pH/mVметром HI 8314) с помощью стеклянного электрода HI 1083B (Hanna instruments, Швейцария). Спектр действия прибора 0,00–14,00 pH при точности $\pm 0,01$.

Всем пациентам проведено общее лечение с применением левофлоксацина в таблетках в течение 5 дней и местное — глазные капли Floxal 3 раза в день, а также мазь Floxal 1 раз в день на ночь. Так как продолжительность лечения хламидийной инфекции составляет 3–4 недели, в целях профилактики образования L-форм хламидий и достижения комплаенса рекомендовано использование как глазных капель с низкой концентрацией бензоалкония хлорида, так и глазной мази Floxal без консервантов. Для работающих пациентов схема лечения была следующей: глазные капли Floxal по 1 капле 4–6 раз в день, глазная мазь Floxal на ночь, для неработающих пациентов и в выходные дни — глазные капли Floxal по 1 капле 2–4 раза в день, глазная мазь Floxal 2 раза в день и на ночь. Данные схемы лечения позволяют избежать иммерсионного эффекта мази у работающего контингента, а также добиться высокой концентрации и глубокого всасывания офлоксацина в ночное время в связи с повышением местной температуры при закрытых веках. Лечение проводили в несколько этапов, комбинировали применение антибактериальных препаратов с офтальмофероном, после лечения пациентам назначали слезозаместители и репаранты.

Известно, что консерванты (бензоалкония хлорид) в концентрациях выше 0,005 % значительно снижают жизнеспособность клеток. Увеличенную межклеточную проницаемость и пониженную целостность мембран регистрировали с помощью обратной флуоресцентной микроскопии при применении норфлоксацина, цiproфлоксацина, гатифлоксацина и моксифлоксацина. Офлоксацин (глазная мазь Floxal 0,3 %) и левофлоксацин не содержали консервантов и проявили наименьшую цитотоксичность по отношению к эпителию роговицы [13]. Кроме того, при длительном применении офлоксацина риск побочных эффектов и грибковой

контаминации ниже по сравнению с препаратами тетрациклинового ряда [14, 15]. Исследование ARMOR включало изучение изолятов микроорганизмов в образцах отделяемого из конъюнктивальной полости на чувствительность к низким концентрациям (MIC) различных антибиотиков из десяти классов, в которые входили фторхинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин и бeсифлоксацин), макролид (азитромицин), аминогликозид (тобрамицин), линкозамид (клиндамицин), пенициллины (оксациллин, пенициллин), полипептид (полимиксин В), феникол (хлорамфеникол), гликопептид (ванкомицин), и тетрациклин (тетрациклин). Исследование показало, что офлоксацин имеет более высокую чувствительность и низкую резистентность к *H. Influenzae* и *S. Pneumoniae* (99,8, 0,2 и 99,5, 0,5 % соответственно), чем тобрамицин, азитромицин, хлорамфеникол, полимиксин В [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы результаты обследования 589 больных с инфекционными заболеваниями переднего отрезка глаза, вызванными *Chlamydia trachomatis*. Верификация возбудителей проходила с помощью прямой иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции, дополнительно были проведены посевы отделяемого на готовые питательные среды. Исследование выполнено у пациентов с хламидийной инфекцией продолжительностью больше 4 недель ($n = 589$). Наблюдение за пациентами, партнерами, членами семей осуществляли в течение 3 и более лет. За этот срок мы выполнили у каждого пациента более 3 осмотров с забором материала для диагностического лабораторного исследования и 2 последовательных контрольных исследования через 1 и 2 месяца после лечения. Смешанная инфекция была выявлена у 256 человек (10 %), доля женщин 20–30 лет составила 67 %, мужчин — 51 %. В 27 % случаев определялись сообщества *Ch. trachomatis* и *Ureaplasma parvum* как ведущие причинные агенты глазных инфекций. Выявлено сообщество *Mycoplasma hominis* с *Acanthamoeba* и с хламидиозом у 26 и 30 % соответственно. Клиническая картина воспалительного заболевания переднего отрезка глаза, возбудителями которого являлись *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas*, сопровождалась повышением уровня pH до 8, при этом сохранялась прозрачность роговицы.

Более выраженные клинические признаки паратрахома наблюдались при сочетании *Chlamydia trachomatis* с *Mycoplasma hominis*. У больных, использовавших уринотерапию, встречались сообщества с участием *Chlamydia trachomatis*, *U. parvum*, *Trichomonas* и *Acanthamoeba* (5 % больных) одновременно. Среди лабораторных признаков такой микст-инфекции был выделен высокий лейкоцитоз мазка — 30–40 на 100 клеток. У 2,5 % больных было обнаружено сообщество *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *U. parvum* с гипертрофией фолликулов,

изменением ресничного края, вторичной неоваскуляризацией краевой зоны роговицы. Также были обнаружены сообщества *Chlamydia trachomatis* с *N. gonorrhoeae*, бактерии рода *Staphylococcus* и *Candida albicans*. Гонорейно-хламидийная инфекция являлась причиной развития гнойной инфильтрации роговицы в 12 % случаев.

Признаками сочетания *Chlamydia trachomatis* со стафилококками были паратрахома, хроническая непроходимость слезных протоков. *Trichomonas* и *Acanthamoeba* сочетались с *Mycoplasma hominis* у 35 % пациентов. При этом отмечали небольшое количество серозного отделяемого, краевые инфильтраты в роговице, аллергическое поражение век и синдром сухого глаза. Протозойно-уреаплазменный микст обнаружили у 22 % больных с длительным течением процесса: развитием кератита и вторичного синдрома сухого глаза, совместно с хламидиозом часто диагностировали кандидоз. Смешанные инфекции конъюнктивы с участием *Trichomonas* и *Acanthamoeba* или *Mycoplasma hominis* и *U. parvum*, характеризовались усиленным токсическим действием: экзематизация век, дефекты конъюнктивы и роговицы. При наличии рецидивов на фоне длительного общего лечения у 19 % пациентов, при наличии *Trichomonas* и *Acanthamoeba*, найдены ассоциации с *Candida albicans* и *U. parvum*, при этом в клинической картине превалировали признаки кандидоза.

Возбудители могут образовывать сообщества, состоящие из двух микробных агентов (*Ch. trachomatis* в 84 % случаев, *M. hominis* — в 70 %, *U. parvum* — в 58 %, *Trichomonas* и *Acanthamoeba* — в 70 %, *N. gonorrhoeae* — в 87 %), другие — более многочисленные сообщества (гарднереллез — в 67 % случаев, кандидоз — в 63 %). Назначали комбинации общей антибиотикотерапии с рекомбинантным интерфероном, продленные интенсивные схемы местного лечения (рис.).

Офлоксацин имеет способность быстро всасываться и достигать максимальной концентрации в конъюнктиве через 2–5 минут, а в передней камере — через 15–20 минут после закапывания. Сочетание глазных капель и мази Floxal без консервантов позволило длительно использовать препарат в лечении больных хламидиозом, в том числе 6 раз в день при осложненном течении. В таблице представлены результаты исследования кислотно-щелочного баланса после лечения.

Значения pH отделяемого конъюнктивальной полости при остром конъюнктивите, вызванном *Ch. trachomatis*, после традиционного лечения ($7,45 \pm 0,03$) были достоверно ниже показателей во время традиционного лечения ($7,89 \pm 0,03$). В мазках с конъюнктивы, окрашенных по Граму, выявлялось прогрессирующее повышение количества нейтрофильных лейкоцитов с $6,24 \pm 1,02$ до $10,75 \pm 0,06$ после проводимой терапии фторхинолонами. Уже в первые сутки после отмены препаратов отмечались признаки ослабления цитотоксических эффектов (активный транспорт эозинофилов из сосудов слизистой) — снижение количества эозинофилов в отделяемом конъюнктивальной полости с $2,43 \pm 0,06$ до $1,56 \pm 0,02$.

Значения pH отделяемого конъюнктивальной полости при остром конъюнктивите, вызванном *Ch. trachomatis*, после традиционного лечения ($7,45 \pm 0,03$) были достоверно ниже показателей во время традиционного лечения ($7,89 \pm 0,03$). В мазках с конъюнктивы, окрашенных по Граму, выявлялось прогрессирующее повышение количества нейтрофильных лейкоцитов с $6,24 \pm 1,02$ до $10,75 \pm 0,06$ после проводимой терапии фторхинолонами. Уже в первые сутки после отмены препаратов отмечались признаки ослабления цитотоксических эффектов (активный транспорт эозинофилов из сосудов слизистой) — снижение количества эозинофилов в отделяемом конъюнктивальной полости с $2,43 \pm 0,06$ до $1,56 \pm 0,02$.

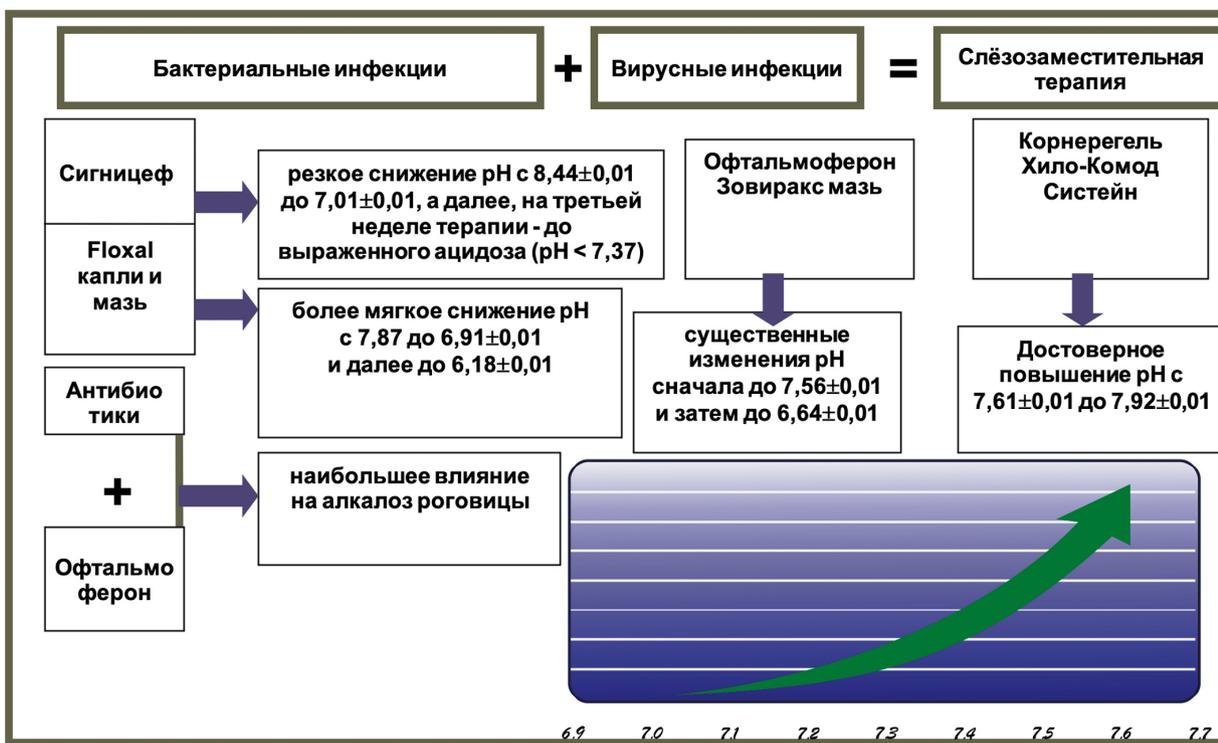


Рис. Характеристика групп и эффекты проводимой терапии

Fig. Characterization of groups and effects of therapy

Таблица. Показатели кислотно-щелочного состояния после лечения при различных клинических формах хламидиоза**Table.** Indicators of acid-base condition after treatment in various clinical forms of *Chlamydia trachomatis*

Клинические формы хламидиоза / Clinical forms of <i>Chlamydia</i>	Кол-во больных / Number of patients	Лейкоциты, на 100 клеток мазка / Leukocytes, per 100 smear cells		pH
		нейтрофилы / neutrophils	эозинофилы / eosinophils	
Острый конъюнктивит / Acute conjunctivitis	230	10,74 ± 0,06	1,56 ± 0,03**	7,45 ± 0,02**
Кератоконъюнктивит / Keratoconjunctivitis	251	12,97 ± 0,06**	0,53 ± 0,01**	7,38 ± 0,01**
Краевой язвенный кератит / Marginal ulcerative keratitis	49	9,0 ± 0,06*	3,65 ± 0,06**	6,44 ± 0,01**
Микст инфекция / Mixed infection	59	11,78 ± 0,07	1,56 ± 0,03**	7,52 ± 0,02**
Контрольная группа / Mixed infection	50	10,75 ± 0,06	0,0000	7,28 ± 0,02

Примечание: * — достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$); ** — достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Note: * — significantly lower than in the control group ($p < 0.05$); ** — significantly higher than in the control group ($p < 0.05$).

Значения кислотно-щелочного показателя отделяемого конъюнктивальной полости при кератоконъюнктивите, вызванном *Ch. trachomatis*, были достоверно ниже ($7,3 \pm 0,01$) по сравнению с показателями во время лечения ($7,6 \pm 0,02$). В мазках с конъюнктивы, окрашенных по Романовскому, выявлялось прогрессирующее увеличение количества эозинофильных лейкоцитов с $4,34 \pm 0,15$ до $0,53 \pm 0,01$ после отмены фторхинолонов. При этом уровень нейтрофильных лейкоцитов в мазках с конъюнктивальной полости более чем в 3 раза превышал количество нейтрофилов в мазках с конъюнктивы на фоне проводимой терапии ($12,98 \pm 0,06$), при этом он был существенно выше, чем до лечения. В исследуемой группе показатели pH были ниже, чем при острой форме инфекции органа зрения до и во время лечения.

Значения pH роговицы при краевом кератите хламидийной этиологии после лечения были достоверно ниже ($6,40 \pm 0,01$), чем на фоне проводимой терапии ($7,20 \pm 0,02$). При окраске мазков с конъюнктивы по Романовскому количество аллергических клеток выросло в 2 раза, что связано с самим возбудителем и реакциями на терапевтическое воздействие. При этом уровень нейтрофилов в мазках со слизистой конъюнктивальной полости достиг нормальных показателей ($9,07 \pm 0,06$).

При краевом кератите хламидийной этиологии уровень pH роговицы был ниже, чем при острой форме инфекции после традиционного местного лечения.

Пример 1. Сообщество *Ch. trachomatis* и *Ureaplasma parvum*.

Больная С., 33 года. Больна 6 месяцев. Жалобы на быструю утомляемость, зуд, отделяемое, покраснение обоих глаз. При осмотре отмечался отек и гиперемия век, слизисто-гнойное отделяемое. Биомикроскопия: гиперемия и отек слизистой нижнего века, беспорядочно расположенные фолликулы, местами в виде бус, нейтрофильные лейкоциты — до 12–14 в поле зрения. В соскобах определялось 30–40 лейкоцитов в поле зрения и в соскобах при ПИФ (ПЦР) — более 15 клеток *Ch. trachomatis* в 1 пробе, методом ПЦР — *Ch. trachomatis* и *U. parvum*. Лечение: глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз

в день на ночь. Биомикроскопия на фоне 4-х недель лечения: гиперемия и отек слизистой нижнего века, гипертрофия фолликулов уменьшились. Через 4 недели в соскобах методом ПИФ (ПЦР) *Ch. trachomatis* и *U. parvum* не определялись.

Пример 2. Сообщество *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas*.

Больной К., 25 лет. На фоне ношения мягких контактных линз отмечал жалобы на быструю утомляемость глаз, покраснение, зуд. Объективно: гиперемия нижней переходной складки века, слизисто-гнойное отделяемое в углах глаз, увеличение фолликулов. Бактериоскопия — высокий лейкоцитоз, до 70 в поле зрения. Анализ соскоба конъюнктивы — *Ch. trachomatis* «+». Лечение: глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз в день на ночь. На фоне 3-х недель лечения гиперемия нижней переходной складки века уменьшилась, отделяемого нет. В соскобе конъюнктивы методом ПИФ (ПЦР) через 1,5 месяца хламидии не определялись.

Пример 3. Сообщество *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis*.

Больная Ж., 21 год. Жалобы на зуд, отделяемое, воспаление обоих глаз в течение 5 месяцев. Объективно: резкий отек и гиперемия век, в углу глаза — умеренное количество гнойного отделяемого, в области верхнего и нижнего века отложение чешуек желтоватого цвета. Биомикроскопия: гиперемия и отек слизистой нижнего века. ПИФ (ПЦР) соскоба конъюнктивы *Ch. trachomatis* «+», *M. hominis* «+». Лечение: глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз в день на ночь, после лечения: гиперемия и отек слизистой нижнего века не отмечались. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) через 1 месяц *Ch. trachomatis* и *M. hominis* не выявлены.

Пример 4. Сообщество *Ch. trachomatis*, *Ureaplasma parvum* и *Trichomonas*.

Больная Л., 24 года. Анамнез: больна 3 месяца, полгода назад прошла курс уринотерапии. Жалуются на усталость глаз, зуд, покраснение, чувство «сухости» в глазу. При осмотре: признаки воспаления конъюнктивы век

и переходных складок, гнойное отделяемое в углах глаз, гипертрофированные рыхлые фолликулы нижней переходной складки. Нейтрофильные лейкоциты в мазке — 40 на 100 клеток. Проба Ширмера — выраженное снижение слезопродукции. Лечение: глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз в день на ночь, катионные антисептики. Биомикроскопия после 1,5 месяца лечения: отек и инфильтрация конъюнктивы век и переходных складок уменьшились, отделяемого нет. Методом PAS на фоне 1 недели лечения Floxal, 3 недель — катионными антисептиками *Trichomonas* не обнаружены. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) на фоне 1,5 месяца лечения *Ch. trachomatis* и *U. parvum* не определялись.

Пример 5. Сообщество *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma parvum*.

Больная Д., 27 лет. Жалобы на покраснение глаз, слезотечение, зуд и жжение под веками беспокоят 5 месяцев. Объективно: веки утолщены, по краям — обильное шелушение в виде чешуек, в углах глаз — зеленоватое отделяемое, конъюнктивна отечна, увеличение фолликулов переходной складки. Методом ПИФ (ПЦР) обнаружено: *Ch. trachomatis* «+», *M. hominis* «+», *U. parvum* «+». В мазке из урогенитального тракта выявлены *Ch. trachomatis*, *M. hominis* и *U. parvum*. глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз в день на ночь. Биомикроскопия на фоне 3-х недель лечения — гиперемия и отек слизистой нижнего века, фолликулы уменьшились, отделяемого нет. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) *Ch. trachomatis*, *U. parvum* и *Mycoplasma hominis* не определялись.

Пример 6. Сообщество *Chlamydia trachomatis* и *N. gonorrhoeae*.

Больной З., 21 год. 2 недели назад появились выделения из глаз и уретры. Жалуется на обильное отделяемое, покраснение глаз. Объективно: большое количество вязкого гнойного отделяемого в складках конъюнктивы, увеличение фолликулов, в центральной зоне роговицы — язвенный инфильтрат. Нейтрофильных лейкоцитов до 100 в поле зрения, обнаружены *N. gonorrhoeae*. Соскоб с роговицы для ПИФ (ПЦР) — обнаружены *Ch. trachomatis*. Бактериоскопия мазка из уретры — *N. gonorrhoeae*. Местно — глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз в день на ночь. Биомикроскопия на фоне 2-х недель лечения гиперемия и отек слизистой нижнего века, фолликулы, инфильтрат в центре роговицы эпителизировался, отделяемого нет. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) *Ch. trachomatis*, и мазках *N. gonorrhoeae* не определялись.

Пример 7. Сообщество *Chlamydia trachomatis* и *Staphylococcus aureus*.

Больной К., 26 лет. Жалобы на зуд, покраснение обоих глаз, отделяемое, слезотечение. При осмотре: отечность и гиперемия век, гнойное отделяемое из слезных точек, покраснение конъюнктивы, крупные

фолликулы, расположенные в виде валика. Глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз в день на ночь. Биомикроскопия на фоне 14 дней лечения — отечность, гиперемия век, гиперемия конъюнктивы и гипертрофия фолликул уменьшились, отделяемого нет. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) *Ch. trachomatis* не определяется, стафилококки в бактериальном посеве не определяются, культуральным методом не выявлены.

Пример 8. Сообщество *Chlamydia trachomatis* и *Candida albicans*

Больная Ф., 17 лет. Носит контактные линзы, не соблюдает правила ношения. Жалобы на покраснение глаз, зуд, жжение, вязкое содержимое конъюнктивальной полости. Объективно: творожистый налет на краях гиперемированных век, гнойное отделяемое из расширенных слезных точек, отек, расширение и увеличение сосочков. Анализ мазка выявил нити мицелия гриба. Бактериальный посев на кровяной агар и среду Сабуро подтвердил *C. albicans*. ПЦР (ПИФ) — «+» *Ch. trachomatis*. Лечение: глазные капли Floxal 3 раза в день и мазь Floxal 1 раз в день на ночь, катионные антисептики. Биомикроскопия на фоне 2-х месяцев лечения: творожистого налета и гнойного отделяемого нет, отек и инфильтрация конъюнктивы, гиперплазия сосочков конъюнктивы уменьшились. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) *Ch. trachomatis* не определялись.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На течение воспалительного процесса переднего сегмента глаза влияют не только сдвиги этиологических факторов, но и изменения самих возбудителей. Увеличивается заболеваемость хроническими формами, которые практически всегда представлены микстинфекцией. Достоверное выявление этиологии, то есть всех членов микробных сообществ этих заболеваний, позволяет выбрать адекватную терапию, обеспечивающую наилучшие результаты лечения. Возбудители способны к образованию сообществ, состоящих не только из двух микробных агентов (хламидиоз в 84 % случаев, *Mycoplasma hominis* в 70 %, *U. parvum* в 58 %, возбудители протозойной инфекции в 70 %, *N. gonorrhoeae* в 87 %), но и более многочисленные сообщества с возбудителями гарднереллеза — в 67 % случаев, кандидоза — в 63 %. Результаты исследования продемонстрировали возможность длительного местного применения офлоксацина 0,3 % в отличие от других антибактериальных препаратов. Мы рекомендуем интенсивное лечение длительностью более 3-х недель в зависимости от тяжести инфекции, в виде двух лекарственных форм — капель и мази. После завершения курса лечения происходит ослабление активности самого возбудителя и уменьшение токсических и аллергических реакций в конъюнктиве. Офлоксацин (глазная мазь Floxal 0,3 %) не содержит консервантов и показал наименьшую цитотоксичность по отношению к эпителию роговицы. [13]. Кроме того, при длительном применении офлоксацина

риск побочных эффектов и грибковой контаминации ниже по сравнению с препаратами тетрациклинового ряда [14, 15]. Floxal капли и мазь применяли длительно без побочных эффектов при хронических специфических воспалительных процессах в конъюнктивной полости, что привело к полной элиминации возбудителя. Длительность курсов лечения должна перекрывать жизненный цикл микробных клеток путем использования высокоэффективного антибактериального препарата с минимальным токсическим эффектом. Комбинирование глазных капель с низкой

концентрацией бензоалкония хлорида с глазной мазью Floxal без консервантов позволяет повысить комфорта за счет однократного применения мази на ночь и добиться увеличения комфорта путем исключения иммерсии в дневные часы, а также достичь высокой концентрации и полноценного всасывания офлоксацина в ночное время.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Ковалевская М.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор и анализ данных, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Донкарева О.В. — сбор данных, подготовка статьи; Перерва О.А. — подготовка статьи, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Watanabe Y, Uchio E, Itoh N, Usui N, Nakagawa H, Inoue K, Ohno S. Bacterial infection in the conjunctiva of patients with adenoviral conjunctivitis. *Japanese journal of ophthalmology*. 2001;45(1):115.
2. Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Pucilo K. Oculogenital Chlamydia trachomatis infections in adults. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2003;56(9-10):425-429.
3. Athanasiu P, Petrescu A, Predescu E, Pirvu C, Anghelescu S, Stoian M, Deltin L. Multiple viral and intracellular infections detected by immunofluorescence reaction in exfoliated cells from patients with eye or respiratory diseases. *Virology*. 1983;34(2):83.
4. Janssen K, Gerding H, Busse H. Recurrent canaliculitis and dacryocystitis as a sequela of persistent infection with Chlamydia trachomatis. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1993;90(1):17-20.
5. Das S, Constantinou M, Daniell M, Taylor H.R. Moraxella keratitis: predisposing factors and clinical review of 95 cases. *British journal of ophthalmology*. 2006;90(10):1236-1238. DOI: 10.1136/bjo.2006.095182
6. Wehrly S.R., Manning, F.J., Proia A.D., Burchette J. L., Foulks, G.N. Cytomegalovirus keratitis after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 1995;14(6):628-633.
7. Rumelt S, Cohen I, Rehany U. Spontaneous corneal graft ulcerative perforation due to mixed Acanthamoeba and herpes simplex keratitis: a clinicopathologic study. *Cornea*. 2000;19(2):240-242. DOI: 10.1097/00003226-200003000-00021
8. Ковалевская М.А., Туровец Е.К., Ныркова, Е.А. Выбор тактики лечения вирусных заболеваний органа зрения с учетом клинических проявлений и состояния интерферонового статуса. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2013;(51)188-196. [Kovalevskaya M.A., Turovets E.K., Nyrkova E.A. Choice of treatment treatment for viral diseases of the visual body, taking into account the clinical manifestations and status of the interferon status. *Scientific Medical Bulletin of the Central Black Earth Region = Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja*. 2013;(51)188-196 (In Russ.)].
9. Ковалевская, М. А., Туровец, Е. К., Ныркова, Е. А. Дифференциальный подход к диагностике терапии вирусных инфекций органа зрения. «Восток-Запад». Уфа, 2013, с. 311-313. [Kovalevskaya, M.A., Turovets, E.K., & Nyrkova, E.A. Differential approach to the diagnosis of therapy for of the organ of vision. «East-West». Ufa, 2013, p. 311-313 (In Russ.)]
10. Boiko E.V., Pozniak A.L., Maltsev D.S., Suetov A.A., Nuralova I.V. High frequency of latent conjunctival C. trachomatis, M. hominis, and U. urealyticum infections in young adults with dry eye disease. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014:154627. DOI: 10.1155/2014/154627
11. Майчук, Ю.Ф., Южаков А.М. Оптимизация антибактериальной терапии при глазных инфекциях. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2002;2(2):44-52. [Maychuk Yu.F., Yuzhakov A.M. Optimization of antibiotic therapy for eye infections. *Refractive Surgery and Ophthalmology = Refraktionnaya khirurgiya i oftalmologiya*. 2002;2(2):44-52 (In Russ.)].
12. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А., Слонимский Ю.Б., Семенова Т.Б. Микст-инфекции и воспалительная офтальмопатология: клинико-лабораторные наблюдения. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(4):74-82. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Kleshcheva E.A., Slonimsky Yu.B., Semenova T.B. Mixed infections and inflammatory ophthalmopathology: clinical and laboratory observations. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;133(4):74-82. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133474-82
13. Tsai T.H., Chen W.L., Hu F.R. Comparison of fluoroquinolones: cytotoxicity on human corneal epithelial cells. *Eye*. 2010;24(5)909-991. DOI: 10.1038/eye.2009.179
14. Sasaki E, Maesaki S, Miyazaki Y, Yanagihara K, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Synergistic effect of ofloxacin and fluconazole against azole-resistant Candida albicans. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2000;6(3)151-154. DOI: 10.1007/s101560070014
15. Ozdek S.C., Miller D., Flynn P.M., Flynn Jr H.W. In vitro antifungal activity of the fourth generation fluoroquinolones against Candida isolates from human ocular infections. *Ocular immunology and inflammation*. 2006;14(6)347-351. DOI: 10.1007/s10096-014-2296-3
16. Thomas R.K., Melton R., Asbell P.A. Antibiotic resistance among ocular pathogens: current trends from the ARMOR surveillance study (2009-2016). *Clinical Optometry*. 2019;11:15. DOI: 10.2147/OPTO.S189115

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Ковалевская Мария Александровна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8000-5757>

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Донкарева Ольга Валерьевна
кандидат медицинских наук, доцент
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7627-0013>

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Перерва Оксана Александровна
аспирант
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

ABOUT THE AUTHORS

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Kovalevskaya Maria A.
MD, Professor, head of ophthalmology department
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8000-5757>

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Donkareva Olga V.
PhD, Docent of ophthalmology department
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7627-0013>

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Pererva Oxana A.
postgraduate
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы



Е.В. Яни



В.А. Голикова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):796–803

Цель: оценить эффективность алгоритма лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести с использованием комбинации антибактериального и кортикостероидного препарата. **Пациенты и методы.** Обследовано и проведено лечение 63 пациентов с бактериальной язвой роговицы различной степени тяжести. В исследовании использовали количественную шкалу оценки степени тяжести язвы роговицы. 1-я группа — пациенты с язвой роговицы легкой степени (18); 2-я группа — пациенты с язвой роговицы средней степени (17); 3-я группа — язва роговицы с тяжелым течением (11); контрольная группа — пациенты с язвой роговицы легкой степени (17). Пациенты 1, 2 и 3-й групп получали дополнительно к общепринятому лечению в парабюльбарных инъекциях дексаметазон 0,1 % — 0,3 мл с первого дня терапии весь период лечения. Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием всем пациентам оценивали язвенный дефект с помощью ОКТ-ПОГ по диаметру язвы роговицы (d) и коэффициенту глубины (Hr). **Результаты.** Лечение пациентов 1-й группы при добавлении к алгоритму лечения язв роговицы легкой степени с основным антибактериальным лечением парабюльбарных инъекций кортикостероидного препарата (дексаметазон) позволило сократить сроки лечения и пребывания в стационаре, способствовало более быстрой эпителизации и сокращению глубины язвенного дефекта, менее грубому рубцеванию роговицы, что позволило повысить функциональные результаты лечения. Предложенный алгоритм лечения при язвах роговицы тяжелой степени в 55 % случаев дает возможность использовать только консервативное лечение и в 60 % получить помутнение средней степени с васкуляризацией, что способствует сохранению и/или повышению остроты зрения, несмотря на тяжесть воспалительного процесса без применения хирургического вмешательства. **Заключение.** Предложенный алгоритм лечения, предусматривающий применение кортикостероидного препарата дексаметазон 0,1 % в парабюльбарных инъекциях по 0,3 мл однократно ежедневно при бактериальной язве роговицы легкой степени тяжести, составил в среднем $15,0 \pm 1,4$ дня, бактериальной язвы роговицы средней степени тяжести — $18,0 \pm 1,3$ дня, бактериальной язвы роговицы тяжелой степени — $25,0 \pm 4,4$ дня. Алгоритм представляется эффективным при условии контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы.

Ключевые слова: язва роговицы, антибактериальная терапия, кортикостероидная терапия

Для цитирования: Яни Е.В., Голикова В.А. Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы. *Офтальмология.* 2020;17(4):796–803. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-796-803>

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

Конфликт интересов отсутствует



Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment

E.V. Yani, V.A. Golikova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):796–803

Purpose: Objective: to evaluate the effect of treatment of bacterial corneal ulcers of varying severity using a combination of antibacterial and corticosteroid drugs. **Material and methods.** 63 patients with bacterial corneal ulcers of varying severity were treated. The study used a quantitative scale to assess the severity of corneal ulcers. Group 1 — patients with mild corneal ulcers (18 patients); Group 2 — patients with moderate corneal ulcer (17 patients); group 3 — severe corneal ulcer (11 patients); control group — patients with mild corneal ulcer (17 patients). Patients of groups 1, 2 and 3, in addition to the conventional treatment, received Dexamethasone 0.1 % — 0.3 ml in parabolbar injections from the first day of treatment for the entire treatment period. Hr). In addition to the standard ophthalmological examination, all patients were assessed for the ulcer defect using measurements on OCT-POG accessing the parameters of the diameter of the corneal ulcer (d) and the depth coefficient (Hr). **Results.** The patients in the 1st group received antibacterial treatment and the addition of parabolbar injections of a corticosteroid drug (Dexamethasone). It allowed to decrease the treatment time and the period of hospitalization, promoted faster epithelialization and a reduction in the depth of the ulcer; less coarse scarring of the cornea, allowed to increase the functional results of treatment. The proposed treatment for severe corneal ulcers in 55 % of cases allows to use only conservative treatment. It is possible to obtain moderate opacity with vascularization in 60 % cases, which contributes to the preservation and/or improvement of visual acuity, despite the severity of the inflammatory process without the use of surgical intervention. **Conclusion.** The proposed treatment, involving the use of the corticosteroid drug Dexamethasone 0.1 % in parabolbar injections of 0.3 ml once daily for a bacterial corneal ulcer of mild severity for, average, 15.0 ± 1.4 days, a bacterial corneal ulcer of moderate severity — 18.0 ± 1.3 days, severe bacterial corneal ulcer — 25.0 ± 4.4 days, seems to be effective if the proposed parameters of the diameter and depth of the corneal ulcer are controlled.

Keywords: corneal ulcer, antibiotic therapy, corticosteroid therapy

For citation: Yani E.V., Golikova V.A. Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(4):796–803. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-796-803>

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

There is no conflict of interests

Язвенные поражения роговицы составляют от 47 до 70 % всех заболеваний роговицы. По данным литературы, язвы роговицы в 23–25 % случаев осложнены токсико-аллергическими реакциями, гипопионом, десцеметоцеле, угрозой перфорации роговицы, а в 17 % заканчиваются энуклеацией [1]. Проблема эффективного лечения бактериальных язв роговицы и регенерации роговичной ткани остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов, как в России, так и за рубежом [2]. Трудность лечения данного заболевания обусловлена многогранностью патогенеза язвенного процесса. Можно выделить следующие этапы развития патологического процесса:

- 1) нарушение целостности эпителия роговицы;
- 2) бактериальная адгезия, репликация и стромальная инвазия;
- 3) каскад воспалительных реакций, высвобождение медиаторов воспаления и инициация воспалительных клеток;
- 4) разрушение стромы, последующее рубцевание или перфорация.

В случае недостаточности защитно-восстановительной способности роговицы и адекватного лечения в оптимальные сроки возможно ее разрушение с последующей перфорацией роговицы.

Воспаление также может стать мощным триггером ангиогенеза при инфекционном кератите [3–6]. Привлеченные в очаг поражения лейкоциты

продуцируют проангиогенные цитокины, способствующие дальнейшему прорастанию сосудов и образованию более грубого васкуляризованного бельма, что снижает функциональный прогноз, касающийся зрительных функций. Таким образом, процессы, приводящие к рубцеванию и неоваскуляризации при бактериальных язвах роговицы, требуют активного регулирования с помощью консервативной терапии с самых ранних стадий заболевания. С учетом этиологии в консервативном лечении бактериальных язв роговицы основное место занимает антибактериальная терапия. Местные антибактериальные препараты являются препаратами первой линии терапии при лечении бактериальной язвы роговицы с учетом чувствительности инфекционного агента [7]. В настоящее время лидирующую позицию занимают фторхинолоны, аминогликозиды и цефалоспорины последнего поколения [8–11]. Высокая антибактериальная эффективность и проникающая способность современных фторхинолонов, обеспечивающие попадание их во влагу передней камеры, являются весомыми аргументами для использования их в офтальмологии при бактериальных язвах роговицы, часто сопровождающихся увеальными явлениями. Левофлоксацин относится к фторхинолонам третьего поколения, имеет близкий к нейтральному уровень pH (6,5), что не вызывает осаждения активного вещества на конъюнктиве и роговице. При его использовании частота побочных эффектов является низкой (до 7,8 %), они носят преходящий характер

E.V. Yani, V.A. Golikova

Contact information: Yani Elena V. e_yani@mail.ru

Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment

и в основном ограничиваются местными проявлениями [12]. Согласно проведенным исследованиям, из фторхинолонов левофлоксацин показал наименьшую цитотоксичность по отношению к клеткам роговицы, лучшую проникающую способность, чем ранние фторхинолоны и аминогликозиды. Левофлоксацин также обладает высокой эффективностью в отношении мультирезистентных изолятов. Фторхинолоны третьего (левофлоксацин) и четвертого (моксифлоксацин и гатифлоксацин) поколения обладают высокой эффективностью против как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, обеспечивая высокий уровень эрадикации бактерий в течение короткого курса лечения [13, 14].

Однако с современных позиций общепринятые алгоритмы лечения бактериальных язв роговицы требуют дополнительного включения препаратов, влияющих на разные стадии патогенеза. В настоящее время стероидная терапия является стандартным противовоспалительным и антиангиогенным лечением пациентов с неоваскуляризацией роговицы, а также после трансплантации роговицы. Тем не менее использование кортикостероидов в лечении бактериальных язв роговицы остается спорным и не имеет решающих доказательств для включения их в алгоритм лечения этой патологии [15–19]. Кортикостероиды в сочетании с соответствующей антибактериальной терапией при бактериальных язвах роговицы уменьшают воспаление, которое, как показывают данные литературы, приводит к тяжелым повреждениям роговицы, в том числе ее рубцеванию и неоваскуляризации. Некоторые исследования показывают, что раннее введение стероидов эффективно для подавления первоначальной активации воспалительных цитокинов. Если стероиды используют на ранней стадии, положительные эффекты оказываются более высокими, чем возможные негативные (побочные) эффекты [20, 21].

Потенциальными недостатками применения стероидов при язвах роговицы являются: развитие чрезмерно активной местной иммуносупрессии, повышенное ингибирование синтеза коллагена и, как следствие, истончение роговицы, повышение внутриглазного давления, катаракта [22, 23]. Эксперименты, проведенные D. Nos и соавт. [24], демонстрируют, что кортикостероиды блокируют миграцию воспалительных клеток в очаг поражения роговицы, ингибируют хемотаксис нейтрофилов, что снижает воспалительный ответ в роговице и, как следствие, уменьшает действие воспалительных цитокинов, а также коллагеназа. *In vitro* кортикостероиды значительно ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов макрофагами, экспрессию TNF и IL-1 β , полученных из макрофагов. Имеются также данные других исследований, подтверждающие, что стероиды ингибируют выработку воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1, IL-6 и IL-8, которые вызывают инфильтрацию, расплавление роговицы и неоваскуляризацию. Являясь мощными ингибиторами индуцированного воспалением лимфангиогенеза и неоангиогенеза, стероиды, как известно

из клинической практики, эффективно подавляют неоваскуляризацию, что также может способствовать рубцеванию без неоваскуляризации [25–27].

В то же время существуют различия между кортикостероидами в отношении их антигемангиогенных и антилимфангиогенных свойств, а именно чем сильнее противовоспалительный эффект, тем сильнее антилимфангиогенный и антигемангиогенный эффект *in vivo*. Как показывают исследования, дексаметазон был наиболее мощным ингибитором практически во всех проведенных экспериментах [24]. Обзор литературы по применению стероидов для бактериального кератита выявил только четыре рандомизированных контролируемых исследования, оценивающих местное применение стероидов [28], согласно которым на данный момент отсутствует достаточное количество данных, касающихся использования стероидов в лечении бактериальных язв роговицы, как положительного, так и отрицательного характера.

Ранее нами было проведено экспериментальное исследование на модели бактериальной язвы роговицы у кроликов, оценивающее роль кортикостероидов в процессе рубцевания роговицы [29]. Клинико-морфологическое исследование показало возможность воздействия лекарственных препаратов на различные звенья патогенеза бактериальных язв роговицы. При морфологической идентификации постъязвенных рубцов в одной из групп эксперимента, в которой антибактериальную терапию комбинировали с местным парабульбарным введением дексаметазона, было отмечено ингибирование воспалительного процесса, что сократило процессы коллагенолиза и уменьшило размеры язвенного дефекта, а также ингибирование ангиогенеза, приводящее к изменению качества рубцовой ткани. В исходе заболевания сформировались бессосудистые рубцы с мономорфным волокнистым строением фиброзной ткани, что в оптическом отношении более благоприятно. Полученные данные коррелировали с данными клинической картины, при которой лучшие результаты в лечении экспериментальной язвы роговицы были получены в группе с применением парабульбарных инъекций раствора дексаметазона 0,1 % — 0,2 мл 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Цель: оценить эффективность алгоритма лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести с использованием комбинации антибактериального и кортикостероидного препарата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы и пролечены 63 пациента с бактериальной язвой роговицы различной степени тяжести. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки степени тяжести язвы роговицы нами была разработана количественная система оценки в баллах¹. Шкала степени тяжести язвы роговицы позволяет количественно оценить степень тяжести язвенного процесса. Для оценки симптомов язвы

¹ Патент RU 2718565. Способ определения степени тяжести язвы роговицы, 08.04.2020.

роговицы, функционального состояния глаза и параметров, которые учитывает разработанная шкала, применяли такие методы исследования, как визометрия, биомикроскопия с использованием флуоресцеинового теста, тонометрия, оптическая когерентная томография переднего отдела глаза (ОКТ-ПОГ) (Visante OCT модель 1000 (Carl Zeiss, Германия)), а также лабораторные исследования (бактериологические). Каждый параметр вычисляли в баллах, после этого вычисляли их сумму, которая соответствовала трем степеням тяжести язвы роговицы: легкой, средней и тяжелой (табл. 1).

Основную клиническую группу составили 46 пациентов. Контрольная группа — 17 пациентов.

Критерии включения в клиническое исследование пациентов с язвой роговицы:

1) наличие бактериальной язвы роговицы на одном глазу;

2) истончение в зоне язвенного дефекта до средних слоев роговицы. Толщина роговицы в зоне язвы роговицы не менее 250 нм;

3) толщина роговицы здорового глаза в пределах 521 ± 16 нм;

4) максимальный диаметр язвы до 4 мм.

Для оценки эффективности лечения язвы роговицы различных степеней с помощью разработанного нами алгоритма (табл. 1) пациенты основной клинической группы были разделены на 3 группы в соответствии с разработанной шкалой:

1-я группа — пациенты с язвой роговицы **легкой степени** тяжести, 18 пациентов (мужчин — 8, женщин — 10) в возрасте от 19 до 69 лет, в среднем 39 ± 16 лет.

2-я группа — пациенты с язвой роговицы **средней степени** тяжести, 17 пациентов (мужчин — 10, женщин — 7) в возрасте от 19 до 69 лет, в среднем 46 ± 17 лет.

Таблица 1. Шкала для определения степени тяжести язв роговицы

Table 1. Scale for determining the severity of corneal ulcers

Симптом / Symptom	Оценка / Score
Раздражение глаза (перикорнеальная инъекция) / Eye irritation (pericorneal injection)	0 — нет / no 1 — легкая / light 2 — средняя / medium 3 — выраженная / pronounced
Отделяемое / Eye discharge	0 — нет / no 2 — есть / yes
Локализация язвенного дефекта / Localization of the ulcer defect	3 — центральная зона / central zone + от 0 до 4: 1 балл за квадрант / from 0 to 4: 1 score per square
Глубина язвенного дефекта / The depth of the ulcer	1 — до поверхностных слоев стромы / up to the surface layers of the stroma 3 — до средних слоев стромы / to the middle layers of the stroma 5 — до десцеметовой оболочки / up to the descemet shell
Уvealные явления / Uveal symptoms	0 — нет / no 2 — есть / yes
Состояние передней камеры / Condition of the anterior chamber of the eye	0 — нет клеток во влаге п/к / no cells in the front chamber moisture 1 — 20 клеток во влаге п/к / 20 cells in the front chamber moisture 2 — >20 клеток во влаге п/к / >20 cells in the front chamber moisture 3 — уровень гипопиона во влаге п/к / hypopyon level in the anterior chamber moisture 4 — п/к не просматривается / the front camera is not visible
ВГД / IOP	0 — норма / norm 1 — повышено / increased 2 — понижено / low
Оптическая когерентная томография переднего отдела глаза / Optical coherence tomography of the anterior part of the eye	1 — толщина роговицы в зоне язвенного дефекта больше или равна 366 мкм / the thickness of the cornea in the area of the ulcer defect is greater than or equal to 366 microns 2 — толщина роговицы в зоне язвенного дефекта равна 183–365 мкм / the thickness of the cornea in the area of the ulcer defect is 183–365 microns 3 — толщина роговицы в зоне язвенного дефекта менее 183 мкм / the thickness of the cornea in the area of the ulcer defect is less than 183 microns
Предполагаемая этиология / The presumed etiology	1 — трофическая / trophic 2 — краевая / marginal 3 — вирусная / viral 4 — бактериальная / bacterial 5 — грибковая / fungal
Длительность течения / Duration of the current	1 — медленно прогрессирующие / slowly progressing 3 — быстро прогрессирующие / rapidly progressing 5 — молниеносного течения / extremely progressing
Интенсивность помутнения роговицы в исходе прогностически / The intensity of corneal opacity in the outcome is prognostic	1 — незначительное / insignificant 2 — средней степени выраженности / mild degree 3 — грубое помутнение со значительным снижением остроты зрения / rough opacity with a significant decrease in visual acuity
Степень тяжести по суммарному баллу / The severity on the total score	меньше 20 — легкой степени / less than 20 — light severity от 20 до 28 — средней степени / from 20 to 28—moderate severity больше 28 — тяжелое течение / more than 28 — heavy current

3-я группа — язва роговицы с **тяжелым течением**, 11 пациентов (мужчин — 5, женщин — 6) в возрасте от 25 до 78 лет, в среднем — 53 ± 13 лет.

С целью сравнения эффективности исследуемого алгоритма лечения язвы роговицы была сформирована **контрольная группа** — пациенты с язвой роговицы **легкой степени**, 17 пациентов (мужчин — 8, женщин — 9) в возрасте от 18 до 77 лет, в среднем 40 ± 18 лет. Контрольная группа получала общепринятую терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями для бактериальной язвы роговицы: специфическую антибактериальную терапию в виде инстилляций левофлоксацина 0,5 % (Сигницеф®) 6–8 раз в сутки и патогенетическую (репаративную, гипотензивную, противовоспалительную, трофическую и слезозаместительную). Пациенты 1, 2 и 3-й групп получали дополнительно к общепринятому лечению в парабурбарных инъекциях дексаметазон 0,1 % — 0,3 мл с первого дня терапии на весь период лечения. У пациентов с язвой роговицы легкой степени применяли только местное лечение, в то время как пациенты 2-й и 3-й групп с язвой роговицы средней и тяжелой степени соответственно получали антибактериальное лечение и противовоспалительное (нестероидные противовоспалительные препараты) системно в виде внутримышечных инъекций. Для сравнения для группы контроля были выбраны именно пациенты с язвой роговицы легкой степени, что позволило более точно оценить степень эффективности антибактериального лечения с применением кортикостероидов в виде парабурбарных инъекций дексаметазона 0,1 % и исключением воздействия системных препаратов.

В ходе клинического исследования отдельно оценивали язвенный дефект с помощью измерений на ОКТ-ПОГ. Обследование проводили по протоколу All scans со сканами низкого и высокого разрешения (с определением толщины роговицы, глубины и площади поражения, глубины передней камеры и ее содержимого, состояния радужки).

Для количественной оценки были выбраны следующие параметры.

1. Диаметр язвы роговицы — d (в мм) (измерение в меридиане с максимальным распространением язвенного дефекта). Измерение было сопоставлено с данными, полученными при осмотре на щелевой лампе.

2. Для оценки глубины язвенного дефекта был разработан коэффициент Kr , равный отношению толщины роговицы в зоне язвенного дефекта к толщине роговицы вне зоны язвенного дефекта на расстоянии 0,1–0,2 мм от края язвы. Данный параметр позволяет более точно оценить глубину язвы роговицы, исключить погрешность измерения, связанную с отеком и инфильтрацией роговицы.

Офтальмологический осмотр выполняли ежедневно, балльную оценку состояния глаза по шкале (табл. 1) и оценку параметров язвенного дефекта по ОКТ-ПОГ проводили на 1, 3, 7, 11, 15, 19, 23-и сутки лечения. Динамика изменений состояния глаз отражена в таблицах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам лабораторных микробиологических исследований было выявлено, что наиболее распространенными возбудителями бактериальных язв роговицы (более 80 % всех случаев) были грамположительные — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, грамотрицательные — *Pseudomonas aeruginosa*. Проведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов первой группы и группы контроля. Средняя продолжительность лечения в первой группе составила $15,0 \pm 1,4$ дня, тогда как в группе контроля $20,0 \pm 1,3$ дня ($p < 0,05$).

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о достоверных различиях, касающихся диаметра язвенного дефекта, коэффициента Kr и балльной оценки тяжести язвы в двух группах с 3-го дня лечения. Показатели уменьшения раздражения глазного яблока и уменьшения отделяемого в первые трое суток лечения не имели достоверных различий, что подтверждает эффективность

Таблица 2. Сравнительная оценка основных параметров у пациентов с язвой роговицы легкой степени (первая группа и контрольная группа)

Table 2. Comparative evaluation of the main parameters in patients with mild corneal ulcer (first group and control group)

Сутки / Days	Контрольная группа / Control group			1-я группа / 1st group		
	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score
1	$3,0 \pm 0,6$	$0,71 \pm 0,09$	$18,0 \pm 1,6$	$2,9 \pm 0,7$	$0,73 \pm 0,09$	17 ± 2
3	$2,8 \pm 0,7$	$0,74 \pm 0,08$	$17,0 \pm 1,45$	$2,3 \pm 0,6^*$	$0,79 \pm 0,1^*$	$15 \pm 2^*$
7	$2,2 \pm 0,6$	$0,76 \pm 0,08$	$14,0 \pm 1,5$	$1,7 \pm 0,6^*$	$0,83 \pm 0,09^*$	$12,0 \pm 1,7^*$
11	$1,2 \pm 0,8$	$0,82 \pm 0,06$	$12,0 \pm 1,2$	$0,8 \pm 0,3^*$	$0,91 \pm 0,05^*$	$10,0 \pm 0,5^*$
15	$0,9 \pm 0,8$	$0,86 \pm 0,05$	$10,0 \pm 0,7$	$0,08 \pm 0,16^*$	$0,99 \pm 0,03^*$	$1 \pm 3^*$
19	$0,3 \pm 0,4$	$0,98 \pm 0,02$	$8,0 \pm 0,8$			
23	0	1	0			
Общее количество дней лечения / Total number of treatment days	$20,0 \pm 1,3$			$15,0 \pm 1,4^*$		

Примечание: * — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U -критерию Манна — Уитни).

Note: * — the difference with the control is significant, $p < 0,05$ (comparison was made using the Mann—Whitney U -test).

специфической антибактериальной терапии. Однако уменьшение диаметра язвенного дефекта d отмечено в 1-й группе начиная с 3 суток, а в контрольной группе начиная с 7 суток ($p < 0,05$). Средний диаметр язвенного дефекта на 15-е сутки в 1-й группе составлял $0,08 \pm 0,20$ мм, в контрольной группе — $0,9 \pm 0,8$ мм ($p < 0,05$), что свидетельствует о более ранней эпителизации язвенного дефекта в первой группе при применении кортикостероидного препарата дексаметазон.

Отмечается статистически значимое увеличение коэффициента Kr в 1-й группе с 3 суток, в контрольной группе — с 7 суток ($p < 0,05$), что указывает на уменьшение глубины язвенного дефекта в более короткий срок.

В таблице 2 наглядно продемонстрировано, что на 15-й день балльный показатель степени тяжести язвы роговицы в 1-й группе был 1 ± 3 , а в контрольной — $10,0 \pm 0,7$, что свидетельствует о высокой значимости балльной системы в оценке положительной динамики лечения язвы роговицы.

Степень помутнения роговицы в исходе лечения была незначительной и без неоваскуляризации: в 1-й группе — в 87 %, в контрольной — в 44 %, средней степени с васкуляризацией: в 1-й группе — в 23 %, в контрольной — в 56 %, что коррелирует с улучшением остроты зрения в исходе заболевания в 1-й группе (табл. 3, 4).

Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов в начале заболевания в 1-й группе составляла $0,2 \pm 0,1$ с колебаниями от 0,01 до 0,6, после выздоровления — $0,5 \pm 0,2$, с колебаниями от 0,1 до 0,9; в контрольной группе — $0,1 \pm 0,1$ с колебаниями от 0,01 до 0,5, после выздоровления — $0,3 \pm 0,1$, с колебаниями от 0,1 до 0,7. Таким образом, увеличение МКОЗ в контрольной группе в среднем составило $0,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), в то время как в первой группе — в среднем $0,3 \pm 0,1$ (табл. 3).

Проведенный сравнительный анализ основных параметров позволяет сделать вывод о том, что лечение первой группы стало более эффективным при добавлении к алгоритму лечения язвы роговицы легкой степени с основным антибактериальным лечением парабульбарных инъекций кортикостероидного препарата (дексаметазон). Это позволило сократить сроки лечения и пребывания в стационаре, способствовало более быстрой эпителизации и сокращению глубины язвенного дефекта, менее грубому рубцеванию роговицы со снижением неоангиогенеза роговицы, что обеспечило более высокую остроту зрения в исходе заболевания, т.е. улучшение функциональных результатов лечения.

На основании полученных результатов была оценена эффективность алгоритма лечения с применением дексаметазона при лечении язвы роговицы средней и тяжелой степени у пациентов 2-й и 3-й групп.

Активность воспалительного процесса в роговице, выраженная в баллах, достоверно уменьшалась во всех группах в течение первых трех и последующих дней лечения, что обусловлено адекватным подбором антибактериального лечения. Однако приведенные в таблице 5 данные свидетельствуют о достоверном уменьшении диаметра язвенного дефекта d и увеличении коэффициента Kr начиная с 3 суток в 1-й и 2-й группах и с 7 суток в 3-й группе ($p < 0,05$).

6 % пациентов 2-й группы и 45 % пациентов 3-й группы были переведены на комбинированное лечение, включавшее в том числе хирургическое лечение из-за отсутствия значимой положительной динамики на 15-й день терапии в сравнении с 11-м и 7-м днем ($p < 0,05$) соответственно. Пациенты, перешедшие на комбинированное лечение, имели балльный показатель степени тяжести язвы роговицы на 15 день во 2-й группе $19,0 \pm 0,7$,

Таблица 3. Сравнительная оценка МКОЗ у пациентов в начале и после лечения

Table 3. Comparative assessment of Maximum corrected visual acuity (MCVA) in patients at the beginning and after treatment

	Контрольная группа / Control group	1-я группа / 1st group	2-я группа / 2nd group	3-я группа / 3rd group
МКОЗ в начале заболевания / MCVA at the beginning of the disease	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,07$	$0,03 \pm 0,03^*$
МКОЗ после окончания лечения / MCVA after treatment	$0,3 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2^*$	$0,2 \pm 0,1$	$0,09 \pm 0,02^*$

Примечание: * — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U -критерию Манна — Уитни).

Note: * — the difference with the control is significant, $p < 0.05$ (comparison was made by the Mann—Whitney U -criterion).

Таблица 4. Выраженность помутнения роговицы у пациентов с различными стадиями язвы роговицы в исходе заболевания

Table 4. The severity of corneal opacity in patients with various stages of corneal ulcers in the outcome of the disease

Характер помутнения роговицы / The nature of corneal opacity	Контрольная группа (% пациентов от общего числа пациентов) / The control group (% of patients from the total number of patients)	1-я группа (% пациентов от общего числа пациентов) / 1st group (% of patients from the total number of patients)	2-я группа (% пациентов от общего числа пациентов) / 2nd group (% of patients from the total number of patients)	3-я группа (% пациентов от общего числа пациентов) / 3rd group (% of patients from the total number of patients)
Незначительное / Insignificant	44 %*	87 %*	53 %	—
Средней степени / Mild degree	56 %	23 %*	47 %	60 %*
Грубое помутнение со значительным снижением остроты зрения / Rough opacity with a significant decrease in visual acuity	—	—	—	40 %

Примечание: * — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U -критерию Манна — Уитни).

Note: * — the difference with the control is significant, $p < 0.05$ (comparison was made by the Mann—Whitney U -criterion)

Таблица 5. Сравнительная оценка основных параметров у пациентов с язвой роговицы 1, 2 и 3-й групп**Table 5.** Comparative evaluation of the main parameters in patients with corneal ulcer groups 1, 2 and 3

Сутки / Days	1-я группа / 1st group			2-я группа / 2nd group			3-я группа / 3rd group		
	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score
1	2,9 ± 0,7	0,73 ± 0,09	17 ± 2	3,1 ± 0,3	0,64 ± 0,05	25 ± 1,2	3,7 ± 0,43	0,50 ± 0,07	29 ± 1,2
3	2,3 ± 0,6	0,79 ± 0,1	15 ± 2	2,8 ± 0,27	0,74 ± 0,6	19 ± 2,6	3,6 ± 0,3	0,52 ± 0,06	27 ± 1,1
7	1,7 ± 0,6	0,83 ± 0,09	12 ± 1,7	2,2 ± 0,3	0,78 ± 0,05	16 ± 2,9	3,0 ± 0,64	0,64 ± 0,05	24 ± 1,1
11	0,8 ± 0,3	0,91 ± 0,05	10 ± 0,5	1,0 ± 0,6	0,83 ± 0,05	13 ± 3,5	2,5 ± 0,36	0,71 ± 0,05	23 ± 0,9
15	0,08 ± 0,16	0,99 ± 0,03	1 ± 3	0,5 ± 0,35	0,94 ± 0,06	12 ± 3,6	1,4 ± 0,2	0,81 ± 0,04	20 ± 0,9
19				0,03 ± 0,09	0,99 ± 0,02	1 ± 3	0,75 ± 0,2	0,92 ± 0,06	14 ± 1
23							0,1 ± 0,2	0,97 ± 0,04	6 ± 8
Общее количество дней лечения / Total number of days of treatment	15 ± 1,4			18 ± 1,3			25 ± 4,4		

в 3-й группе — $22,0 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении степени тяжести язвы роговицы перед переходом на комбинированное лечение, а это в целом предполагало более благоприятный прогнозируемый исход заболевания. При этом 55 % пациентов 3-й группы завершили лечение за $25,0 \pm 1,3$ дня, оставаясь только на консервативном лечении с используемым нами алгоритмом.

Стоит отметить, что 94 % пациентов 2-й группы с язвой роговицы средней степени завершили лечение в среднем за $18,0 \pm 1,3$ дня, что на двое суток меньше ($p < 0,05$), чем у пациентов контрольной группы с язвой роговицы легкой степени. Такие параметры, как диаметр язвенного дефекта (d) и балл по шкале степени тяжести во 2-й группе на 19-е сутки был ниже, чем в контрольной группе. Во 2-й группе и группе контроля d был равен $0,3 \pm 0,4$ и $0,03 \pm 0,09$ мм ($p < 0,05$) соответственно, балл степени тяжести составлял $1,0 \pm 3,0$ и $8,0 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) соответственно. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более ранней эпителизации язвенного дефекта и снижении степени тяжести язвы роговицы во второй группе с применением глюкокортикостероидного препарата дексаметазон, несмотря на более выраженную степень тяжести язвы роговицы в данной группе по сравнению с контрольной.

Степень помутнения роговицы в исходе лечения в 53 % случаев во 2-й группе была незначительной без неоваскуляризации, в 47 % — средней степени с васкуляризацией, в 3-й группе в 60 % сформировалось помутнение средней степени с васкуляризацией и в 40 % грубое помутнение (табл. 4).

МКОЗ пациентов в начале заболевания во 2-й группе составляла $0,1 \pm 0,07$ с колебаниями от 0,01 до 0,2, после выздоровления — $0,2 \pm 0,1$, с колебаниями от 0,02 до 0,4; в начале заболевания в 3-й группе — $0,03 \pm 0,03$ с колебаниями от 0,01 до 0,08, после выздоровления — $0,09 \pm 0,2$, с колебаниями от 0,05 до 0,1. Таким образом, увеличение МКОЗ во 2-й и 3-й группе в среднем составило $0,1 \pm 0,08$ и $0,06 \pm 0,02$ соответственно (табл. 3), что позволяет сделать заключение об улучшении функциональных

результатов в группах с язвой роговицы средней и тяжелой степени.

ВЫВОДЫ

Разработанная шкала оценки степени тяжести язвы роговицы и количественные методы оценки параметров язвенного дефекта — диаметр (d) и коэффициент глубины (Kr), рассчитанные с помощью объективного метода исследования ОКТ-ПОГ, в значительной мере способствуют как более полной оценке язвенного процесса в роговице, в том числе в динамике, так и оценке эффективности применяемой терапии и получении количественных данных для статистической обработки. Разработанная количественная система оценки степени тяжести язвы роговицы в баллах позволила количественно оценить степень тяжести язвенного процесса в динамике при различных алгоритмах лечения и получить статистически достоверные результаты.

С помощью предложенных параметров была проанализирована эффективность нового алгоритма лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести. Обеспечение оптимального антибактериального лечения достоверно подтверждается уменьшением активности воспалительного процесса в роговице во всех группах в течение первых трех и последующих дней лечения. Однако исследуемый алгоритм лечения, включающий в том числе специфическую антибактериальную терапию в виде инстилляций левофлоксацина 0,5 % (Сигницеф®), с добавлением кортикостероидного препарата дексаметазон 0,1 % в парабальбарных инъекциях по 0,3 мл ежедневно, представляется более эффективным для лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести при условии контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы. При язвах легкой и средней степени с использованием данного алгоритма лечения наблюдается сокращение сроков лечения в сравнении с группой контроля. Эпителизация язвенного дефекта и уменьшение степени тяжести язвы происходит быстрее, а существенное увеличение остроты зрения достигается за счет

формирования бессосудистого бельма в 53–87 % случаев в исходе. Предложенный алгоритм лечения при язвах роговицы тяжелой степени в 55 % случаев позволяет использовать только консервативное лечение и в 60 % получить помутнение средней степени с васкуляризацией, что способствует сохранению и/или повышению остроты зрения, несмотря на тяжесть воспалительного процесса, и без применения хирургического вмешательства.

Предложенный алгоритм лечения, предусматривающий применение кортикостероидного препарата дексаметазон 0,1 % в парабулбарных инъекциях по 0,3 мл однократно ежедневно при бактериальной язве роговицы легкой степени в течение в среднем $15,0 \pm 1,4$ дня, бактериальной язвы роговицы средней степени — $18,0 \pm$

1,3 дня, бактериальной язвы роговицы тяжелой степени — $25,0 \pm 4,4$ дня, представляется эффективным при условии контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы. В случае отсутствия положительной динамики лечения на 15-й день, особенно при язвах роговицы средней и тяжелой степени, рекомендуется пересмотр алгоритма лечения в сторону комплексного лечения, включающего другие виды лечения язв роговицы, в том числе УФА — кросслинкинг роговицы и/или хирургические методы лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Яни Е.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, окончательное редактирование текста статьи;
Голикова В.А. — сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(5):87–97. [Kasparova E.A. Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis, classification. *Annals of ophthalmology = Vestnik Ophthalmologii*. 2015;131(5):87–97 (In Russ.).]
2. Leibovitch I., Lai T.F., Senarath L., Hsuan J., Selva D. Infectious keratitis in South Australia: emerging resistance to cephazolin. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(1):23–26. DOI: 10.5301/EJO.2008.4194
3. Chang J.H., Garg N., Lunde E., Han K.Y., Jain S., Azar D.T. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv. Ophthalmol*. 2012;57:415–429. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.007
4. Chang J.H., Gabison E.E., Kato T., Azar D.T. Corneal neovascularization. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2001;12:242–249.
5. Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Varvara G., Murmura G., Saggini A., Potalivo G., Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2013;26:327–335.
6. Nakao Sh., Zandi S., Lara-Castillo N., Taher M., Ishibashi T., Hafezi-Moghadam A. Larger therapeutic Window for Steroid versus VEGF-A Inhibitor in Inflammatory Angiogenesis: Surprisingly Similar Impact on Leukocyte Infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3296–3302. DOI: 10.1167/iovs.11-8114
7. Schmack I., Müller M., Kohlen T. Microbial Keratitis: Understand, Recognize, and Treat — Part 1: General Aspects and Characteristics of Bacterial Keratitis. *Klin. Monbl. Augenheilkd*. 2018;235(3):331–350. DOI: 10.1055/s-0044-101286
8. Tsui E., Deng J., Siedlecki A.N., Zegans M.E. Bacterial corneal ulcer associated with common variable immune deficiency. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016;6(1):28. DOI: 10.1186/s12348-016-0098-8
9. McDonald E.M., Ram F.S., Patel D.V., McGhee C.N. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(11):1470–1477. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304660
10. Segreti J., Jones R.N., Bertino J.S. Challenges in assessing microbial susceptibility and predicting clinical response to newer-generation fluoroquinolones. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2012;28(1):3–11. DOI: 10.1089/jop.2011.0072
11. Gangopadhyay N., Daniell M., Weih L., Taylor H.R. Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Br. J. Ophthalmol*. 2000;84(4):378–384.
12. Hwang D.G. Levofloxacin Bacterial Conjunctivitis Placebo-controlled Study Group. A phase III placebo controlled clinical trial of 0.5 % Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Br. J. Ophthalmol*. 2003;87:1004–1009.
13. Colin J. Corneal penetration of levofloxacin into the human aqueous humour: a comparison with ciprofloxacin. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2003;81:611–613.
14. Yamada. M. Aqueous humour levels of topically applied levofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin in the same human eyes. *J. Cataract Refract*. 2003;1771–1775.
15. Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). *Arch Ophthalmol*. 2012;130:143–150. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.315
16. Carmichael T.R., Gelfand Y., Welsh N.H. Topical steroids in the treatment of central and paracentral corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(9):528–531.
17. Srinivasan M., Lalitha P., Mahalakshmi R. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(2):198–202. DOI: 10.1136/bjo.2008.147298
18. Hindman H.B., Patel S.B., Jun A.S. Rationale for adjunctive topical corticosteroids in bacterial keratitis. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(1):97–102. DOI: 10.1001/archophthalmol.2008.504
19. Wilhelmus K.R. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2002;109(5):835–842.
20. Ohadi C., Litwin K.L., Moreira H. Anti-inflammatory therapy and outcome in a guinea pig model of Pseudomonas keratitis. *Cornea*. 1992;11(5):398–403.
21. Badenoch P.R., Hay G.J., McDonald P.J., Coster D.J. A rat model of bacterial keratitis: effect of antibiotics and corticosteroid. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(5):718–722.
22. Fel A., Aslangul E., Le Jeune C. Eye and corticosteroid's use. *Presse Med*. 2012;41:414–421.
23. Shakiba Y., Mansouri K., Arshadi D., Rezaei N. Corneal neovascularization: molecular events and therapeutic options. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov*. 2009;3:221–231.
24. Hos D., Saban D.R., Bock F., Regenfuss B., Onderka J., Masli S., Cursiefen C. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch. Ophthalmol*. 2011;129:445–452. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.42
25. Sonal S., Tuli M.D. Topical Corticosteroids in the Management of Bacterial Keratitis *Surv Ophthalmol Rep*. 2013. Dec.:1(4). DOI: 10.1007/s40135-013-0026-0
26. Den S., Sotozono C., Kinoshita S., Ikeda T. Efficacy of early systemic betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:195–199.
27. Yi K., Chung T.Y., Hyon J.Y. Combined treatment with antioxidants and immunosuppressants on cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells — chemically injured keratocyte reaction. *Mol Vis*. 2011;17:2665–2671.
28. Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R. Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). *Arch Ophthalmol*. 2012;130(2):143–150.
29. Нероев В.В., Яни Е.В., Голикова В.А., Позднякова В.В. Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикоидного препарата в эксперименте. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(2):71–77. [Neroev V.V., Yani E.V., Golikova V.A., Pozdnyakova V.V. Evaluation of conservative treatment regimens for bacterial corneal ulcers using a glucocorticosteroid drug in an experiment. *Russian ophthalmological journal = Rossijskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2020;13(2):71–77 (In Russ.).] DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-71-77

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Яни Елена Владимировна
кандидат медицинских наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз
Садовая-Черногрозская ул., 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Голикова Виктория Алексеевна
аспирант отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз
Садовая-Черногрозская ул., 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Yani Elena V.
PhD, head of infectious and allergic eye diseases department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Golikova Viktorija A.
postgraduate at infectious and allergic eye diseases department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

E.V. Yani, V.A. Golikova

Contact information: Yani Elena V. e_yani@mail.ru

Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment

Опыт нутрицевтического воздействия при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации

С.В. Янченко^{1,2}А.В. Малышев^{1,2}С.Н. Сахнов^{2,3}А.С. Балаян¹, А.А. Сергиенко¹

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

² ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

³ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):804–810

Цель: оценить возможности применения офтальмонутрицевтика у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). **Пациенты и методы.** В исследование были включены 35 пациентов (35 глаз; $68,3 \pm 6,3$ года; 15 мужчин, 20 женщин) с «сухой» формой ВМД (категория AREDS-2 и AREDS-3). В качестве офтальмонутрицевтика применяли лютеинсодержащий витаминно-минеральный комплекс «Ретинорм» (по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды). Срок наблюдения составил 12 месяцев (6 курсов приема комплекса «Ретинорм»). Основными контрольными точками были: осмотр при включении в исследование и осмотр при его завершении. Проводили стандартное офтальмологическое обследование; фоторегистрацию состояния глазного дна (Nidek); оптическую когерентную томографию (ОКТ; Opto-Vue), учитывали наличие возможных системных побочных эффектов воздействия и комфортность режима приема офтальмонутрицевтика. Основным критерием эффективности нутрицевтической поддержки была стабилизация проявлений ВМД (на основе анализа фотоизображений глазного дна и данных ОКТ). Достоверность возможного увеличения доли пациентов с ВМД категории AREDS-3–4 оценивали при помощи критерия χ^2 . Дополнительным критерием была стабилизация максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ). Проводили расчет среднего и его стандартного отклонения ($M \pm s$), достоверность различий оценивали при помощи t -критерия Уилкоксона. **Результаты.** Исследование закончили у 33 пациентов. На 2 глазах был зафиксирован переход ВМД из категории AREDS-2 в AREDS-3 (увеличение числа и размеров друз). Увеличение доли пациентов с категорией ВМД AREDS-3 было статистически недостоверным ($\chi^2 = 0,267$; $p = 0,606$). Ни в одном случае не было отмечено перехода в категорию AREDS-4. У подавляющего большинства наблюдавшихся, закончивших исследование (31 глаз; 93,9%), проявления ВМД были стабильными, что с учетом выбранного критерия позволяет считать нутрицевтическую поддержку эффективной. МКОЗ за время наблюдения также оставалась стабильной при легкой, но статистически недостоверной тенденции к ее увеличению ($0,72 \pm 0,07$ до $0,75 \pm 0,09$; $t = 37,5$, $p > 0,05$). Стоит отметить, что у большинства пациентов (97,1%) наблюдалась хорошая переносимость комплекса «Ретинорм», а режим его приема был комфортным. Исключение составил 1 пациент, выбывший из исследования через 6 месяцев наблюдения в связи с развитием кожной аллергической реакции (предположительно, на компоненты нутрицевтика). Еще один больной был исключен из исследования (через 3 месяца) в связи с неявкой на очередной контрольный осмотр. **Заключение.** Применение лютеинсодержащего витаминно-минерального комплекса «Ретинорм» позволяет стабилизировать проявления «сухой» формы ВМД (AREDS-2–3) у 93,9% пациентов при сроках наблюдения до 12 месяцев. При проведении повторных курсов хорошая переносимость «Ретинорма» была отмечена у 97,1% больных, а режим приема комплекса «Ретинорм» характеризовался пациентами как комфортный.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, офтальмонутрицевтик, лютеинсодержащий витаминно-минеральный комплекс

Для цитирования: Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Балаян А.С., Сергиенко А.А. Опыт нутрицевтического воздействия при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2020;17(4):804–810. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-804-810>

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

Конфликт интересов отсутствует

Статья подготовлена при поддержке компании Stada.



С.В. Янченко, А.В. Малышев, С.Н. Сахнов, А.С. Балаян, А.А. Сергиенко

Контактная информация: Янченко Сергей Владимирович vlyan2000@mail.ru

Опыт нутрицевтического воздействия при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации

Our Experience of Nutraceutical Effects in Age-Related Macular Degeneration

S.V. Yanchenko^{1,2}, A.V. Malyshev^{1,2}, S.N. Sakhnov^{2,3}, A.S. Balayan¹, A.A. Sergienko¹

¹ Scientific Research Institution S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

² Kuban State Medical University
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

³ Krasnodar branch IRTC «Eye Microsurgery» named after Acad. S.N. Fyodorov
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):804–810

Purpose: to assess the possibilities of ophthalmonutraceuticals using in age-related macular degeneration (AMD) patients. **Patients Methods.** The study included 35 patients (68.3 ± 6.3 years old; 15 men, 20 women) with AMD (AREDS-2 and AREDS-3 categories). As an ophthalmic nutraceutical, a biological active supplement was used, included vitamins C and E, zinc, lutein, zeaxanthine, cooper, selenium (Retinorm; 3 capsules per day with meals). The observation period was 12 months (6 courses of therapy). There were the main control points: examination at study entry and examination at study completion. All those observed patients were underwent standard ophthalmological examination; fundus state photo registration (Nidek); OCT (Opto-Vue). The significance of a possible increase in the proportion of AREDS-3–4 AMD category patients was assessed using the Pearson χ^2 test. An additional criterion was the maximum corrected visual acuity (MCVA) stabilization. The mean and its standard deviation ($M \pm s$) were calculated, the significance of differences was assessed using the Wilcoxon's t-test. **Results.** The study was completed in 33 patients. In 2 eyes a transition of AMD from the AREDS-2 to AREDS-3 category was recorded (an increase in the number and size of druses, with the appearance of large druses). The increase in the proportion of patients with the AREDS-3 AMD category was statistically insignificant ($\chi^2 = 0.267$; $p = 0.606$). In no case was there a transition to the AREDS-4 category. In the vast majority of those who completed the study (31 eyes; 93.9 %), the manifestations of AMD were stable, which, taking in account the chosen criterion, allows us to consider nutraceutical support to be effective. MCVA during the observation period also remained stable with a slight, but statistically insignificant tendency to its increase (from 0.72 ± 0.07 to 0.75 ± 0.09 ; $t = 37.5$, $p > 0.05$). One patient was excluded from the study after 6 months of observation due to development of an allergic skin reaction (presumably to the components of a nutraceutical). In the vast majority of patients (97.1%), no significant side effects of therapy were observed, the nutraceutical regimen was comfortable. One more patient was excluded from the study (after 3 months) due to his failure to appear for next follow-up examination. **Conclusion.** The use of Retinorm ophthalmonutraceutical can stabilize the manifestations of AMD (AREDS-2–3) in 93.9 % of patients with follow-up periods of up to 12 months. Repeated courses of therapy in 97.1 % of patients are not accompanied by significant side effects, and the regimen for taking ophthalmonutraceuticals is characterized by patients as comfortable.

Keywords: age-related macular degeneration, ophthalmonutraceuticals, lutein-containing vitamin and mineral complex

For citation: Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Balayan A.S., Sergienko A.A. Our Experience of Nutraceutical Effects in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):804–810. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-804-810>

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

There is no conflict of interests

The article was prepared with the support of Stada.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) характеризуется высокой распространенностью среди лиц старшей возрастной группы, а также значительным риском прогрессирования тяжести заболевания [1, 2]. Прогрессирование ВМД может происходить в течение достаточно короткого промежутка времени. Так, на рисунке 1 показано увеличение числа и размеров друз у пациента с «сухой» формой ВМД в течение 6 месяцев наблюдения. Поздняя стадия ВМД (категория AREDS-4 по классификации AREDS Research Group: «географическая» атрофия и хориоидальная неоваскуляризация) приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов за счет потери центрального зрения [3, 4]. Известно, что в настоящее время от симптомов ВМД страдает 50 миллионов человек, при этом 14 миллионов из них являются слепыми или слабовидящими вследствие заболевания [1]. Предполагаемое число больных ВМД к 2040 году, по данным отдельных авторов,

может составить 288 миллионов человек [2]. Известно, что терапия поздней стадии ВМД либо малоэффективна («географическая» атрофия), либо связана со значительными расходами для системы здравоохранения (хориоидальная неоваскуляризация — «влажная» форма ВМД) [5]. В связи с этим актуальным направлением лечебного воздействия при данной патологии является так называемая нутрицевтическая поддержка, направленная на снижение риска прогрессирования начальной (категория AREDS-1) или ранней (категория AREDS-2) стадии «сухой» ВМД в переходную стадию ВМД (категория AREDS-3) и/или позднюю стадию ВМД (категория AREDS-4) [3–7].

Современные подходы к нутрицевтической поддержке в значительной степени основаны на итогах двух масштабных многоцентровых рандомизированных исследований: Age-Related Eye Disease Study Research Group-1–2 [3, 4]. Так, в результате исследования AREDS

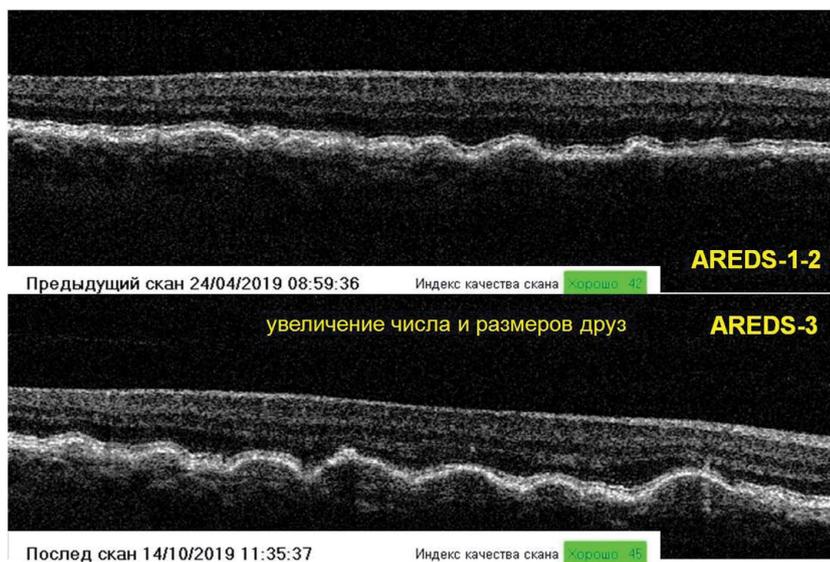


Рис. 1. Увеличение числа и размеров друз у пациента К. с «сухой» формой ВМД: переход ранней стадии (категория AREDS-2) в промежуточную стадию ВМД (категория AREDS-3) в течение 6 месяцев наблюдения; оптическая когерентная томография, Opto-Vue

Fig. 2. Increase in the number and size of druses in AMD patient K.: transition from early stage (category AREDS-2) to intermediate stage of AMD (category AREDS-3); OCT, Opto-Vue

(1992–2005 гг.) было установлено, что применение высоких доз антиоксидантов (витаминов С и Е) в сочетании с микроэлементами цинком и медью, а также бета-каротином у пациентов с ранней и промежуточной стадией ВМД снижает риск развития «географической» атрофии и/или хориоидальной неоваскуляризации на 25 % [3]. Второй этап исследования AREDS-2 (2006–2012 гг.) продемонстрировал, что дополнительный прием оксикаротиноидов (лютеина в суточной дозе 10 мг и зеаксантина — 2 мг) способствует снижению риска развития поздних стадий ВМД на 10 %, неоваскуляризации — на 11 % [4]. В группе пациентов с изначально низким содержанием в рационе лютеина и зеаксантина прием каротиноидов в составе формулы AREDS-2 снижал вероятность прогрессирования ВМД на 20 %, а замена бета-каротина в формуле AREDS на лютеин + зеаксантин дополнительно, по сравнению с результатами AREDS, способствовала уменьшению риска развития поздних стадий ВМД с 34 до 30 % [4]. Из итоговой формулы витаминно-минеральной добавки был исключен β -каротин в связи с риском развития рака легкого у курильщиков [4]. Кроме того, была снижена дозировка цинка с 80 до 25 мг в связи с возможным негативным влиянием высоких доз микроэлемента на мочеполовую систему и риском развития анемии [4, 5]. Усовершенствованная формула AREDS-2 включает: витамин С — 500 мг, витамин Е — 400 МЕ (268 мг), лютеин — 10 мг, зеаксантин — 2 мг, цинка оксид — 25 мг и меди оксид — 2 мг.

В течение последнего десятилетия в клинической практике были апробированы различные комплексы

микронутриентов, включающие лютеин и зеаксантин, а также полиненасыщенные жирные кислоты, ресвератрол и антоцианоиды [5, 8–11]. На основе исследований AREDS и AREDS-2 был разработан состав комплекса «Ретинорм». Он содержит все компоненты формулы AREDS-2 в оптимальных дозировках. В его состав входят 500 мг витамина С, 150 мг витамина Е, 10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина, 25 мг цинка и 2 мг меди в органической форме аспарагинатов (обеспечивающих высокую биодоступность микроэлементов) и 0,1 мг селена. Антиоксидантные свойства «Ретинорма» были дополнительно усилены включением в его состав селена [10, 11]. В соответствии с инструкцией продолжительность курса приема витаминно-минерального комплекса составляет 1 месяц. Вместе с тем пациенты с ВМД нуждаются в длительном проведении нутрицевтической поддержки для снижения риска прогрессирования заболевания, что обуславливает требо-

вания к профилю безопасности используемого средства. В данном исследовании мы решили оценить эффективность и безопасность лютеинсодержащего витаминно-минерального комплекса «Ретинорм» у больных с ранней и промежуточной стадией «сухой» формы ВМД.

Цель: оценить возможности применения офтальмонутрицевтика у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 35 больных (35 глаз; 68,3 ± 6,3 года; 15 мужчин, 20 женщин) с «сухой» формой ВМД. Для исключения завышения статистической значимости в исследовании включали данные по одному глазу пациента [12]. Помимо выделения «сухой» и «влажной» формы ВМД использовали классификацию AREDS Research Group [3]. В соответствии с этим определяли начальную стадию ВМД (категория AREDS-1), раннюю (AREDS-2), переходную (AREDS-3) и позднюю стадию ВМД (AREDS-4).

Начальную стадию ВМД категории AREDS-1 диагностировали при наличии небольшого количества «твердых» мелких друз (диаметр <63 мкм); раннюю стадию ВМД категории AREDS-2 определяли при выявлении множественных мелких друз и и/или небольшого количества друз среднего размера (диаметр 63–125 мкм) или при изменениях пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Критерием промежуточной стадии ВМД (категории AREDS-3) было выявление множественных друз среднего размера и, по крайней мере, одной большой «мягкой» друзы (диаметр >125 мкм) или атрофии ПЭС, не затрагивающей центр макулярной зоны. Позднюю

стадию ВМД (категория AREDS-4) выявляли при наличии атрофии ПЭС («географической» атрофии), затрагивающей центр фовеолярной зоны, в случае присутствия хориоидальной неоваскуляризации («влажная» форма ВМД), при наличии дисковидного рубца.

Критерии включения в исследование были следующими: ранняя стадия ВМД (категория AREDS-2); промежуточная стадия ВМД (категория AREDS-3).

Критерии исключения: поздняя стадия ВМД (категории AREDS-4); промежуточная стадия ВМД категории AREDS-3 в виде «географической атрофии»; начальная стадия ВМД (категория AREDS-1); незрелая, зрелая и перезрелая катаракта; сахарный диабет с явлениями предпролиферативной или пролиферативной диабетической ретинопатии; отслойка сетчатки; неспособность выполнять условия исследования; появление значимых побочных эффектов.

На 19 глазах, включенных в исследование, была диагностирована начальная ВМД, на 16 глазах — промежуточная стадия ВМД.

Всем участникам, принявшим участие в исследовании, была назначена нутрицевтическая поддержка для изучения ее влияния на стабилизацию проявлений ВМД. В качестве офтальмонутрицевтика применяли витаминно-минеральный комплекс, соответствующий формуле AREDS-2, — «Ретинорм» (Stada) [3, 4, 11]. Пациентам рекомендовали прием средства по 1 капсуле 3 раза в сутки или по 3 капсулы 1 раз в день во время еды. В соответствии с инструкцией продолжительность курса приема «Ретинорма» составляет 1 месяц. Учитывая наличие у пациентов заболевания, имеющего хронический характер (ВМД), а также риск его прогрессирования, после 1 месяца перерыва лицам, включенным в исследование, рекомендовали прохождение следующего курса на постоянной основе (6 курсов приема в течение 12 месяцев). У одного пациента сроки наблюдения составили 19 месяцев (9 курсов приема).

Всем наблюдавшимся проводили стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, керато-

рефрактометрия, офтальмобиомикроскопия, офтальмоскопия, пневмотонометрия, компьютерная периметрия); фоторегистрация состояния глазного дна (Nidek), в том числе с использованием красного и зеленого светофильтра; оптическая когерентная томография (ОКТ) заднего отрезка глазного яблока (Orto-Vue) для фиксации числа, типов и размеров друз (мкм). Учитывали наличие возможных системных побочных эффектов воздействия и комфортность режима, касающегося приема офтальмонутрицевтика. Основными контрольными точками были осмотр при включении в исследование и осмотр при его завершении, дополнительными — осмотры через каждые три месяца наблюдения.

Основным критерием эффективности нутрицевтической поддержки была стабилизация проявлений ВМД (на основе анализа фотоизображений глазного дна и данных ОКТ). Достоверность возможного увеличения доли пациентов с ВМД категории AREDS-3–4 оценивали при помощи критерия χ^2 . Дополнительным критерием была стабилизация максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ). Проводили расчет среднего и стандартного отклонения ($M \pm s$), достоверность различий оценивали при помощи t -критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование полностью проведено у 33 пациентов (33 глаза). Результаты нутрицевтической поддержки представлены в таблицах 1 и 2. Как следует из приведенных данных, на 2 глазах был зафиксирован переход ВМД из категории AREDS-2 в AREDS-3 за счет увеличения числа и размеров друз (с появлением крупных друз ≥ 125 мкм). Еще на 4 глазах с ВМД категории AREDS-2 отмечалось увеличение числа друз, однако их размер не превышал 125 мкм по данным ОКТ, что свидетельствовало об отсутствии перехода из категории AREDS-2 в AREDS-3. Увеличение доли пациентов с категорией ВМД AREDS-3 было статистически недостоверным (табл. 1; $\chi^2 = 0,267$; $p = 0,606$). Ни в одном случае не было отмечено перехода ВМД в категорию AREDS-4, то есть развития «влажной»

Таблица 1. Частота (доля) ранней (AREDS-2) и промежуточной (AREDS-3) возрастной макулярной дегенерации в контрольных точках

Table 1. Incidence (proportion) of early (AREDS-2) and intermediate (AREDS-3) age-related macular degeneration at control points

Категория ВМД / AMD category	Первая контрольная точка: $n / N, \% /$ First control point $n / N, \%$	Заключительная контрольная точка: $n / N, \% /$ Final control point $n / N, \%$	Достоверность различия, критерий $\chi^2 /$ Statistical significances of differences, pearson xi-square test
AREDS-2	18 / 33 (54,5 %)	16 / 33 (48,5 %)	$\chi^2 = 0,243$ $p = 0,623$
AREDS-3	15 / 33 (45,5 %)	17 / 33 (51,5 %)	

Примечание: n — число пациентов (глаз) с данной категорией ВМД; N — общее число пациентов (глаз), закончивших исследование; ВМД — возрастная макулярная дегенерация.
Note: n — number of patients (eyes) with this AMD category; N — total number of patients (eyes) who completed the study; AMD — age-related macular degeneration.

Таблица 2. Динамика максимальной скорректированной остроты зрения в контрольных точках

Table 2. Maximum corrected visual acuity at control point

Оцениваемый показатель / Estimated indicator	Первая контрольная точка / First control point	Заключительная контрольная точка / Final control point	Достоверность различия, t -критерий Уилкоксона / Statistical significances of differences, Wilcoxon's t -test
Максимальная скорректированная острота зрения ($M \pm s$) / Maximum corrected visual acuity ($M \pm s$)	0,72 \pm 0,07	0,75 \pm 0,09	$t = 37,5$ $p > 0,05$

(экссудативной) формы ВМД. Учитывая приведенные данные, можно считать, что у подавляющего большинства наблюдавшихся, закончивших исследование (31 глаз; 93,9%), проявления ВМД были стабильными. Полученные нами результаты соотносятся с данными AREDS Research Group-1 в отношении того, что прием биологически активных добавок, содержащих высокие дозы витаминов С и Е, микроэлементов цинка и меди, снижает риски прогрессирования ВМД (2001) [3]. Результаты нашей работы также соотносятся и с данными AREDS Research Group-2, касающихся снижения риска развития поздней стадии ВМД (AREDS-4) в результате применения нутрицевтиков, содержащих оксикаротиноиды: 10 мг лютеина и 2 мг зеаксантина [4].

Необходимо отметить, что максимальная скорректированная острота зрения за время наблюдения также оставалась стабильной при легкой, но статистически недостоверной тенденции к ее увеличению (с $0,72 \pm 0,07$ до $0,75 \pm 0,09$; $t = 37,5$, $p > 0,05$; табл. 2).

Согласно полученным данным с учетом выбранных критериев нутрицевтическая поддержка лютеинсодержащим витаминно-минеральным комплексом «Ретинорм» способствовала стабилизации проявлений ВМД и максимальной скорректированной остроты зрения у большинства пациентов (93,9%) в срок наблюдения 12 месяцев. Вместе с тем достаточно длительный прием офтальмонутрицевтика «Ретинорм» (6 курсов применения) продемонстрировал у подавляющего

большинства участников исследования (97,1%) хороший профиль безопасности, а режим приема характеризовался пациентами как комфортный. Исключение составили: 1 пациент, выбывший из исследования через 6 месяцев наблюдения в связи с развитием кожной аллергической реакции (предположительно, на компоненты нутрицевтика); 2 пациента, отмечавшие дискомфорт после приема «Ретинорма» натошак, что было полностью купировано при соблюдении рекомендованных условий использования нутрицевтика — прием во время еды. Еще один пациент был исключен из исследования (через 3 месяца) в связи с неявкой на очередной контрольный осмотр.

Полученные нами результаты иллюстрирует следующий клинический пример (рис. 2–4). В течение 19 месяцев наблюдения у пациента с переходной стадией ВМД (категории AREDS-3) на фоне приема офтальмонутрицевтика «Ретинорм» (9 курсов применения) не было отмечено увеличения числа и размеров друз как в фовеолярной (рис. 2), так и в парафовеолярной зоне (рис. 3) по данным ОКТ. Отсутствие прогрессирования стадии ВМД иллюстрируют и фотоизображения глазного дна правого глаза пациента (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение лютеинсодержащего витаминно-минерального комплекса «Ретинорм» позволило стабилизировать проявления «сухой» формы ВМД (AREDS-2–3)

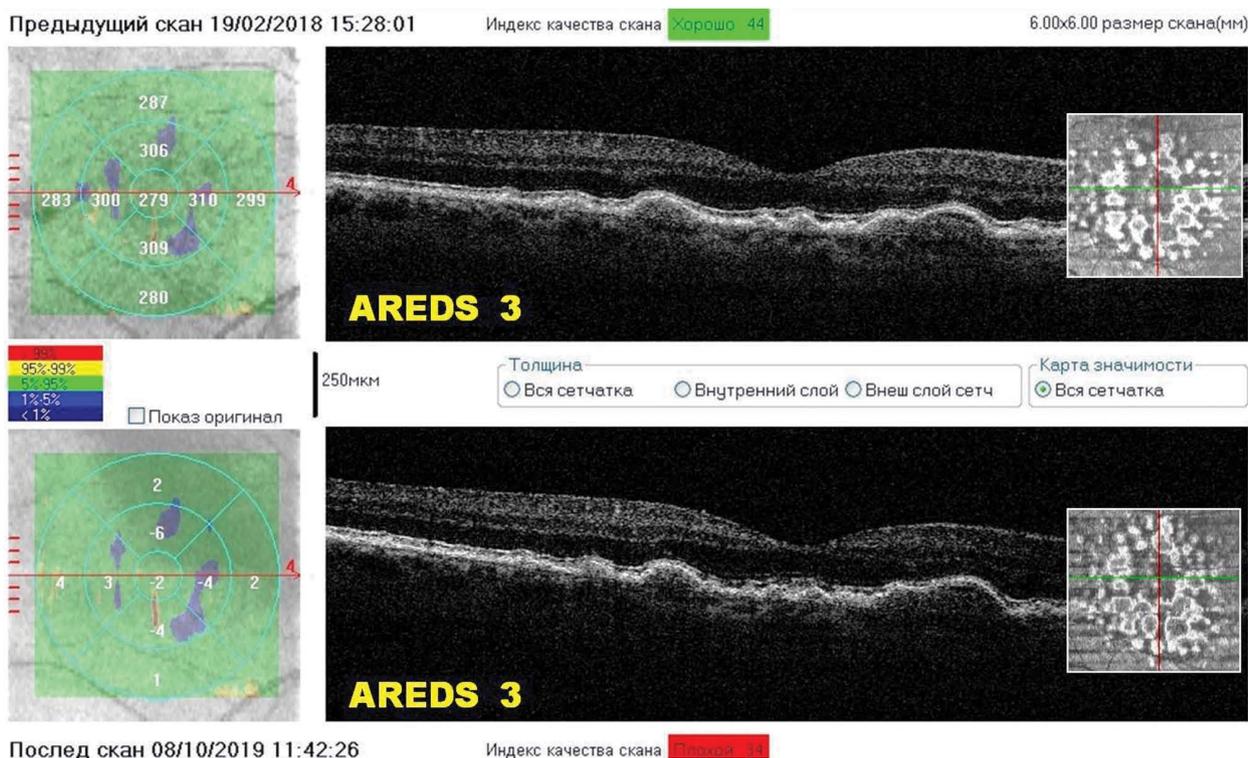


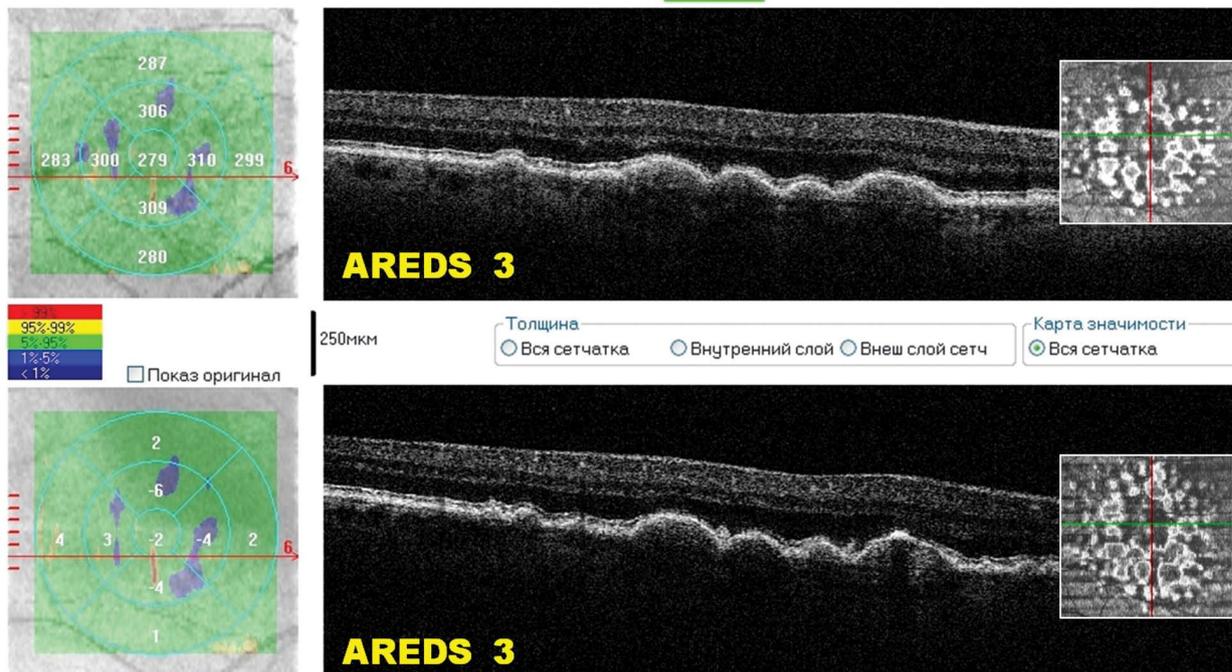
Рис. 2. ОКТ (Opto-Vue) пациента Ч. с промежуточной стадией ВМД (AREDS-3) на фоне приема офтальмонутрицевтика «Ретинорм» (19 месяцев наблюдения; 8 курсов приема): не отмечается увеличения числа и размеров друз в фовеолярной зоне

Fig. 2. OCT (Opto-Vue) of the patient Ch. with intermediate stage of AMD (AREDS-3) while taking Retinorm ophthalmonutritional supplements (19 months of observation, 8 courses of therapy): there is no increase in the number and size of drusen in the foveal zone

Предыдущий скан 19/02/2018 15:28:01

Индекс качества скана Хорошо 44

6.00x6.00 размер скана(мм)



Послед скан 08/10/2019 11:42:26

Индекс качества скана Плохо 74

Рис. 3. ОКТ (Opto-Vue) пациента Ч. с промежуточной стадией ВМД (AREDS-3) на фоне приема офтальмонутрицевтика «Ретинорм» (19 месяцев наблюдения, 8 курсов приема): не отмечается увеличения числа и размеров друз в парафовеолярной зоне

Fig. 3. OCT (Opto-Vue) of the patient Ch. with intermediate stage of AMD (AREDS-3) while taking Retinorm ophthalmonutraceuticals (19 months of observation, 8 courses of therapy): there is no increase in the number and size of drusen in the parafoveal zone

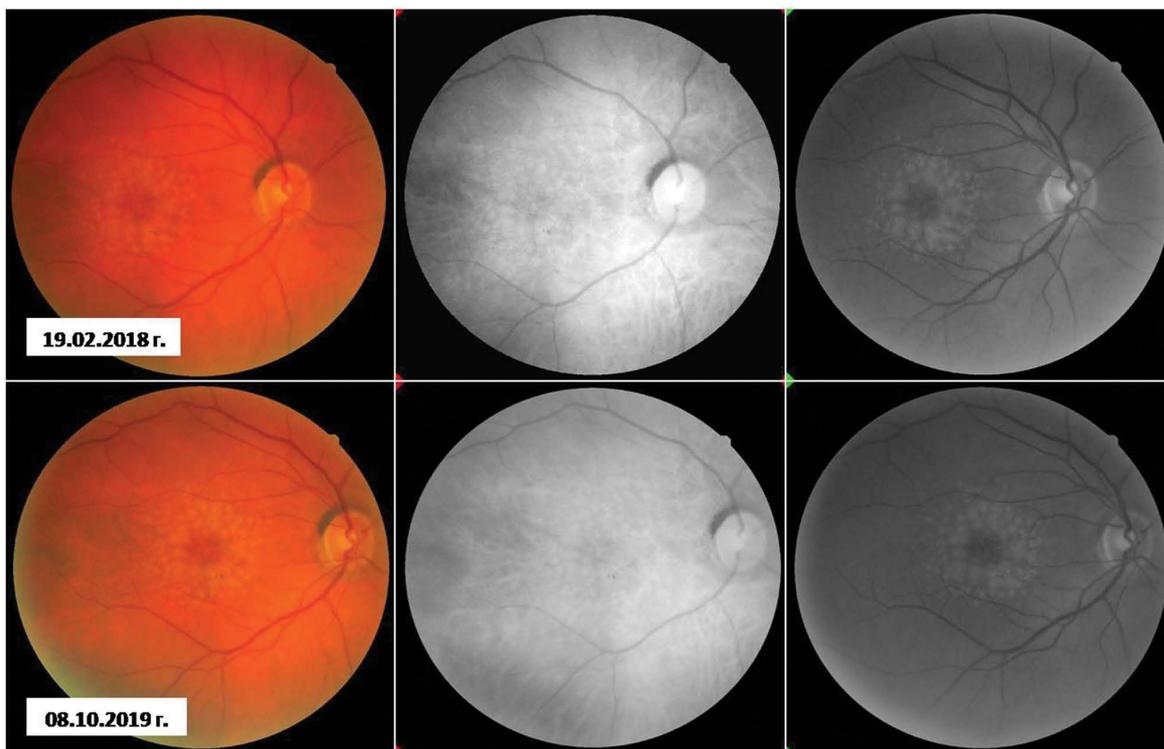


Рис. 4. Отсутствие динамики в состоянии глазного дна у пациента Ч. с промежуточной стадией ВМД (категория AREDS-3) на фоне приема офтальмонутрицевтика «Ретинорм» (19 месяцев наблюдения, 9 курсов приема): не отмечается увеличения числа и размеров друз

Fig. 4. Lack of dynamics in the state of the fundus in the patient Ch. with intermediate stage of AMD (category AREDS-3) while taking Retinorm ophthalmonutraceuticals (19 months of observation, 9 courses of therapy): no increase in the number and size of drusen

у 93,9 % пациентов при сроках наблюдения до 12 месяцев. При проведении повторных курсов «Ретинорм» хорошо переносился большинством участников наблюдения (97,1 %), а режим приема характеризовался пациентами как комфортный.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Joachim N., Michell P., Burlutsky G. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2482–2489. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.002
- Wang L.W., Xinui Su, Xiang Li. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systemic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2014;2:106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417
- The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997
- Зайцева О.В., Сарыгина О.И. Результаты долгосрочного наблюдения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на фоне приема лютеинсодержащего препарата. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;2:70–76. [Zayceva O.V., Sarigina O.I. Results of long-term follow-up of patients with age-related macular degeneration while taking a lutein-containing drug. *Russian ophthalmological journal = Rossijskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2016;2:70–76 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076
- Olson J.H., Erie J.C., Bakri S.J. Nutritional Supplementation and Age-Related Macular Degeneration. *Seminars in Ophthalmology*. 2011;26:3:131–136. DOI: 10.3109/08820538.2011.577131
- Li L.H., Lee J., Leung H.H., Lam W.C., Fu Z., Lo A.C.Y. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients*. 2020;12:1721. DOI: 10.3390/nu12061721
- Ковалевская М.А., Милоткина С.О. Эффективность консервативного лечения пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Янченко С.В. — концепция исследования, сбор материала, статистическая обработка материала, написание текста статьи;
Мальшев А.В. — концепция исследования, написание и научное редактирование текста статьи;
Сахнов С.Н. — концепция исследования, написание и научное редактирование текста статьи;
Балаян А.С. — участие в сборе материала и написании текста статьи;
Сергиенко А.А. — участие в сборе материала и написании текста статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
КФ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сахнов Сергей Николаевич
кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой глазных болезней, директор
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Балаян Ани Сейрановна
врач-офтальмолог офтальмологического отделения
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Сергиенко Алексей Анатольевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

- Вестник офтальмологии*. 2015;131(2):81–88. [Kovalevskaya M.A., Milutkina S.O. The effectiveness of conservative treatment in patients with dry age-related macular degeneration. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2015;131(2):81–88 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131281-88
- Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Степанова М.А. Клиническая эффективность применения препарата Нутроф Тотал у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;2:90–95. [Eskina E.N., Belogurova A.V., Stepanova M.A. Clinical efficacy of Nutrof Total in patients with dry age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal = Rossijskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2016;2:90–95 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-90-95
 - Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Гветадзе А.А., Сморгочкова А.С. Применение офтальмонутрицевтика при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):86–92. [Eskina E.N., Belogurova A.V., Gvetadze A.A., Smorchkova A.S. Application of ophthalmonutraceuticals for dry age-related macular degeneration. *Annals of ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):86–92 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013604186
 - Дорофеев Д.А. Лютеинсодержащие нутрицевтики с антиоксидантным действием при первичной открытоугольной глаукоме, сочетающейся с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2018;15(3):338–347. [Dorofeev D.A. Lutein-containing antioxidants in patients with primary open-angle glaucoma and dry type of AMD. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2018;15(3):338–347 (In Russ.)]. DOI: 10/18008/1816-5095-2018-3-338-347
 - Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. *Офтальмохирургия*. 2016;1:73–77. [Shpak A.A. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmohirurgiya*. 2016;1:73–77 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2016-1-73-77

ABOUT THE AUTHORS

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

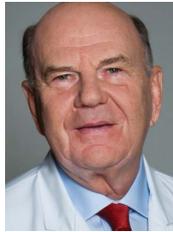
Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
Malyshev Alexei V.
MD, Professor, head of ophthalmology department
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Kuban State Medical University
Krasnodar branch IRTC «Eye Microsurgery» named after Acad. S.N. Fyodorov
Sakhnov Sergey N.
PhD, head of ophthalmology department, director
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
Balayan Anni S.
ophthalmologist
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
Sergienko Alexey A.
PhD, ophthalmologist
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Эффективность профилактики развития катаракты после витрэктомии у пациентов с эпиретинальной мембраной

В.В. Дашина¹В.А. Порханов¹А.В. Малышев^{1,2}С.В. Янченко^{1,2}З.Ж. Аль-Рашид^{1,2}, А.С. Балаян¹

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

² ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):811–816

Цель: оценить эффективность профилактики катарактогенеза у пациентов с эпиретинальной мембраной (ЭРМ) после витрэктомии на основе применения пиреноксина. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 72 больных (64,5 ± 6,4 года; 31 мужчина, 41 женщина) с эпиретинальной мембраной до и после проведения микроинвазивной витрэктомии 25G с удалением ЭРМ. Пациенты 1-й группы (36 глаз), помимо стандартного фармакологического сопровождения, получали инстилляции офтальмологического раствора пиреноксина (Наталин®) 3 раза в сутки 6 месяцев, а больные, вошедшие во 2-ю группу, только стандартную терапию (контроль). Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также фоторегистрацию состояния хрусталика с оценкой интенсивности его помутнений (при их наличии) по классификации LOCS-III с расчетом показателя развития катаракты (ПРК). Контрольными точками были осмотр до витрэктомии и через 6 месяцев после операции. В контрольных точках также оценивали частоту (долю) помутнений хрусталика в группах наблюдения. **Результаты.** У пациентов 1-й группы (инстилляции пиреноксина) через 6 месяцев после витрэктомии и удаления ЭРМ были зафиксированы следующие показатели: частота развития начальной катаракты на 5,6 %; ПРК — 0,36 ± 0,03 балла, повышение максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) — с 0,31 ± 0,03 до 0,6 ± 0,05. У больных 2-й группы (контроль) аналогичные показатели достоверно отличались от данных 1-й группы: частота развития катаракты — 36,1 % ($\chi^2 > 3$; $p < 0,05$); ПРК — 3,1 ± 0,3 балла ($p < 0,01$); повышение МКОЗ с 0,3 ± 0,05 до 0,43 ± 0,1 ($p < 0,05$). **Заключение.** Офтальмологический препарат на основе пиреноксина (Наталин®) продемонстрировал достаточно высокую эффективность в профилактике развития катаракты у пациентов после витрэктомии с удалением эпиретинальной мембраны.

Ключевые слова: катаракта, витрэктомия, эпиретинальная мембрана, пиренонсин

Для цитирования: Дашина В.В., Порханов В.А., Малышев А.В., Янченко С.В., Аль-Рашид З.Ж., Балаян А.С. Эффективность профилактики развития катаракты после витрэктомии у пациентов с эпиретинальной мембраной. *Офтальмология*. 2020;17(4):811–816. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-811-816>

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

Конфликт интересов отсутствует



Effectiveness of the Cataract Prevention in Patients with Epiretinal Membrane after Vitrectomy

V.V. Dashina¹, V.A. Porhanov¹, A.V. Malyshev^{1,2}, S.V. Yanchenko^{1,2}, Z.Z. Al-Rashyd^{1,2}, A.S. Balayan¹

¹Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

²Kuban State Medical University
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):811–816

Purpose: to evaluate effectiveness of cataractogenesis prophylaxis in patients with epiretinal membrane (ERM) after vitrectomy based on the pirenixin use. **Patients and methods.** The study included 72 patients (64.5 ± 6.4 years old; 31 men, 41 women) with ERM before and after 25G microinvasive vitrectomy with removal of ERM. The 1-st group patients (36 eyes) received pirenixin instillation (Catalin®; 3 times a day, 6 months) in addition to the standard pharmacological support. The 2-nd group patients received only standard therapy. All patients underwent: standard ophthalmologic examination; lens state photoregistration with an assessment of lens opacities intensity (LOCS-III classification) with the calculation of the cataract development index (CDI). These were control points: examination before vitrectomy and 5 months after surgery. At control points, the incidence of lens opacities in the observation groups was also evaluated. Statistical analysis included: calculation of the mean and its standard deviation ($M \pm s$); assessment of the significance of differences in control points with each group (Wilcoxon's T-test) and between groups (Mann–Whitney U-test); Pearson chi-square test. **Results:** In the 1-st group (pirenixin instillation), 6 months after vitrectomy and ERM removal, the following indicators were noted: the initial cataract incidence was 5.6 %; CDI — 0.36 ± 0.03 points, increasing the maximum corrected visual acuity (MCVA) from 0.31 ± 0.03 to 0.6 ± 0.05. In the 2-nd group similar indicators significantly differed from the 1-st group data: the initial cataract incidence was 36.1 % (Pearson chi-square test > 3; $p < 0.05$); CDI — 3.1 ± 0.3 points ($p < 0.01$); the MCVA increase from 0.3 ± 0.05 to 0.43 ± 0.1 ($p < 0.05$). **Conclusion.** Pirenixin (Catalin®) has demonstrated quite high efficacy in the cataract prevention in patients after vitrectomy with ERM removal.

Keywords: cataract, vitrectomy, epiretinal membrane, pirenixine

For citation: Dashina V.V., Porhanov V.A., Malyshev A.V., Yanchenko S.V., Al-Rashyd Z.Z., Balayan A.S. Effectiveness of the Cataract Prevention in Patients with Epiretinal Membrane after Vitrectomy. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):811–816. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-811-816>

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

There is no conflict of interests

Микроинвазивная витрэктомия калибра 25–27G с использованием инструментов 29G является эффективным вмешательством для больных с витреоретинальной патологией, поскольку в большинстве случаев позволяет добиться восстановления анатомических соотношений заднего отрезка глазного яблока и повысить зрительные функции пациентов [1–3]. Несмотря на это, в послеоперационном периоде у значительной части больных (от 20 до 80 %) отмечается развитие или прогрессирование катаракты, приводящей к снижению эффекта операции, касающегося зрительных функций [3–6]. Учитывая микроинвазивность хирургического вмешательства, одним из механизмов развития катаракты в послеоперационном периоде принято считать оксидативный стресс (как реакцию на хирургическую травму), что определяет направленность лечебного воздействия [3, 4, 6].

Однако ранее проведенные исследования показали, что пероральное применение антиоксиданта и антигипоксанта прямого действия на основе этилметилгидроксипиридин сукцината (Мексидол®) оказалось недостаточно эффективным в профилактике развития помутнений хрусталика после витрэктомии, так же как и прием низкомолекулярных антиоксидантов (витамин Е, витамин С, бета-каротин, зеаксантин) в лечении

сенильной катаракты [3, 7]. Вместе с тем достаточно эффективным оказалось местное применение (в виде инстилляций) митохондриально направленного антиоксиданта пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (Визомитин®) как в лечении сенильной катаракты, так и в профилактике катарактогенеза у пациентов, перенесших витрэктомию [3, 8].

Таким образом, актуальной задачей является проведение дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности местного применения антикатарактальных препаратов с антиоксидантными свойствами. Учитывая это, в настоящем исследовании мы решили оценить клиническую эффективность препарата пиреноксин (Каталин®) у пациентов с наличием эпиретинальной мембраны и тракционным макулярным синдромом после выполнения микроинвазивной витрэктомии с удалением ЭРМ.

Известно, что противокатарактальное действие пиреноксина включает в себя следующие основные механизмы: ингибирование действия хиноновых соединений (продуктов нарушенного метаболизма ароматических аминокислот в хрусталике) и замедление процесса денатурации (перехода растворимого белка хрусталика в нерастворимую форму); нормализацию обмена глюкозы в хрусталике и препятствие

отложению сорбита; стабилизацию клеточных мембран [9–12]. Кроме того, ряд публикаций указывает на антиоксидантные свойства пиреноксина, связанные с его способностью ингибировать перекисное окисление липидов (в том числе в хрусталике млекопитающих), что обуславливает возможность его использования для профилактики катарактогенеза у пациентов после витрэктомии [11, 12]. Вышеуказанные исследования проводились на лабораторных животных, однако в доступной научной литературе нам не удалось обнаружить данные о возможности использования пиреноксина в профилактике развития катаракты у пациентов после витрэктомии и удаления ЭРМ.

Приведенные соображения определили актуальность и цель настоящего исследования.

Цель: оценить эффективность профилактики катарактогенеза на основе применения пиреноксина у пациентов с эпиретинальной мембраной после витрэктомии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 72 больных ($64,5 \pm 4,4$ года; 31 мужчина, 41 женщина) с эпиретинальной мембраной. Дизайн исследования: проспективное открытое исследование. Критерии включения: наличие эпиретинальной мембраны с тракционным макулярным синдромом (присутствие показаний к удалению ЭРМ); отсутствие катаракты либо наличие начальных помутнений хрусталика (начальная сенильная катаракта); возраст старше 45 и младше 75 лет. Критерии исключения: присутствие умеренных, выраженных или тотальных помутнений хрусталика (незрелая, зрелая, перезрелая сенильная катаракта); сахарный диабет; тяжелая соматическая патология, препятствующая проведению хирургического лечения; наличие сопутствующей офтальмологической патологии (воспалительные заболевания глаз, глаукома, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки); операции на стекловидном теле и сетчатке и/или эписклеральные вмешательства по поводу отслойки сетчатки в анамнезе.

Всем пациентам была выполнена закрытая субтотальная витрэктомия с применением инструментов 25–29G (Constellation, Alcon, USA) по стандартной методике с удалением кортикальных слоев стекловидного тела, задней гиалоидной мембраны (при контрастировании суспензией триамцинолона) и эпиретинальной мембраны с заполнением витреальной полости сбалансированным солевым раствором (Balanced Salt Solution — BSS) или стерильным воздухом.

Больные, включенные в исследование, были распределены на две группы. Пациенты 1-й группы (36 глаз), помимо стандартного фармакологического сопровождения, получали инстилляцию офтальмологического раствора пиреноксина (Каталин® 3 раза в сутки 6 месяцев), а больные, вошедшие во 2-ю группу, только стандартную терапию (контроль) [9, 10]. Стандартная послеоперационная терапия включала инстилляцию 0,5 % левофлоксацина

(3 раза в сутки 7–10 дней); 0,1 % дексаметазона (3 раза в сутки 10 дней, 2 раза в сутки 10 дней, 1 раз в сутки 10 дней); 0,09 % бромфенака (1 раз в сутки 1 месяц).

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, фоторегистрацию состояния хрусталика с оценкой интенсивности его помутнений (при их наличии) по классификации LOCS-III с расчетом показателя развития катаракты (ПРК), оптическую когерентную томографию (Opto-Vue) для оценки состояния сетчатки [14–16]. Контрольными точками были осмотр до витрэктомии и через 6 месяцев после нее. В контрольных точках также оценивали частоту (долю) помутнений хрусталика в группах наблюдения.

Статистическая обработка (Statistica 10.0) включала: расчет среднего и его стандартного отклонения ($M \pm s$), оценку достоверности различий в контрольных точках внутри каждой группы (T -критерий Уилкоксона) и между группами наблюдения (U -критерий Манна — Уитни), расчет критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $\chi^2 > 3$; $p < 0,05$ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными критериями эффективности профилактики развития катаракты у пациентов с тракционным макулярным синдромом, обусловленным наличием эпиретинальной мембраны, после проведения витрэктомии и удаления ЭРМ в нашем исследовании служили частота (доля, %) катаракты у пациентов обеих групп в контрольных точках (до витрэктомии и через 6 месяцев после нее), динамика показателя развития катаракты по шкале LOCS-III. В качестве дополнительного критерия анализировали динамику максимальной скорректированной остроты зрения в контрольных точках. Информация о величине вышеуказанных показателей представлена в таблицах 1–3.

Как представлено в таблице 1, на момент включения в исследование частота (доля) начальной катаракты у пациентов обеих групп не имела статистически достоверных отличий. Через 6 месяцев после витрэктомии увеличение частоты катаракты было зафиксировано как в 1-й группе (увеличение на 5,6 %, развитие катаракты у 2 человек с ранее интактным хрусталиком), так и во 2-й группе (увеличение на 36,1 %, развитие катаракты у 13 человек). Однако в 1-й группе наблюдения увеличение частоты катаракты было статистически недостоверным, а во 2-й группе — достоверным. В результате в конечной контрольной точке различие между группами наблюдения по частоте катаракты оказалось статистически достоверным. С нашей точки зрения, приведенные факты позволяют считать, что длительное местное применение пиреноксина (инстилляций в течение 6 месяцев после витрэктомии) дает возможность снизить вероятность развития катаракты у пациентов с эпиретинальной мембраной и интактным хрусталиком.

Динамика показателя развития катаракты (ПРК, шкала LOCS-III, баллы) представлена в таблице 2.

Таблица 1. Частота (доля) катаракты у пациентов обеих групп в контрольных точках**Table 1.** Cataract incidence (proportion) in both groups patients at control points

Оцениваемые показатели / Estimated indicators	1-я группа / 1st group	2-я группа / 2nd group	Достоверность различия между группами, критерий χ^2 / Statistical significances of differences between groups, Pearson chi-square test
Частота катаракты до витрэктомии, % (n_1/n_2) / Cataract incidence before vitrectomy, % (n_1/n_2)	25 % 9 / 36	22,2 % 8 / 36	$\chi^2 < 3$ $p > 0,05$
Частота катаракты через 6 месяцев после витрэктомии, % (n_1/n_2) / Cataract incidence 6 months after vitrectomy, % (n_1/n_2)	30,6 % * 11 / 36	58,3 % * 21 / 36	$\chi^2 > 3$ $p < 0,05$

Примечание: n_1 — пациенты с помутнениями хрусталика; n_2 — все пациенты группы; * — достоверность отличия внутри 1-й группы, $\chi^2 < 3$; $p > 0,05$; * — достоверность отличия внутри 2-й группы, $\chi^2 > 3$; $p < 0,01$.

Note: n_1 — patients with cataract; n_2 — all patients of the group; * — significance of differences within the 1st group: Pearson chi-square test < 3 ; $p > 0.05$; * — significance of differences within the 2nd group: Pearson chi-square test > 3 ; $p < 0.01$.

Таблица 2. Динамика показателя развития катаракты (по LOCS-III) в контрольных точках**Table 2.** Cataract development index (LOCS-III) dynamics at control points

Показатель развития катаракты / Cataract development index	1-я группа / 1st group	2-я группа / 2nd group	Достоверность различия между группами, U-критерий Манна — Уитни / Statistical significances of differences between groups, Mann—Whitney U-test
До витрэктомии ($M \pm s$), баллы / Before vitrectomy ($M \pm s$), points	0,21 \pm 0,01	0,22 \pm 0,01	$p > 0,05$
Через 6 месяцев после витрэктомии ($M \pm s$), баллы / 6 months after vitrectomy ($M \pm s$), points	0,36 \pm 0,03	3,1 \pm 0,3*	$p < 0,01$

Примечание: * — достоверность различий в контрольных точках внутри группы, t-критерий Уилкоксона, $p < 0,01$.

Note: * — significance of differences at control points within group, Wilcoxon t-test, $p < 0.01$.

Таблица 3. Динамика максимальной корригированной остроты зрения в контрольных точках**Table 3.** Maximum corrected visual acuity at control points

Максимальная корригированная острота зрения / Maximum corrected visual acuity	1-я группа / 1st group	2-я группа / 2nd group	Достоверность различия между группами, U-критерий Манна — Уитни / Statistical significances of differences between groups, Mann—Whitney U-test
До витрэктомии ($M \pm s$), баллы / Before vitrectomy ($M \pm s$), points	0,31 \pm 0,03	0,3 \pm 0,05	$p > 0,05$
Через 6 месяцев после витрэктомии ($M \pm s$), баллы / 6 months after vitrectomy ($M \pm s$), points	0,6 \pm 0,05*	0,43 \pm 0,1*	$p < 0,05$

Примечание: * — достоверность различий в контрольных точках внутри группы, t-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.

Note: * — significance of differences at control points within group, Wilcoxon t-test, $p < 0.05$.

При включении в исследование ПРК 1-й группы (9 пациентов с начальной катарактой) достоверно не отличался от ПРК 2-й группы (8 пациентов с начальными катарактальными изменениями хрусталика).

Увеличение ПРК в конечной контрольной точке было отмечено в обеих группах (табл. 2). Вместе с тем увеличение ПРК у пациентов 1-й группы (на фоне длительных инстилляций пиреноксина) через 6 месяцев после витрэктомии оказалось статистически недостоверным. В то время как у пациентов 2-й группы (стандартное фармакологическое сопровождение в послеоперационном периоде) в конечной контрольной точке увеличение ПРК было достоверным. При этом значительное прогрессирование помутнений наблюдалось во всех слоях хрусталика с выраженными изменениями значений цвета и помутнения ядра. Различия между группами наблюдения через 6 месяцев после витрэктомии оказались статистически достоверными. По нашему мнению, полученные результаты дают основание утверждать, что включение длительных инстилляций пиреноксина в состав послеоперационного фармакологического сопровождения у пациентов с эпиретинальной мембраной и начальной катарактой

позволяет минимизировать риски прогрессирования катарактальных изменений хрусталика.

Динамика максимальной корригированной остроты зрения (как дополнительного критерия эффективности профилактики катарактогенеза) представлена в таблице 3. Как следует из представленных данных, максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов обеих групп на момент включения в исследование не имела различий.

Как показано в таблице 3, в конечной контрольной точке у пациентов обеих групп было отмечено достоверное повышение МКОЗ, что закономерно было связано с восстановлением анатомических соотношений заднего отрезка глазного яблока после удаления эпиретинальной мембраны (купирование или уменьшение ретинального отека вследствие устранения тракционного воздействия ЭРМ, устранение отслойки нейроретинальной сетчатки) [1, 2, 16]. Вместе с тем у пациентов 1-й группы (длительные инстилляций пиреноксина) через 6 месяцев после витрэктомии определялась достоверно более высокая острота зрения, чем у пациентов 2-й группы. По-видимому, этот факт может быть объяснен меньшей частотой катаракты у пациентов

1-й группы (табл. 1), а также отсутствием достоверно-го увеличения показателя развития катаракты (табл. 2) по сравнению с данными пациентов 2-й группы.

В целом полученные нами результаты, а именно: достоверно меньшая частота катаракты, достоверно меньшая величина показателя развития катаракты и достоверно большая величина максимальной скорректированной остроты зрения у пациентов 1-й группы, могут быть объяснены антикатарактальным действием пиреноксина (Каталин®), в том числе и его антиоксидантными свойствами [11, 12]. Вместе с тем для верификации антиоксидантного воздействия пиреноксина необходимо проведение дальнейших исследований с оценкой показателей про- и антиоксидантной системы слезной жидкости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mohamed S., Claes C., Tsang C.W. Review of small gauge vitrectomy: progress and innovations. *J Ophthalmol.* 2017;2017:6285869. DOI: 10.1155/2017/6285869
- Sborgia G., Niro A., Sborgia L. One-year outcomes of 27-gauge versus 25-gauge pars plana vitrectomy for uncomplicated rhegmatogenous retinal detachment repair. *International Journal of Retina and Vitreous.* 2019;5(13):1807–13. DOI: 10.1186/s40942-019-0164-0
- Мальшев А.В., Дашина В.В., Янченко С.В. Профилактика катарактогенеза после витрэктомии. Современные проблемы науки и образования. 2017;5. [Malyshev A.V., Dashina V.V., Yanchenko S.V. Prophylaxis of cataractogenesis after vitrectomy. Modern problems of science and education = *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya.* 2017;5 (In Russ.)]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26852>
- Beebe D.C., Holekamp N.M., Siegfried C. Vitreoretinal influences on lens function and cataract. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1568):1293–1300. DOI: 10.1098/rstb.2010.0228
- Do D.V., Gichuhi S., Vedula S.S. Surgery for post-vitrectomy cataract. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* 2013;12:CD006366. DOI: 10.1002/14651858.CD006366.pub3
- Feng H., Adelman R.A. Cataract formation following vitreoretinal procedures. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:1957–1965. DOI: 10.2147/OPTH
- Cui H., Kong Y., Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Journal of signal transduction.* 2012;2012:646354.
- Еричев В.П., Козлова И.В., Рещикова В.С., Алексеев В.Н. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой. *Национальный журнал глаукома.* 2016;15(1):61–69. [Erichew V.P. Kozlova I.V., Reshikova V.S., Alekseev V.N. Clinical study of the effectiveness and safety of Visomitin®, eye drops, in patients with age-related cataract. *National Journal of Glaucoma = Natsional'nyy zhurnal glaucoma.* 2016;15(1):61–69 (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. *Офтальмология: нац. руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014:736. [Avetisov S.E.,

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Офтальмологический препарат на основе пиреноксина (Каталин®) продемонстрировал достаточно высокую эффективность в профилактике развития катаракты у пациентов после витрэктомии с удалением эпиретинальной мембраны, что позволяет рекомендовать его включение в состав послеоперационного фармакологического сопровождения у данной категории пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Дашина В.В. — концепция исследования, сбор материала, статистическая обработка материала, написание текста;
 Порханов В.А. — концепция исследования, редактирование текста;
 Мальшев А.В. — концепция исследования, написание и редактирование текста статьи;
 Янченко С.В. — участие в сборе материала, участие в статистической обработке материала, написание и редактирование текста статьи;
 Аль-Рашид З.Ж. — участие в написании статьи и статистической обработке материала;
 Балаян А.С. — участие в сборе материала и написании текста статьи.

- Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Tahchidi H.P. *Ophthalmology: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2014:736 (In Russ.)].
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С., Бржецкий В.В. *Рациональная фармакотерапия в офтальмологии.* М.: 2011:1072. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Astakhov Yu.S., Brzhesky V.V. *Rational pharmacotherapy in ophthalmology.* Moscow: 2011:1072 (In Russ.)].
- Ciuffi M., Neri S., Franchi-Micheli S. Protective effect of pirenexine and U₇₃₁₂₂ on induced lipid peroxidation in mammalian lenses, an in vitro, ex vivo and in vivo study. *Exp. Eye Res.* 1999;68(3):347–359. DOI: 10.1006/exer.1998.0612
- Cantore M., Siano S., Coronello M. Pirenexine prevents oxidative effects of argon fluoride excimer laser irradiation in rabbit corneas: biochemical, histological and cytofluorimetric evaluations. *J. Photochem. Photobiol.* 2005;78(1):35–42. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2004.09.005
- Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. *Офтальмохирургия.* 2016;1:73–77. [Shpak A.A. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftalmohirurgiya.* 2016;1:73–77 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2016-1-73-77
- Chylack L.T., Wolfe J.K., Singer D.M. The lens opacities classification system III. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111(6):831–836.
- Шипилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Мальшев А.В., Эксюзан З.А. Фиксатор устройства для получения фотоизображений «глазной поверхности». *Современные проблемы науки и образования.* 2013;6:689–690. [Shipilov V.A., Yanchenko S.V., Sakhnov S.N., Malyshev A.V., Eksuzjan Z.A. Latch device for obtaining photos of ocular surface. Modern problems of science and education = *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya.* 2013;6:689–690 (In Russ.)].
- Ламброзо Б., Рисполи М. ОКТ сетчатки. *Метод анализа и интерпретации.* М.: Апрель, 2012:84. [Lumbroso B., Rispoli M. OCT of the retina. *Method of analysis and interpretation.* Moscow: April; 2012:84 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
 Дашина Вера Викторовна
 врач-офтальмолог офтальмологического отделения
 ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
 Порханов Владимир Алексеевич
 доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач
 ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

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

ABOUT THE AUTHORS

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
 Dashina Vera V.
 ophthalmologist
 1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
 Porhanov Vladimir A.
 MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Scientific Research Institution
 1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

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

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

ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Аль-Рашид Зияд Жрейс
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог офтальмологического отделения
ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Балаян Ани Сейрановна
врач-офтальмолог офтальмологического отделения
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

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

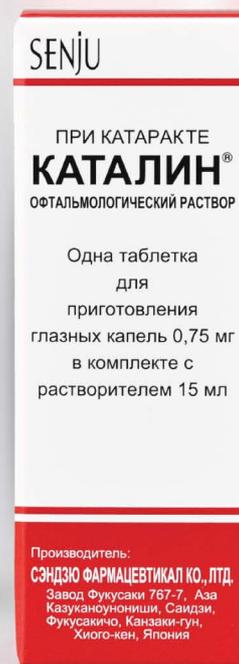
Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
Al-Rashyd Zijad Z.
ophthalmologist
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1
Balayan Anni S.
ophthalmologist
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

SENJU

Японская фармацевтическая компания
представляет в России свои
офтальмологические препараты

Японское качество.
Для уверенного
взгляда в будущее.



НАКВАН®
Капли глазные 0,09%

НПВС, действующее вещество - Бромфенак
(капли глазные)

КАТАЛИН®
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

Антикатарактный препарат, действующее вещество
- Пиреноксин (офтальмологический раствор)

Автоматизированная система информационной поддержки врача-офтальмолога для морфологического описания состояния диска зрительного нерва

Е.Г. Танаева^{1,2}Р.Г. Хафизов¹

¹ ФГБОУ ВО «Поволжский государственный технологический университет»
пл. Ленина, 3, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, 424000, Российская Федерация

² ГБУ РМЭ «Республиканская офтальмологическая больница им. Г.И. Григорьева»
ул. Пролетарская, 68а, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, 424000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):817–823

Цель: разработка автоматизированной системы поддержки принятия решений врачом-офтальмологом для решения задач по морфологическому описанию состояния диска зрительного нерва в норме и при патологии. **Методы.** В качестве базового алгоритма разработанной системы поддержки принятия решений (СППР) лежит алгоритм накопления отсчетов яркости по диагонали, что позволяет решать задачу выделения границы диска зрительного нерва (ДЗН). На основе данного алгоритма предложены для выполнения следующих задач обработки изображений глазного дна следующие методики: выделение ДЗН, морфологическое описание границы ДЗН, выделение экскавации ДЗН. Проведено экспериментальное исследование влияния параметров на эффективность метода выделения ДЗН. **Результаты.** Оценка эффективности предложенного алгоритма выделения границы на модели ДЗН показала, что величина перекрытия составила в среднем 0,985, что говорит о высокой точности. То есть алгоритм оценки диаметра изображения ДЗН достаточно устойчив к изменению таких параметров, как влияние уровня шума в сцене и смещение координат центра строка накопления отсчетов от координат центра изображения. Оценка эффективности методики морфологического описания границы ДЗН показала, что в среднем значение первой производной результата накопления отсчетов яркости по диагонали для изображений ДЗН с размытыми границами в 2 раза меньше, чем для изображений ДЗН с четкими границами. Исследована эффективность метода выделения границы для оценки величины экскавации ДЗН. Получено, что погрешность оценки величины экскавации составила в среднем 8,43 %. **Заключение.** Предложенная система поддержки принятия решений позволяет автоматизировать процесс морфологического описания состояния ДЗН, в частности таких его параметров, как состояние границы и размер экскавации. Данный метод может быть использован при создании медицинских экспертных систем и программного обеспечения по обработке изображений глазного дна.

Ключевые слова: диск зрительного нерва, цифровые изображения глазного дна, экскавация диска

Для цитирования: Танаева Е.Г., Хафизов Р.Г. Автоматизированная система информационной поддержки врача-офтальмолога для морфологического описания состояния диска зрительного нерва. *Офтальмология*. 2020;17(4):817–823. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-817-823>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Automated Expert Support System for Optic Nerve Head Morphological Description

E.G. Tanaeva^{1,2}, R.G. Khafizov¹

¹ Volga State University of Technology

Lenin sq., 3, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424000, Russian Federation

² Republican G.I. Grigoriev Ophthalmologic Hospital

Proletarskaya str., 68A, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424000, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):817–823

Purpose. To develop the automated expert support system for optic nerve head morphological description in normal conditions and in pathology. **Methods.** The proposed expert support system is based on the integration algorithm of luminance samples along the diagonal, it allows to detect the optic nerve head border. On the basis of this algorithm the method for solving the following tasks of fundus image processing have been proposed: detecting of the optic nerve head border, method of the morphological description of the optic nerve head boundary, method of the determining the value of the disk excavation. An experimental study of the parameters effect on the effectiveness of the optic nerve head detecting method was made. **Results.** The effectiveness assessment of the proposed border detection algorithm on the optic nerve head model has showed that the amount of overlap averaged 0.985, which indicates high quality. It was found that the algorithm for estimating the diameter of the single-sided optic nerve head image is sufficiently resistant to changes in such parameters as the influence of the noise level in the scene and the offset of the strobe center coordinates of the samples accumulation from the image center coordinates. Evaluation of the efficiency of the optic nerve head borders morphological description has showed that the value of the first-order derivative of the result of accumulation of luminance readings diagonally for images of optic nerve head with blurred boundaries is 2 times smaller than for images of optic nerve head with clear boundaries. The effectiveness of the method of selecting the border for assessment the disk excavation size was examined. It was obtained that the error in estimating the magnitude of excavation amounted to an average of 8.43 %. **Conclusions.** The presented expert support system allows to automate the process of optic disk morphological description, in particular, such parameters as the state of the border and the size of the disk excavation. This method can be used to create medical expert systems and software for fundus images processing.

Keywords: optic nerve head, digital fundus images, disk excavation

For citation: Tanaeva E.G., Khafizov R.G. The Automated Expert Support System for Optic Nerve Head Morphological Description. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):817–823. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-817-823>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Диск зрительного нерва (ДЗН) является центральным объектом на цифровых изображениях глазного дна. Патология ДЗН многообразна и составляет более 40 % всей патологии глазного дна [1]. Стандартная обработка изображений глазного дна включает процессы обнаружения и сегментации ДЗН, а также алгоритмы более высокого уровня, такие как выделение и правильная интерпретация его характеристик. Основными морфологическими характеристиками ДЗН являются его размер, форма, цвет, выраженность границ. Экскавация ДЗН — специфический параметр, который особенно важен при динамическом наблюдении пациентов с глаукомой. Существующие методы и алгоритмы обработки изображений глазного дна, посвященные вопросу обнаружения и сегментации ДЗН, характеризуются широким спектром теоретических и эвристических подходов, отсутствием универсальной методологии и не всегда дают приемлемый результат как для решения задач сегментации, так и для решения диагностических задач [2–8]. Кроме того, гораздо меньше внимания уделено вопросам автоматизации описания и интерпретации морфологии ДЗН, которые играют решающую роль в диагностике патологии ДЗН.

Таким образом, обнаружение границ ДЗН, а также автоматизацию описания морфологии ДЗН можно считать актуальной задачей.

МЕТОДЫ

Предложена СППР для врача-офтальмолога, позволяющая решать следующие задачи обработки изображений глазного дна (рис. 1):

- выделение границы ДЗН;
- морфологическое описание границ ДЗН;
- выделение экскавации диска (ЭД).

АЛГОРИТМ ВЫДЕЛЕНИЯ ГРАНИЦЫ ДЗН

Для выделения границы ДЗН разработан алгоритм повышения отношения сигнал/шум путем накопления отсчетов яркости в сечениях по диагонали изображения диска зрительного нерва [9, 10]. Для более качественной сегментации в случае, если форма ДЗН отличается от округлой, был разработан более универсальный вариант «веерного накопления» — это алгоритм накопления, который позволяет выделять границы ДЗН не только округлой, но и овальной формы. Пороговую обработку при веерном накоплении надо проводить отдельно для каждого сектора в строке накопленных отсчетов яркости по среднему значению уровня яркости для данного сектора. Для уменьшения

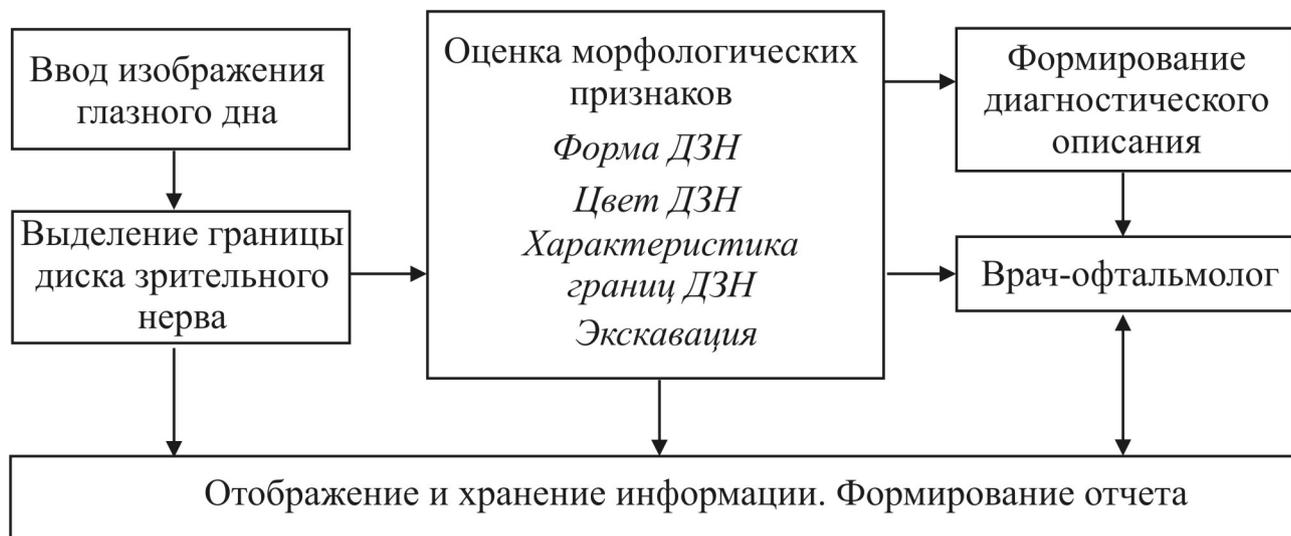


Рис. 1. Автоматизированная система информационной поддержки врача-офтальмолога

Fig. 1. The expert support system for ophthalmologists

влияния сосудов на результат обработки накопление проводится в красном цветовом канале.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА

Для оценки эффективности разработанного алгоритма выделения границ изображения ДЗН было исследовано влияние параметров на данный алгоритм, в частности, устойчивость к уровню шума в сцене, а также влияние смещения координат центра строба накопления отсчетов яркости от координат центра изображения ДЗН. Для получения количественных характеристик использована модель изображения ДЗН с известными характеристиками. В данном исследовании диаметр D модели изображения ДЗН составил 71 пиксель. Устойчивость алгоритма определялась по изменению величины $k_D = \hat{D}/D$ отношения оценки диаметра \hat{D} к истинному значению диаметра D изображения ДЗН при изменении СКО σ шума в сцене, при изменении количества накапливаемых строк, а также при смещении координат центра строба накопления отсчетов яркости от координат центра изображения ДЗН.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФОЛОГИИ ГРАНИЦ ДЗН

Как известно, в норме ДЗН имеет относительно четкие границы, а при множестве патологических состояний четкость границ теряется, и это становится основным признаком, отличающим патологически измененный ДЗН от нормального. Изображения ДЗН с размытыми границами характеризуются линейным нарастанием (спадом) яркости в области фронтов по сравнению с результатом накопления для ДЗН с нормальными границами. Для выявления этого признака предлагается использовать первую производную значений яркости в накопленной строке яркостей [12]. Для случая цифровых изображений используется дискретный аналог первой производной:

$$\Delta S_z(n) = S_z(n) - S_z(n-1).$$

Значения функции ΔS_z будут существенно отличаться для изображений ДЗН с размытыми границами и ДЗН с нормальными границами, т.к. скорость нарастания (спада) яркости в области фронтов разная.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСКАВАЦИИ ДЗН

Предложенный алгоритм накопления отсчетов яркости в сечениях по диагонали может быть применен для определения экскавации ДЗН. Экскавация ДЗН — специфический параметр, который особенно важен при динамическом наблюдении пациентов с глаукомой. Для описания экскавации принято применять отношение экскавации к диску (Э/Д), этот показатель является важной характеристикой, которую необходимо исследовать в ходе осмотра глазного дна [11].

Для этого проводится двухпроговая обработка с целью выделения контура ДЗН и области экскавации. Алгоритм определения экскавации показан на рисунке 2. Произведя пороговую обработку в строке накопленных отсчетов яркости по среднему значению уровня яркости, получаем границу ДЗН. Далее для результата накопления отсчетов яркости в сечениях S_n по диагонали строим гистограмму распределения яркостей (рис. 2а). На гистограмме распределения яркостей достаточно хорошо выделяется участок с яркостью от 155 до 165. Далее проводим пороговую обработку с уровнем 150 и в результате получаем диаметр участка экскавации. На рисунке 2б представлено изображение ДЗН с выделенным контуром и участком экскавации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведена оценка качества выделения границы ДЗН с использованием моделей с известными параметрами. Для создания модели использованы статистические характеристики изображений глазного дна. При этом

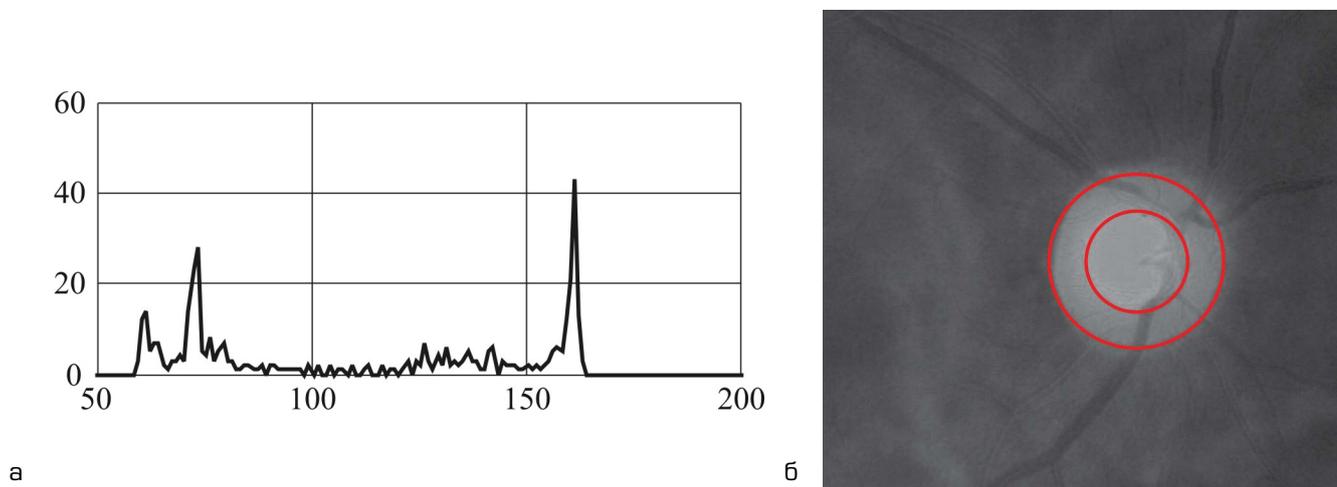


Рис. 2. Гистограмма распределения яркостей в строке накопленных отсчетов яркости (а) и изображение ДЗН с выделенным контуром и экскавацией (б)

Fig. 2. The distribution histogram of luminance in the row of accumulation luminance samples (a) and optic nerve image with detected border and disk excavation (b)

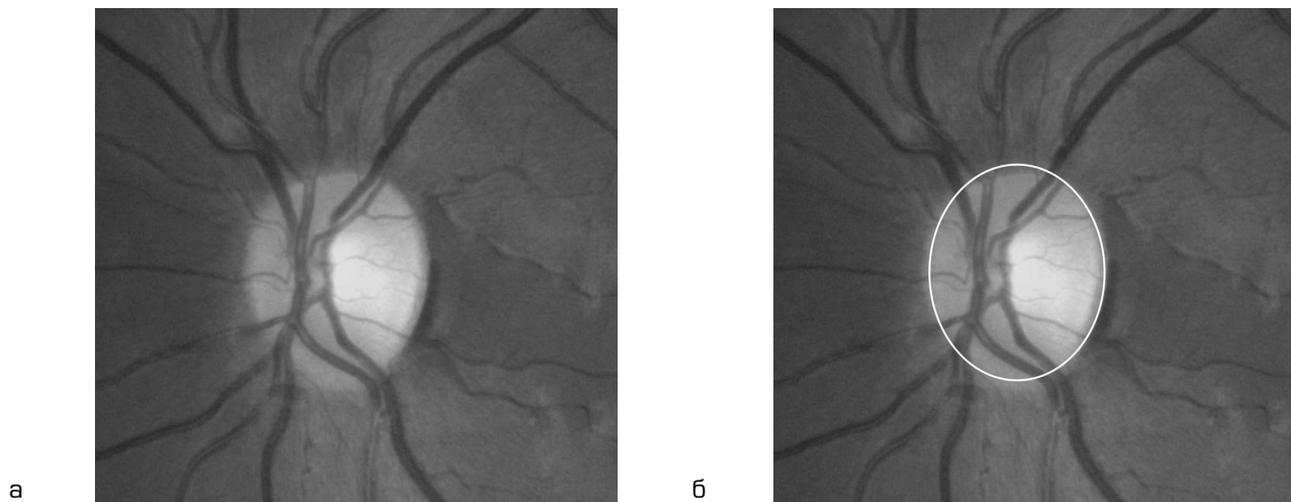


Рис. 3. Результат выделения контура диска зрительного нерва

Fig. 3. The result of the optic nerve head border detecting

оценивалась величина перекрытия, представляющая собой отношение площади изображения модели ДЗН к площади изображения ДЗН, полученная в результате выделения предложенным методом. В результате при выделении границы модели ДЗН с помощью предложенного метода величина перекрытия составила в среднем 0,985, что говорит о высокой точности предложенного метода. Таким же образом проведена проверка методики на реальных изображениях глазного дна (рис. 3).

Проведена оценка влияния параметров на эффективность метода выделения ДЗН, в частности устойчивость метода к уровню шума в сцене (рис. 4). Устойчивость метода определялась по изменению величины K_D отношения оценки диаметра к истинному значению диаметра изображения ДЗН при изменении СКО σ шума в сцене.

Получено, что с увеличением длины накапливаемых строк величина K_D практически не изменяется

с увеличением СКО шума (рис. 4а). Так, например, при СКО $\sigma = 20$ и при длине накапливаемых строк $L = 90$ ($L/D = 1,268$) величина $K_D = 0,792$, при $L = 150$ ($L/D = 2,113$) величина $K_D = 0,987$. Это объясняется тем, что изменение длины накапливаемых строк приводит к изменению среднего значения уровня яркости в строке накопленных отсчетов яркости. С увеличением длины накапливаемых строк больше данных усредняется, и тем более точное значение средней яркости получается в строке накопленных отсчетов яркости. Также получено, что с увеличением количества накапливаемых строк величина K_D возрастает и стремится к 1 (рис. 4б). Так, например, при СКО $\sigma = 20$ и при количестве накапливаемых строк $P = 10$ величина $K_D = 0,818$, а при $P = 50$ величина $K_D = 0,904$. Это объясняется тем, что с увеличением количества накопленных данных уменьшается уровень шума в строке накопленных отсчетов яркостей.

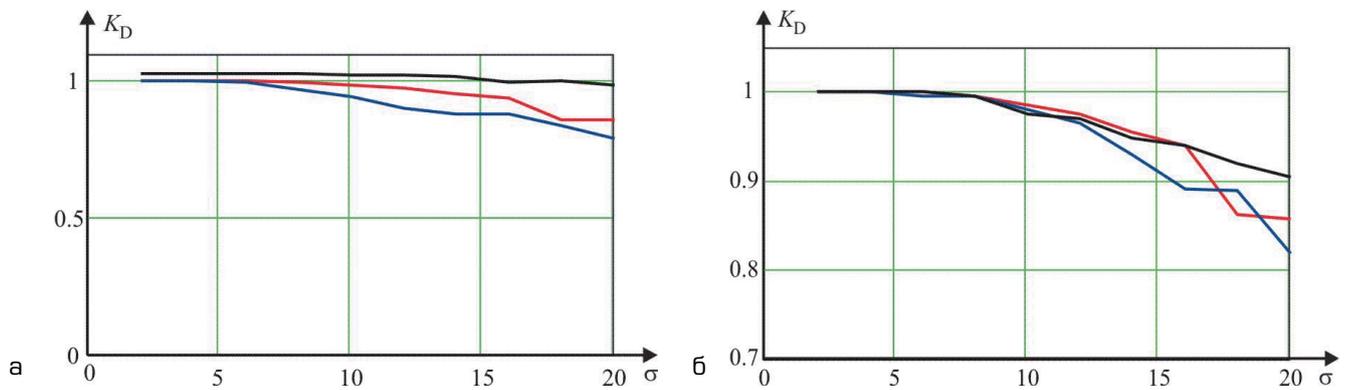


Рис. 4. Зависимости отношения оценки диаметра к истинному значению ДЗН от СКО шума при изменении: *a* — длины накапливаемых строк (синий $L = 90$, красный $L = 100$, черный $L = 150$); *б* — количества накапливаемых строк (синий $P = 10$, красный $P = 30$, черный $P = 50$)

Fig. 4. Dependencies of the diameter estimate relation of the ONH true value on the standard deviation noise when changing: *a* — the length of accumulated lines (blue $L = 90$, red $L = 100$, black $L = 150$); *б* — the number of accumulated lines (blue $P = 10$, red $P = 30$, black $P = 50$)

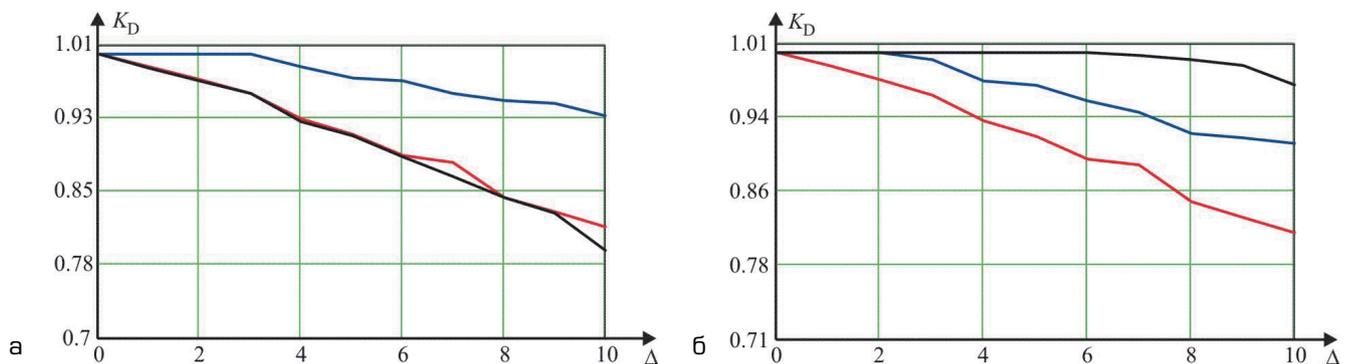


Рис. 5. Зависимости отношения оценки диаметра к истинному значению ДЗН от величины смещения координат центра строга накопления отсчетов яркости от: *a* — координат центра изображения ДЗН (синий — по координате y , красный — по координате x , черный — одновременно по координатам x и y); *б* — координат центра изображения ДЗН по координате x при изменении длины накапливаемых строк (красный $L = 100$, синий $L = 120$, черный $L = 150$)

Fig. 5. Dependencies of the diameter estimate relation of the ONH true value from the offset value of the strobe center coordinates of the samples accumulation from: *a* — the coordinates of the ONH center (blue — along the y coordinate, red — along the x coordinate, black — simultaneously along the x and y coordinates); *б* — coordinates of the ONH center in the x coordinate when the length of the accumulated rows changes (red $L = 100$, blue $L = 120$, black $L = 150$)

Исследовано влияние смещения координат центра строга накопления отсчетов яркости от координат центра изображения ДЗН (рис. 5).

Получено, что с увеличением смещения координат центра строга накопления отсчетов яркости от координат центра изображения ДЗН величина K_D уменьшается незначительно. Так, например, при одновременном смещении по координатам x и y на 5 пикселей величина $K_D = 0,914$. Наблюдается также, что с увеличением длины L накапливаемых строк величина K_D практически не изменяется при смещении координат центра строга.

Таким образом, увеличение длины L накапливаемых строк приводит к устойчивости разработанного метода выделения границы изображения ДЗН к уровню шума в сцене и к смещению координат центра строга накопления отсчетов яркости от координат центра изображения ДЗН. Однако при этом в реальных изображениях глазного дна сколь угодно увеличение длины L накапливаемых строк невозможно из-за наличия в сцене таких

мешающих факторов, как неравномерность освещения и изображений кровеносных сосудов.

Для оценки алгоритма описания морфологии границ было обработано 20 изображений глазного дна, проанализированных предварительно экспертами-офтальмологами — 10 изображений глазного дна с размытыми границами ДЗН и 10 — с нормальными границами ДЗН.

На рисунке 6 в качестве примера представлены результаты накопления отсчетов яркости по диагонали и гистограмма распределения результатов вычислений первой производной для ДЗН с нормальным контуром и ДЗН с размытым контуром (рис. 6в).

Результат накопления отсчетов яркости по диагонали для изображения ДЗН с размытыми границами характеризуется более линейным нарастанием (спадом) яркости в области фронтов по сравнению с результатом накопления для случая ДЗН с нормальными границами (рис. 6а, б). На рисунке 6а представлена гистограмма распределения результатов вычислений первой производной

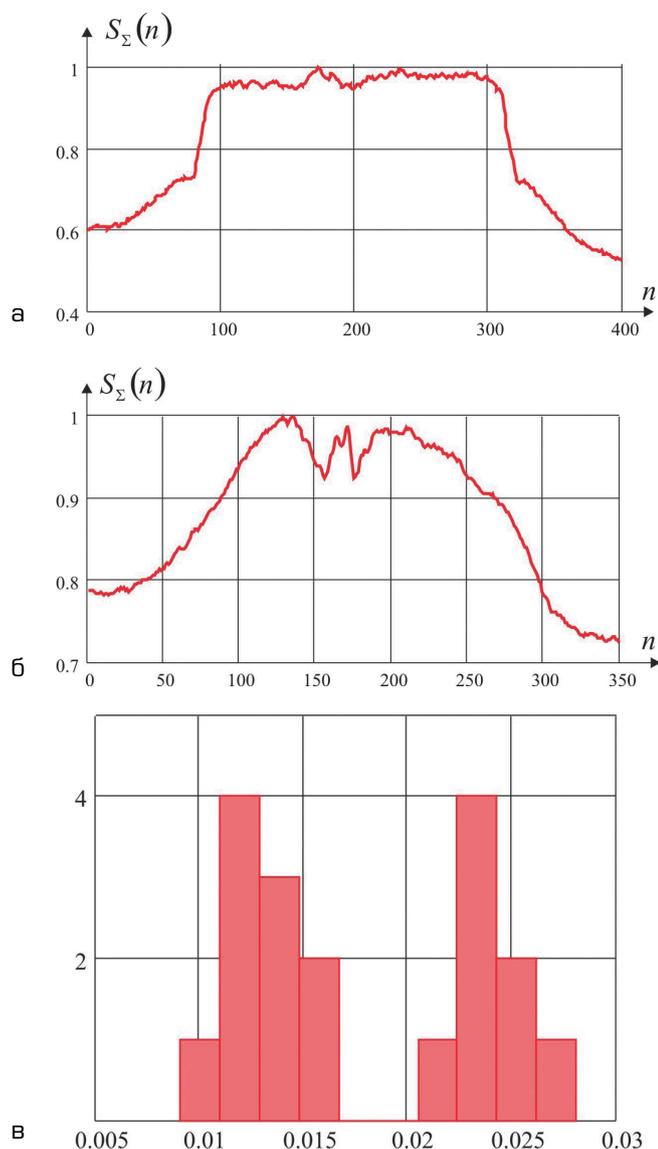


Рис. 6. Результаты накопления отсчетов яркости по диагонали для ДЗН с четкими границами (а), для ДЗН с размытыми границами (б) и гистограмма распределения результатов вычислений первой производной для изображений глазного дна (в)

Fig. 6. The results of accumulation of luminance samples along the diagonal for optic nerve head with blurred boundaries (а), for optic nerve head with clear boundaries (б) and the distribution histogram of the first-order derivative calculations for the fundus images (в)

для 20 изображений глазного дна. По результатам анализа 20 изображений глазного дна получено, что в среднем значение первой производной результата накопления отсчетов яркости по диагонали для изображений ДЗН с размытыми границами в 2 раза меньше, чем для изображений ДЗН с четкими границами.

Для тестирования предложенного алгоритма оценки величины экскавации было исследовано 15 изображений глазного дна, проанализированных предварительно экспертом-офтальмологом. Получено, что погрешность оценки величины экскавации составила в среднем 8,43 % [13]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен метод выделения границ ДЗН и автоматизация описания морфометрических параметров ДЗН на цветных изображениях глазного дна. Для решения задачи выделения границы ДЗН предлагается использовать алгоритм, основанный на накоплении отсчетов яркости в сечениях по диагонали. Произведено тестирование данного алгоритма на модели. Исследовано влияние параметров на эффективность метода выделения ДЗН, в частности устойчивость к уровню шума в сцене, а также влияние смещения координат центра строба накопления отсчетов яркости от координат центра изображения ДЗН. Алгоритм накопления отсчетов яркости по диагонали может быть использован для описания состояния границ ДЗН, которое является решающим критерием для многих видов патологии ДЗН (четкая/размытая граница). Применение данной методики для изображений ДЗН с размытыми границами показывает, что результат накопления характеризуется более медленным изменением яркости. Полученный импульс яркости характеризуется линейным нарастанием (спадом) фронтов. Для выявления данного признака может быть использована первая производная. Кроме того, предложенный алгоритм накопления отсчетов яркости по диагонали может быть применен для определения экскавации ДЗН. Для этого надо производить двухпороговую обработку с целью выделения контура ДЗН и области экскавации.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Танаева Е.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Хафизов Р.Г. — концепция и дизайн исследования, написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. *Клинический атлас патологии глазного дна*. М.; 1997:152. [Katsnelson L.A., Lysenko V.S., Balishanskaya T.I. *Clinical Atlas of Eye Fundus Pathology*. Moscow; 1997:152 (In Russ.).]
2. Lowell J., Hunter A., Steel D., Basu A., Ryder R., Fletcher E., Kennedy L. Optic nerve head segmentation. *IEEE Trans. Medical Imaging*. 2004;23(2):256–264. DOI: 10.1109/TMI.2003.823261
3. Li H.Q., Chutatape O. Automated feature extraction in color retinal images by a model based approach. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2004;51(2):246–254. DOI: 10.1109/TBME.2003.820400
4. Rangayyan M., Xiaolu Z., Fábio J.A., Anna L.E. Detection of the Optic Nerve Head in Fundus Images of the Retina with Gabor Filters and Phase Portrait Analysis Rangaraj. *Journal of Digital Imaging*. 2010;23(4):438–453.
5. Sinthanayothin C., Boyce J.E., Cook H.L., Williamson, T.H. Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. *Br. J. Ophthalmol.* 1999;83:902–910.
6. Yu H., Barriga E.S., Agurto C., Echegaray S., Pattichis M.S., Bauman W., Soliz P. Fast localization and segmentation of optic disk in retinal images using directional matched filtering and level sets. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2012;16(4):644–657. DOI: 10.1109/TITB.2012.2198668
7. Aquino M.E., Gegundez-Arias. D. M. Detecting the optic disc boundary in digital fundus images using morphological edge detection and feature extraction techniques, *IEEE Trans. Med. Imag.* 2010;29(11):1860–1869. DOI: 10.1109/TMI.2010.2053042
8. Hoover A., Goldbaum M. Locating the optic nerve in a retinal image using the fuzzy convergence of the blood vessels. *IEEE Trans. Med. Imag.* 2003;22(8):951–958. DOI: 10.1109/TMI.2003.815900
9. Хафизов Р.Г., Танаева Е.Г. Метод выделения границы диска зрительного нерва на изображениях глазного дна. *Медицинская техника*. 2018;2:19–22. [Khafizov R.G., Tanaeva E.G. The method of the optic disc detection of fundus images. *Medical equipment = Meditsinskaia Tekhnika*. 2018;2:19–22 (In Russ.).]

Е.Г. Танаева, Р.Г. Хафизов

10. Хафизов Р.Г., Танаева Е.Г. Автоматизация морфологического описания границы диска зрительного нерва на цифровых изображениях глазного дна. *Офтальмология*. 2018;15(3):325-329. [Khafizov R.G., Tanaeva E.G. The morphological description automation of the optic nerve head boundary in digital fundus images. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia*. 2018;15(3):325-329 (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-3-325-329
11. Лебедев О.И., Калижникова Е.А., Яровский А.Е. Топ-лист ведения пациентов с глаукомой: офтальмоскопия. *Национальный журнал Глаукома*. 2014;1:35-44. [Lebedev O.I., Kalizhnikova E.A., Yarovskiy A.E. Top-list of management of patients with glaucoma: ophthalmoscopy. *Natsional'nyi zhurnal Glaucoma*. 2014;1:35-44 (In Russ.)].
12. Фурман Я.А., Кравецкий А.В., Передреев А.К., Роженцов А.А., Хафизов Р.Г., Егوشина И.Л., Леухин А.Н. *Введение в контурный анализ*: приложение к обработке изображений и сигналов. М.: Физматлит; 2003:592. [Furman Ya.A., Kravetskiy A.V., Peredreev A.K., Rozhentsov A.A., Khafizov R.G., Egoshina I.L., Leukhin A.N. *Introduction to the contour analysis: application to image and signal processing*. Moscow: Fizmatlit; 2003:592 (In Russ.)].

13. Хафизов Р.Г., Танаева Е.Г., Егوشин М.А. Метод выделения границ и автоматизация описания морфометрических параметров диска зрительного нерва на цифровых изображениях глазного дна. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2018;17(1):122-126. [Khafizov R.G., Tanaeva E.G., Egoshin M.A. The method of the optic disc detection and morphological description automation in digital fundus images. *System analysis and management in biomedical systems = Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah*. 2018;17(1):122-126 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Поволжский государственный технологический университет»
ГБУ РМЭ «Республиканская офтальмологическая больница им. Г.И. Григорьева»
Танаева Елена Геннадьевна
аспирант, врач-офтальмолог
пл. Ленина, 3, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, 424000, Российская Федерация
ул. Пролетарская, 68а, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, 424000, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Поволжский государственный технологический университет»
Хафизов Ринат Гафиятулович
профессор, доктор технических наук
пл. Ленина, 3, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, 424000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Volga State University of Technology
Republican G.I. Grigoriev Ophthalmologic Hospital
Tanaeva Elena G.
postgraduate, ophthalmologist
Lenin sq., 3, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424000, Russian Federation
Proletarskaya str., 68A, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424000, Russian Federation

Volga State University of Technology
Khafizov Rinat G.
Dr. Sc., Tech., Professor
Lenin sq., 3, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424000, Russian Federation



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

Эффективность ПЦР-диагностики грибковых кератитов



Г.И. Кричевская



Л.А. Ковалева



И.Д. Зюрняева



П.В. Макаров

А.Е. Андриюшин

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):824–829

Кератомикозы вызываются разными грибами. Для верификации диагноза используют микробиологические анализы (микроскопия мазка, посев на культуральные среды). Недостатки микробиологических методов: существенное снижение чувствительности под влиянием предыдущего лечения, длительность получения ответа (посев учитывают на 3–7-й день). **Цель.** Оценить эффективность полимеразной цепной реакции (ПЦР) в диагностике кератомикозов в сравнении с культуральным методом.

Пациенты и методы. Наблюдения выполнены у семи пациентов с тяжелой тотальной язвой роговицы длительностью более 3 недель. Биоматериал (соскобы с язвы роговицы и фрагменты роговиц, удаленных при сквозной кератопластике) исследовали в ПЦР реального времени и микробиологическими методами. В ПЦР использовали диагностический набор для дифференциального выявления ДНК *Candida albicans* и суммарной ДНК грибов (*Fungi*), позволяющий обнаруживать большинство патогенных грибов без определения их вида. Микробиологические методы включали микроскопию мазков, окрашенных по Грамму и 1 % раствором метиленовой сини, посев на питательные среды, в том числе на селективную среду для грибов (агар Сабуро с хлорамфениколом). **Результаты.** ПЦР: во фрагментах всех удаленных при кератопластике роговиц (6 пациентов) выявлена общая для грибов ДНК (ДНК *Fungi*) и не обнаружена ДНК *Candida albicans*, что коррелировало с результатами посева на среду Сабуро (плесневые грибы обнаружены в 5 из 6 роговиц). В соскобах с роговиц, взятых до операции, также выявлена ДНК *Fungi*; однако рост грибов при посеве на различные питательные среды не был обнаружен. **Заключение.** Грибковые язвы роговицы — тяжелое заболевание, нередко приводящее к инвалидизации по зрению. Быстрое определение этиологии и правильный выбор терапии определяют исходы заболевания. Преимущество ПЦР по сравнению с культуральным методом: быстрота получения результатов (4 часа вместо 3–7 дней); высокая чувствительность, позволяющая выявлять грибы не только в ткани удаленной роговицы, но и в соскобах с язвы роговицы больных, ранее получавших противогрибковую терапию. Наличие коммерческих наборов для дифференциального выявления общей для грибов ДНК и ДНК *Candida albicans* расширяет возможности ПЦР при скрининговой диагностике грибковых кератитов и выборе препаратов до определения вида возбудителя.

Ключевые слова: грибковые язвы роговицы, лабораторная диагностика, ПЦР

Для цитирования: Кричевская Г.И., Ковалева Л.А., Зюрняева И.Д., Макаров П.В., Андриюшин А.Е. Эффективность ПЦР-диагностики грибковых кератитов. *Офтальмология*. 2020;17(4):824–829. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-824-829>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Effectiveness of PCR in Diagnosis of Fungal Keratitis

G.I. Krichevskaya, L.A. Kovaleva, I.D. Zyurnyayeva, P.V. Makarov, A.E. Andryushin
Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):824–829

Fungi implicated in mycotic keratitis include different species. Conventional methods for the diagnosis of fungal keratitis include staining of corneal scrapings, culture medium (Sabouraud agar) for isolating fungi. **Purpose.** To evaluate the effectiveness of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of fungal etiology in comparison with the conventional diagnostic methods in cases with suspected fungal corneal ulcer. **Patients and methods.** Seven patients with severe corneal ulcers with more than 3 weeks duration. Corneal scrapings and corneal buttons from seven patients who had undergone therapeutic keratoplasty were used for microbiological and PCR analysis. PCR diagnostic kits for the differential detection of *Candida albicans* DNA and total fungi DNA (DNA *Fungi*), which allows to identify most pathogenic fungi without determining their species were used. Microbiological methods: microscopy of gram-stained smears, culture techniques, including selective for fungi agar Saburo with chloramphenicol. **Results.** PCR: Fragments of all corneas removed from keratoplasty (6 patients) revealed fungal-common DNA (*Fungi* DNA) and did not detect *Candida albicans* DNA, which correlated with sowing results on Saburo medium (mold fungi found in 5 of 6 corneas). *Fungi* DNA was also detected in the corneal scraps taken prior to surgery; however, growth of fungi during sowing on various nutrient media was not found. **Conclusion.** Corneal fungal ulcers are a serious disease, often leading to visual disability. The rapid determination of etiology and the correct choice of therapy determines the outcomes of the disease. The advantage of PCR over the culture method: the speed of obtaining results (4 hours instead of 3–7 days); high sensitivity, which allows detecting fungi not only in the tissue of the removed cornea, but also in scrapes from the cornea ulcer of patients who previously received antifungal therapy. The presence of commercial kits for differential detection of fungal-common DNA and DNA of *Candida albicans* extends the possibilities of PCR in the screening diagnosis of fungal keratitis and the selection of drugs before determining the type of pathogen.

Keywords: fungal corneal ulcers, laboratory diagnostics, PCR

For citation: Krichevskaya G.I., Kovaleva L.A., Zyurnyayeva I.D., Makarov P.V., Andryushin A.E. The Effectiveness of PCR in Diagnosis of Fungal Keratitis. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):824–829. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-824-829>

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

There is no conflict of interests

Кератомикозы — заболевания роговицы грибковой этиологии, встречаются не только в условиях иммуносупрессии, но и у иммунокомпетентных людей. Они, как правило, протекают тяжело и нередко приводят к существенному снижению остроты зрения. В последние годы отмечается рост кератомикозов в структуре инфекционных заболеваний роговицы [1–3].

В патологии глаза играют роль разнообразные грибы — по данным литературы, от 50 до 105 видов. При этом преобладают дрожжевые грибы рода *Candida*, нитчатые (плесневые) грибы, в первую очередь родов *Aspergillus* и *Fusarium* [3–5]. На рубеже XX–XXI веков в ряде стран отмечена смена ведущих возбудителей кератомикозов: первое место отводится нитчатым грибам вместо дрожжевых [1]. Основной фактор риска возникновения грибковой инфекции переднего отрезка глаза — это нарушение целостности эпителия роговицы, что приводит к ослаблению ее барьерной функции. Микротравмы, вызванные инородными телами, контактными линзами, предшествующие заболевания глазной поверхности способствуют инфицированию стромы роговицы широко распространенными в окружающей среде грибами и развитию кератомикозов [1–4, 6]. Описаны вспышки грибковых кератитов при контаминации грибами растворов для хранения и дезинфекции контактных линз [6, 7].

Диагностика грибковых кератитов основывается на клинических и лабораторных данных. Однако офтальмомикоз нередко протекает атипично, в результате

лабораторное обследование проводится с большим опозданием. Есть данные об эффективности конфокальной микроскопии, позволяющей *in vivo* визуализировать грибы [3, 8, 9], но этот метод доступен не всем клиникам. В то же время решающее значение для исходов кератомикоза имеет своевременное начало специфической терапии [4].

Необоснованное и длительное использование антибиотиков широкого спектра действия также способствует активизации и присоединению грибковой инфекции к заболеваниям роговицы другой этиологии [3, 5, 10].

Классические лабораторные методы диагностики микозов включают микроскопию и посев биоматериала, взятого из очага поражения, но они недостаточно чувствительны, а культуральное исследование требует длительного времени (от 3 до 7 дней). По мнению ряда авторов, в 30–56 % случаев посев дает ложноотрицательные результаты (особенно у пациентов, получавших до взятия анализа противогрибковую терапию), поэтому бывает необходимо проведение повторного исследования [5, 11]. В то же время решающими для исхода грибкового кератита являются первые две недели заболевания: при несвоевременном назначении специфической терапии угроза перфорации роговицы значительно возрастает, что повышает вероятность хирургического вмешательства [4].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени выгодно отличается от микробиологических методов скоростью получения ответа и высокой

чувствительностью [6–8, 11–13]. Однако многообразие видов патогенных грибов и отсутствие тест-систем для выявления многих из них ограничивают возможности ПЦР. Тест-системы, направленные на выявление ДНК, общей для всех грибов (с использованием так называемых пангрибковых праймеров), обеспечивают в быстром скрининговом исследовании диагностику офтальмомикоза без уточнения вида возбудителя [7, 13].

Цель данной работы — определение эффективности ПЦР, основанной на выявлении в биологическом материале общей ДНК грибов (*Fungi*), для диагностики кератомикозов в сравнении с классическими микробиологическими методами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 7 пациентов с язвой роговицы, сопровождающейся увеитом с гипопионом, в возрасте 21–57 лет, длительность заболевания на момент госпитализации составляла от 3 до 8 недель.

Всем больным проводили комплексное офтальмологическое обследование: визометрию с максимальной коррекцией, биомикроскопию с флуоресцеиновой пробой, тонометрию (пневмо- и/или пальпаторно), офтальмоскопию, ультразвуковое исследование сред и оболочек глаза.

Биологический материал исследовали микробиологическими методами (мазки с роговицы брали у 6 пациентов, фрагменты удаленной при кератопластике роговицы — у 6 пациентов) и в ПЦР (мазки с конъюнктивы и роговицы у 2 пациентов, фрагменты удаленной при кератопластике роговицы — у 6 пациентов, плазма крови — у 4 пациентов).

Микробиологические методы включали микроскопию мазков, окрашенных 1 % раствором метиленовой сини и по Грамму; посев биоматериала на универсальный мясопептонный бульон, а также специальные и селективные питательные среды: кровяной агар, манит-солевой агар, уриселект агар, агар Эндо. Для выявления грибов использовали агар Сабуро с хлорамфениколом.

ПЦР проводили с диагностическими наборами для дифференциального выявления ДНК *Candida albicans* и суммарной ДНК грибов (*Fungi*) («РеалБест ДНК *Candida albicans* / *Fungi*», АО «Вектор-Бест», Кольцово) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Одновременно определяли наличие в биоматериале ДНК распространенных офтальмотропных возбудителей: вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ 1), вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ 2), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), хламидии трахоматис (Х.т.) (диагностические наборы АО «Вектор-Бест», Кольцово).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 7 больных отмечено соответствие данных анамнеза и проводимых по месту жительства схем ле-

чения. Все пациенты длительное время постоянно пользовались мягкими контактными линзами. Заболевание началось остро на фоне полного здоровья: появлялось ощущение инородного тела в глазу, покраснение, слезотечение. При обращении к офтальмологу по месту жительства (3–7-й день от появления жалоб) у всех пациентов диагностировали герпетический древовидный кератит с симптомами иридоциклита. Для местной терапии использовали противовирусные глазные капли и мази, инстилляцией антибактериальных лекарственных средств разных групп, антибактериальные мази, субконъюнктивальные, парабульбарные, внутримышечные и внутривенные введения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Двум больным также проводили туширование поверхности инфильтрата роговицы спиртовым раствором йода или раствором перекиси водорода.

На фоне длительной (4–5 недель) массивной антибактериальной терапии отмечалось усиление инфильтрации роговицы; поверхностное изъязвление увеличивалось, постепенно захватывая всю площадь роговицы и достигая глубоких слоев стромы. Стремительно прогрессировали симптомы увеита, уровень гипопиона достигал 5–10 мм, заполняя весь объем передней камеры. У всех пациентов развилась вторичная глаукома, ВГД не компенсировалось медикаментозно.

В связи с быстро нарастающей отрицательной динамикой больные были направлены на госпитализацию. Из-за крайней степени тяжести язвы роговицы и увеита у 6 из 7 пациентов, помимо консервативной терапии, было проведено хирургическое лечение: сквозная тотальная кератопластика у 2 пациентов однократно, у 3 — двукратно, у 1 — четырехкратно с интервалом в 10–14 дней.

При ПЦР ДНК *Fungi* выявлена во фрагментах удаленных при кератопластике роговиц у всех 6 пациентов, а также в 2 исследованных соскобах с роговицы. При повторной кератопластике в удаленной роговице одного пациента вновь обнаружили только ДНК *Fungi*. ДНК *Candida albicans* не была выявлена ни у одного пациента.

У 4 пациентов одновременно с ДНК *Fungi* была определена ДНК ВЭБ в низкой концентрации: у 3 — во фрагментах удаленной роговицы, у 1 — в плазме крови. У самой старшей 57-летней пациентки в ткани роговицы, помимо ДНК *Fungi*, обнаружена ДНК ВЭБ и ЦМВ (табл.).

При ПЦР исследовании плазмы крови 4 пациентов фунгемиа не определена.

В посевах фрагментов удаленной при кератопластике роговицы на агар Сабуро у 5 из 6 обследованных выявлен рост плесневых грибов (*Aspergillus spp*), у 6-го пациента рост микроорганизмов не обнаружен. У одного пациента отмечено расхождение результатов культурального исследования фрагментов роговицы, взятых при первой и повторной кератопластике: в первом случае обнаружен рост нитчатых грибов, во втором — *C. tropicalis*.

Таблица. Результаты ПЦР и микробиологического обследования пациентов с язвой роговицы, сопровождающейся увеитом с гипопионом

Table. PCR and microbiological examination of patients with corneal ulcer accompanied by uveitis with hypopyon

Пациент №, пол, возраст / Patients, N, gender, age	Биоматериал / Biomaterial	ПЦР / PCR						Мазок / Smear	Посев: агар Сабуро / мясо-пептонный бульон / Culture: meat-peptone broth / Sabouraud agar
		ДНК ВЭБ ¹ / DNA EBV ¹	ДНК ЦМВ ² / DNA CMV ²	ДНК ВПГ 1, 2 ³ / DNA HSV 1, 2 ³	ДНК Х.тр ⁴ / DNA C.tr ⁴	ДНК <i>Candida albicans</i> / DNA <i>C. albicans</i>	ДНК Fungi / DNA Fungi		
1. ж., 57 л. / 1. w. 57 yr.	Фрагмент роговицы / Corneal button	пол. / positive	пол. ⁵ / positive	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	н.д. / not investigated	Плесневые грибы, <i>Staph. epidermidis</i> Filamentous fungi <i>Staph. epidermidis</i>
	Соскоб с роговицы / Corneal scraping	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	Грамм+ кокки / gram-positive cocci	<i>Staph. epidermidis</i>
2. ж., 30 л. / 2. w. 30 yr.	Фрагмент роговицы / Corneal button	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	н.д. / not investigated	Плесневые грибы, <i>Staph. epidermidis</i> Filamentous fungi <i>Staph. epidermidis</i>
	Плазма / Plasma	пол. / positive	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated
3. ж., 52 г. / 3. w. 52 yr.	Фрагмент роговицы / Corneal button	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	н.д. / not investigated	Плесневые грибы Filamentous fungi
	Соскоб с роговицы / Corneal scraping	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated	<i>Staph. epidermidis</i>	<i>Staph. epidermidis</i>
	Плазма / Plasma	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated
4. ж., 21 г. / 4. w. 21 yr.	Соскоб с роговицы / Corneal scraping	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	грамм+ кокки / gram-positive cocci	<i>Staph. epidermidis</i>
	Плазма / Plasma	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated
5. ж., 42 г. / 5. w. 42 yr.	Соскоб с роговицы / Corneal scraping	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	Микрофлора не обнаружена / negative	Роста нет / negative
	Фрагмент роговицы / Corneal button	пол. / positive	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	Микрофлора не обнаружена / Negative	Роста нет / Negative
6. м., 52 г. / 6. m. 52 yr.	Фрагмент роговицы (1-я операция) / Corneal button (1st keratoplasty)	пол. / positive	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	Микрофлора не обнаружена / Negative	Плесневые грибы, Filamentous fungi, <i>Staph. epidermidis</i> + enterococcus faecalis
	Фрагмент роговицы (2-я операция) / Corneal button (2nd keratoplasty)	пол. / positive	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	Грамм + кокки / Gram-positive cocci	<i>C. tropicales</i>
	Плазма / Plasma	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	н.д. / not investigated	н.д. / not investigated
7. ж., 35 л. / 7. w. 35 yr.	Фрагмент роговицы / Corneal button	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	отр. / negative	пол. / positive	Ед. кокки / Single cocci	Плесневые грибы, <i>Staph. epidermidis</i> , Filamentous fungi, <i>Staph. epidermidis</i>

Примечание: ¹ — вирус Эпштейна — Barr; ² — цитомегаловирус; ³ — вирус простого герпеса 1, 2 типов; ⁴ — хламидии трахоматис; ⁵ — ДНК выявлена.
Note: ¹ — Epstein—Barr Virus; ² — Cytomegalovirus; ³ — Herpes simplex virus 1, 2 type; ⁴ — *Chlamydia trachomatis*; ⁵ — DNA detected.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 7 человек с тяжелыми язвами роговицы (кератоувеитами), поступившими в институт через 3 и более недель после начала заболевания. Данные анамнеза (все постоянные носители контактных линз) и клиническая симптоматика при госпитализации указывали на возможную грибковую этиологию кератита, хотя при первом обращении по месту жительства всем пациентам диагностировали древовидный герпетический кератит. Исключить вероятность того, что первоначально

кератит был вызван ВПГ, нельзя, однако настораживает полное отсутствие эффекта от противогерпетической терапии, отрицательные результаты ПЦР — исследование фрагментов удаленной роговицы на присутствие ВПГ 1, 2.

По-видимому, проводимая по месту жительства длительная антибиотикотерапия способствовала активному размножению грибов, колонизирующих конъюнктиву, а нарушение целостности эпителия облегчило их проникновение в строму роговицы и развитие кератомикоза. В настоящее время контактные линзы, мелкие травмы

роговицы, имеющиеся в анамнезе заболевания передней поверхности глаза, наряду с массивной антибактериальной терапией, рассматриваются как наиболее значимые факторы риска развития грибковых кератитов [1–4].

Из-за крайней тяжести заболевания 6 из 7 пациентов была проведена сквозная тотальная кератопластика. Для быстрой диагностики грибковой инфекции применяли ПЦР в режиме реального времени с набором, выявляющим в биоматериале отдельно ДНК *Candida albicans* и общую для всех грибов (пангрибковую) ДНК (ДНК *Fungi*) («РеалБест ДНК *Candida albicans* / *Fungi*»).

Подобный подход делает более дешевым и ускоряет процесс диагностики, но в то же время повышает вероятность детекции грибов без разделения их на виды [14]. О целесообразности использования на начальном этапе диагностики кератомикозов праймеров, общих для всех грибов, сообщают и другие исследователи [7, 13].

Во фрагментах всех 6 удаленных роговиц и в 2 исследованных соскобах с роговицы обнаружена ДНК *Fungi* и не обнаружена ДНК *Candida albicans*. Рост плесневых грибов (*Aspergillus spp*) на агаре Сабуро и отрицательные результаты ПЦР на *Candida albicans* согласуются с современными представлениями о ведущей роли нитчатых грибов, а не *Candida albicans*, в этиологии кератомикозов у носителей контактных линз, в отличие от пациентов с предшествующими заболеваниями глазной поверхности, у которых кератиты обусловлены в основном *Candida albicans* [4, 6, 7, 12].

У 2 пациентов в удаленной при кератопластике роговице, помимо ДНК *Fungi*, обнаружена ДНК ВЭБ, а еще у одного — ДНК ВЭБ и ДНК ЦМВ. ВЭБ и ЦМВ, по-видимому, попали в очаг воспаления с клетками крови (макрофаги, лимфоциты), в которых они персистируют.

У 6 из 7 пациентов не удалось купировать грибковую инфекцию без хирургического вмешательства. Несмотря на активно проводимую комбинированную антигрибковую терапию, некоторым потребовалось проведение повторной кератопластики в связи с быстрой реактивацией грибковой инфекции в постоперационном периоде, что подтверждалось детекцией ДНК *Fungi* во фрагментах роговицы, удаленных при рекератопластике. Рецидивы грибкового кератита в роговичном трансплантате связывают с нарушением барьерной функции эпителия и неполным удалением пораженных участков роговицы во время операции. Для предупреждения рецидивов рекомендуют во время сквозной кератопластики иссекать инфильтрат в пределах здоровых тканей [10], что у обследованных нами больных было трудновыполнимым из-за тотального поражения всей поверхности роговицы к моменту госпитализации.

Рост грибов на агаре Сабуро с хлорамфениколом (селективная среда для грибов) обнаружен

при исследовании 5 из 6 удаленных роговиц при первой кератопластике и еще в одном случае при рекератопластике. В посевах обнаружены грибы *Aspergillus spp.*, что соответствует литературным данным о ведущей роли нитчатых грибов при кератомикозах у носителей контактных линз.

Рост грибов при посеве 4 соскобов с роговицы не был обнаружен, в отличие от ПЦР, давшей положительные результаты в 2 исследованных соскобах. Отсутствие роста грибов на селективной среде при посеве соскобов может быть результатом предшествующей активной антигрибковой терапии, включая местную, значительно снижающей чувствительность культурального метода (и-за уменьшения количества жизнеспособных патогенов), но не влияющей на результаты ПЦР.

С этим, по-видимому, связаны и расхождения результатов посева и ПЦР при исследовании роговиц одного пациента, удаленных при первой и повторной кератопластике. В ПЦР в обоих случаях обнаружена ДНК *Fungi*, причем при культуральном исследовании вначале обнаружен рост нитчатых грибов, при рекератопластике — *C. tropicalis*. Отсутствие роста нитчатых грибов, вероятнее всего, обусловлено значительным снижением количества жизнеспособных возбудителей в роговице под влиянием проводимого специфического лечения (недостаточного, однако, для купирования заболевания), что не повлияло на результаты ПЦР. *C. tropicalis* — нормальный обитатель желудочно-кишечного тракта здоровых людей, который может быть случайно занесен в глаз пациентом при несоблюдении гигиенических норм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущество ПЦР как метода лабораторной диагностики в сравнении с культуральным исследованием заключается в скорости получения ответа и высокой чувствительности, позволяющей выявлять грибы у пациентов, которым ранее проводилась специфическая терапия. Несомненным достоинством использованной нами тест-системы является возможность в одной реакции охватить большое количество патогенных для глаз грибов и дифференцировать дрожжевые грибки *Candida albicans* от других возбудителей окулумикозов, что важно для первоначального выбора противогрибкового препарата еще до определения вида микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам, требующего значительного времени.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Кричевская Г.И. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста;
Ковалева Л.А. — сбор и анализ клинических данных;
Зюрняева И.Д. — проведение и анализ микробиологических исследований;
Макаров П.В. — проведение сквозной кератопластики, сбор хирургического материала;
Андрюшин А.Е. — постановка и анализ результатов ПЦР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jurkunas U., Behlau I., Colby K. Fungal keratitis: changing pathogens and risk factors. *Cornea*. 2009;28(6):638–643. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318191695b
- Farell S., VcElnea E., Moran S., Knowles S., Murphy C.C. Fungal keratitis in the Republic of Ireland. *Eye*. 2017;31:1427–1434. DOI: 10.1038/eye.2017.82
- Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Зумбулидзе Н.Г., Варганова Т.С., Петухов В.П., Пиргунова А.А., Масян Я., Климо Н.Н., Богомолова Т.С., Десятки Е.А. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(3):63–73. [Skryabina Y.V., Astakhov Y.S., Konenkova Y.S., Kasymov Y.V., Zumbulidze N.G., Varganova T.S., Petukhov V.P., Pirgunova A.A., Masian J., Klimko N.N., Bogomolova T.S., Desyatki E.A. Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Part I. *Ophthalmology Journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2018;11(3):63–73 (In Russ.)] DOI: 10.17816/OV11363-73
- Keay L.J., Gower E.W., Lovieno A., Oechsler R.A., Alfonso E.C., Matoba A., Colby K., Tuli S.S., Hammersmith K., Cavanagh D., Lee S.M., Irvine J., Stulting R.D., Mauger T.F., Schein O.D. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001–2007: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):920–926. DOI: 10.1016/j.optha.2010.09.011
- Делягин В.М., Мельникова М.Б., Першин Б.С., Серик Г.И., Джандарова Т.Т. Грибковое поражение глаз (диагностика, лечение). *Практическая медицина*. 2015;2(87):100–105. [Delyagin V.M., Melnikova M.B., Pershin B.S., Serik G.I., Dzhandarova T.T. Fungal damage of eyes (diagnosis and treatment). *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2015;2(87):100–105 (In Russ.)].
- Kaufmann C., Frueh B.E., Messerli J., Bernauer W., Thiel M.A. Contact lens-associated fusarium keratitis in Switzerland. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 May;225(5):418–421. DOI: 10.1055/s-2008-1027357
- Manikandan P., Abdel-Hadi A., Randhir Babu Singh Y., Revathi R., Anita R., Bana-was S., Bin Dukhyil A.A., Alshehri B., Shobana C.S., Panneer Selvam K., Narendran V. Fungal Keratitis: Epidemiology, Rapid Detection, and Antifungal Susceptibilities of *Fusarium* and *Aspergillus* Isolates from Corneal Scrapings. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 20; 2019:6395840. DOI: 10.1155/2019/6395840. eCollection 2019
- Бельская К.И., Обрубов А.С. Некультуральные методы диагностики грибковых кератитов. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2018;1:37–41. [Belskaya K.I., Obrubov A.S. Non-cultural diagnostic methods of fungal keratitis. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2018;1:37–41 (In Russ.)].
- Mahmoudi S., Masoomi A., Ahmadikia K., Tabatabaei S.A., Soleimani M., Rezaie S., Ghahvechian H., Banafsheafshan A. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects. *Mycoses*. 2018 Dec;61(12):916–930. DOI: 10.1111/myc.12822
- Полтанова Т.И., Белоусова Н.Ю. Рецидив грибкового кератита в роговичном трансплантате. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(1):148–150. [Poltanova T.I., Belousova N.Yu. Recurrence of fungal keratitis in corneal transplant. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal*. 2018;99(1):148–150 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2018-1485
- Искендерли В.Б. Значимость этиологической структуры возбудителей в развитии и поддержании разных клинических форм офтальмомикозов. *Биомедицина*. 2018;2:10–12. [Iskenderli V.B. The importance of the etiological structure of causative agents in the development and maintenance of different clinical forms of ophthalmic mycosis living in Azerbaijan. *Biomedicine = Biomeditsina*. 2018;2:10–12 (In Russ.)].
- Maharana P.K., Sharma N., Nagpal R., Jhanji V., Das S., Vajpayee R.B. Recent advances in diagnosis and management of Mycotic Keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2016 May;64(5):346–357. DOI: 10.4103/0301-4738.185592
- Embong Z., Wan Hitam W.H., Yean C.Y., Rashid N.H., Kamarudin B., Abidin S.K., Osman S., Zainuddin Z.F., Ravichandran M. Specific detection of fungal pathogen by 18S rRNA gene PCR in microbial keratitis. *BMC Ophthalmol*. 2008;29(8):7. DOI: 10.1186/1471-2415-8-7
- Фоменко Н.В., Иванов М.К. Проблемы эффективного выявления возбудителей микозов слизистых урогенитального тракта. *Новости «Вектор-Бест»*. 2012;4(66):2–7. [Fomenko N.V., Ivanov M.K. The problem of efficient identification of causative agents of mycoses of the mucous membranes of the urogenital tract. *News «Vector-Best» = Novosti «Vektor-Best»* 2012;4(66):2–8 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кричевская Галина Исааковна
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7052-3294>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ковалева Людмила Анатольевна
научный сотрудник отдела вирусных и аллергических заболеваний глаз
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6239-9553>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зюрняева Ирина Дмитриевна
врач-бактериолог вирусологической микробиологической лаборатории
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Макаров Павел Васильевич
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Андрюшин Александр Евгеньевич
научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Krichevskaya Galina I.
PhD, leading researcher of immunology and virology department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7052-3294>

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Kovaleva Lyudmila A.
researcher of infectious and allergic eye diseases department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6239-9553>

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Zurnyayeva Irina D.
bacteriologist of virological and bacteriological laboratory
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Makarov Pavel V.
MD, leading researcher of ocular trauma and reconstructive surgery department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
Andryushin Aleksandr E.
researcher of immunology and virology department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Индивидуальный подход к лечению осложненных форм блефаритов: от теории к практике

Е.А. Дроздова¹Е.В. Михайлова²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация

² МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 1»
ул. Горького, 28, Челябинск, 454007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):830–837

Высокая распространенность блефаритов, многофакторность этиологии и хроническое течение с возможностью развития серьезных осложнений, включая конъюнктивит, множественный халязион, кератит, синдром сухого глаза, определяют трудности в лечении этого заболевания. Назначение лечения только при обострении процесса с применением даже современных antimicrobных и противовоспалительных препаратов дает лишь кратковременный эффект. **Цель** — на примере конкретных клинических случаев рассмотреть особенности течения и диагностики блефаритов различной локализации и выбора оптимального алгоритма лечения. В статье представлены современные данные по классификации, этиологии и механизму развития блефаритов. На основании двух клинических случаев подробно описаны особенности клинического течения блефаритов, спектр необходимых обследований и консультаций специалистов. Первый случай описывает блефарит на фоне тяжелого течения розацеа у подростка с типичным осложнением в виде розацеа-кератита. Второй случай посвящен особенностям клинического течения заднего блефарита с дисфункцией мейбомиевых желез, осложненного множественным халязионом. В статье детально обоснованы этапы назначения различных препаратов и манипуляций, включающих гигиену век, антибактериальную, противовоспалительную, слезозаместительную терапию, рассмотрены возможные побочные эффекты и способы восстановления структур глазной поверхности. **Заключение.** Основой лечения блефарита является регулярная трехкомпонентная гигиена век. При обострении блефарита целесообразно использование антибактериальных и противовоспалительных препаратов с учетом чувствительности и способности к разрушению микробных биопленок. С целью повышения приверженности пациентов лечению при выборе средств гигиены и увлажняющих капель следует учитывать переносимость препарата и удобство его применения.

Ключевые слова: блефарит, розацеа, дисфункция мейбомиевых желез, халязион, гигиена век, слезозаместители

Для цитирования: Дроздова Е.А., Михайлова Е.В. Индивидуальный подход к лечению осложненных форм блефаритов: от теории к практике. *Офтальмология*. 2020;17(4):830–837. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-830-837>

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

Конфликт интересов отсутствует



Individual Approach to the Treatment of Complicated Forms of Blepharitis: from Theory to Practice

E.A. Drozdova¹, E.V. Mikhailova²

¹ South-Ural State Medical University
Vorovsky str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

² Children's city clinical hospital No. 1
Gorkogo str., 28 Chelyabinsk, 454007, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):830–837

High prevalence of blepharitis, multifactorial etiology and chronic course with the possibility of serious complications, including conjunctivitis, multiple chalazions, keratitis, dry eye syndrome — cause significant difficulties in the treatment of this disease. Prescribing treatment of the process only in case of exacerbation with the use of even modern antimicrobial and anti-inflammatory drugs gives only a short-term effect. **The aim** is to present the clinical features of the blepharitis of different localization and the choice of the optimal treatment algorithm on the example of specific clinical cases. The article presents current data on the classification, etiology and mechanism of blepharitis development. Based on a detailed description of two clinical cases of blepharitis, the features of the clinical course, the range of necessary examinations and consultations of specialists are presented. The first case describes blepharitis associated with the severe rosacea in a teenager with a typical complication in the form of rosacea — keratitis. The second case is devoted to the features of the posterior blepharitis clinical course with meibomian gland dysfunction, complicated by multiple chalazions. The article explains in detail the stages of prescribing various medications, including eyelid hygiene, antibacterial, anti-inflammatory therapy and artificial tears, discusses possible side effects of the therapy and ways to restore the eye surface. **Conclusion.** The basis of blepharitis treatment is regular three-component eyelid hygiene. In case of exacerbation it is advisable to prescribe antibacterial and anti-inflammatory drugs, taking into account the sensitivity and ability to destroy microbial biofilms. In order to increase patient adherence to treatment, the choice of hygiene products and moisturizing drops should take into account the tolerability of the drug and the convenience of its use.

Keywords: blepharitis, rosacea, meibomian gland dysfunction, chalazion, eyelid hygiene, artificial tears

For citation: Drozdova E.A., Mikhailova E.V. Individual Approach to the Treatment of Complicated Forms of Blepharitis: from Theory to Practice. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):830–837. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-830-837>

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

There is no conflict of interests

Блефариты относятся к распространенной патологии переднего отрезка глаза и встречаются у 37–47 % пациентов, обращающихся за офтальмологической помощью по поводу различных проблем со зрением [1]. Частота встречаемости блефаритов и блефароконъюнктивитов увеличивается с возрастом, достигая 71 % у пожилых пациентов, однако начало заболевания может приходиться на детский и подростковый возраст [2, 3].

Актуальность проблемы определяется наличием постоянного раздражения глаз, снижением качества зрения, работоспособности и развитием депрессивных состояний [2]. Отсутствие корреляции между выраженностью субъективных и объективных симптомов может приводить к недооценке опасности этого заболевания, что особенно значимо при проведении всех видов рефракционных хирургических вмешательств, а также в отношении повышения риска развития эндофтальмита при полостной хирургии глаза [4].

До настоящего времени в литературе встречаются разные классификации блефаритов, что затрудняет постановку диагноза и выбор адекватной тактики лечения [5, 6]. Наиболее значимым, на наш взгляд, является разделение блефаритов по преимущественной локализации воспаления, а именно на передний, задний и смешанный блефарит, что обусловлено различиями в анатомии и гистологии этих структур. Так, зона переднего ребра

века является непосредственным продолжением многослойного ороговевающего эпителия кожи век и включает волосяные фолликулы ресниц, сальные и потовые железы. Поэтому передний блефарит часто сочетается с заболеваниями кожи — себорейным дерматитом, реже — псориазом и др. Воспаление, локализующееся в проекции мейбомиевых желез (МЖ), относится уже к заднему блефариту, характеризуется изменением состава секрета МЖ и развитием их дисфункции (ДМЖ). По задней границе выводных протоков МЖ располагается зона перехода ороговевающего кожного эпителия в неороговевающий многослойный плоский эпителий конъюнктивы, в связи с этим задние блефариты нередко сопровождаются воспалением конъюнктивы, а также могут сочетаться с розацеа или себорейным дерматитом [6, 7]. Патологические изменения в МЖ приводят к неполноценности липидного слоя слезной пленки (СП), ее нестабильности и повышенному испарению слезы, в итоге повышается осмолярность СП, увеличивается рост бактерий по краю век, активизируется воспаление с повреждением глазной поверхности [1].

Процессы, касающиеся механизма развития блефаритов, активно изучаются на протяжении последних нескольких лет. Важное значение придается нейроэндокринной и иммунной регуляции функции желез век, активно исследуется роль инфекции в инициации

E.A. Drozdova, E.V. Mikhailova

Contact information: Drozdova Elena A. dhelena2006@yandex.ru

Individual Approach to the Treatment of Complicated Forms of Blepharitis: from Theory to Practice

и персистенции воспаления. По этиологии заболевания принято выделять инфекционные и неинфекционные блефариты [1, 5, 6, 8]. Известно, что патогены для обеспечения своей жизнедеятельности в организме проявляют тропность к определенным тканям и клеткам в организме хозяина, что обусловлено наличием в тканях хозяина мембранных рецепторов, к которым прикрепляется патоген. В связи с этим наиболее распространенным возбудителем блефаритов является *Staphylococcus aureus*, который с большей частотой выделяется с век пациентов с клиническим диагнозом стафилококкового блефарита, а также коагулазонегативный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*), относящийся к нормальной микрофлоре кожи век и встречающийся в 89 % у здоровых субъектов и в 100 % у больных блефаритом [6, 9]. Помимо стафилококков, в этиологии блефарита рассматриваются *Propionibacterium*, *Corynebacteria*, *Moraxella*, также вызывающие воспалительные заболевания кожи лица. Развитие воспаления обусловлено сочетанием нескольких механизмов, включающих прямое воздействие бактериальной инфекции, развитие гиперчувствительности к экзотоксинам бактерий и клеточноопосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа [9, 10]. Большое значение в этиологии переднего, реже заднего, блефарита, или блефароконъюнктивита, имеет инфицирование клещом демодекс [11, 12]. Однако точная роль этих патогенов до настоящего времени обсуждается; так, *Demodex folliculorum* обнаруживается у 30 % пациентов с хроническим блефаритом и почти с такой же частотой — у пациентов без блефарита. В то же время при хроническом блефарите, не поддающемся антибактериальной и противовоспалительной терапии, добавление к лечению акарицидных средств дает хороший терапевтический эффект [13]. Предполагается, что воспалительный процесс является результатом

прямого повреждения ткани клещами, а также активации бактериальной флоры и развития иммунных реакций. Установлено, что клещ демодекс несет внутри своего брюшка бактерии *Bacillus oleronius*, которые способны повышать не только активность самих клещей, но и других микроорганизмов — стрептококков, стафилококков, пропионобактерий акне и грибов [14]. При так называемых неинфекционных блефаритах, например при себорее, розацеа или ДМЖ, также не исключается присутствие инфекционного агента, поддерживающего воспаление или приводящего к обострению [4].

Несмотря на кажущуюся простоту диагноза «Блефарит» и большое разнообразие современных фармакологических препаратов с широкой антимикробной активностью, средств для гигиены век, хронический характер блефарита, неопределенная этиология и частое сочетание заболеваний глазной поверхности затрудняют лечение блефарита. В связи с этим лечение процесса только при обострении с применением даже современных антимикробных и противовоспалительных препаратов дает кратковременный эффект. Многочисленные публикации посвящены изучению эффективности той или иной схемы лечения блефарита на группе пациентов. В практике врача нередко наблюдаются сложные клинические ситуации с комбинацией нескольких механизмов развития болезни, не поддающиеся стандартным схемам лечения.

Цель данной работы — на примере конкретных клинических случаев рассмотреть особенности течения и диагностики блефарита различной локализации и выбора оптимального алгоритма лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент Н., 16 лет. Обратился амбулаторно на прием к офтальмологу с жалобами на жжение и зуд век, покраснение глаз, нечеткость зрения левого глаза. Из анамнеза: неприятные ощущения в глазах беспокоят более года, усилились 1 месяц назад, дополнительно ухудшилось зрение. Ранее лечился у дерматолога по поводу угрей кожи лица с помощью различных растворов и мазей. В настоящее время лечения не получает. При осмотре: кожа лица гиперемирована, утолщена, множественные папулезные и пустулезные высыпания (рис. 1). Кожа параорбитальной области обоих глаз гиперемирована, утолщена, множественные воспалительные элементы, веки утолщены, у корней ресниц мелкие корочки, гиперемия переднего ребра века и межреберного края, смешанная инъекция конъюнктивы (рис. 2), расширены и закупорены отверстия выводных протоков МЖ, при экспрессии из которых обильно выделяется белесоватый мутный секрет (рис. 3). На роговице OD парацентрально имеется светло-серый инфильтрат 4–5 мм с перифокальным отеком и дефектом эпителия, рядом расположен рубец с подходящими к нему поверхностными сосудами; глублежащие среды глаза не изменены. На роговице OS парацентрально в нижнем сегменте



Рис. 1. Внешний вид кожи лица: множественные папулезные и пустулезные акне при розацеа

Fig. 1. Facial appearance: multiple papular and pustular acne in rosacea

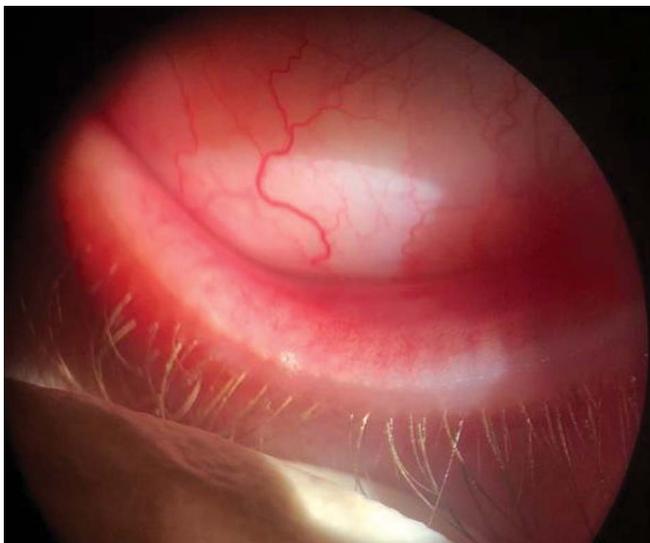


Рис. 2. Нижнее веко OS: мелкие чешуйки у корня ресниц, гиперемия края век и конъюнктивы

Fig. 2. Lower eyelid OS: small scales at the root of the eyelashes, hyperemia of the edge of the eyelids and conjunctiva

имеется округлое помутнение до средних слоев 5 мм в диаметре. Visus OD = 0,1 н/к / OS = 0,4 н/к. При исследовании слезопродукции выявлена гиперсекреция, при окрашивании поверхности глаза флюоресцеином время разрыва слезной пленки (ВРСП) — 4 секунды на обоих глазах и множественные зоны прокрашивания роговицы; в нижнем сегменте на правом глазу — участок накопления флюоресцеина в центре роговицы (рис. 4). Выполнен забор материала для бактериологического исследования с края век и конъюнктивы. Исследование ресниц и соскоба кожи на демодекс проведено в кожно-венерологическом диспансере — результат отрицательный. Диагноз: обострение хронического смешанного блефарита обоих глаз при розацеа. Кератит правого глаза, рубцовые помутнения роговицы левого глаза.

Рекомендовано: Гигиена век и ресниц, включающая прогревание, вертикальный массаж век с последующим очищением края века с помощью геля «Теагель Стери-Фри» (Laboratoires THEA) 2 раза в день и дополнительный массаж век и желез с использованием стеклянной палочки (в условиях офтальмологического кабинета) № 3 через 3 дня; инстилляциии азитромицина (Азидроп, Laboratoires THEA) в конъюнктивальный мешок с последующим распределением препарата вдоль ресничного края обоих век по 1 капле 2 раза в сутки 3 дня. Обследование дерматолога, аллерголога, гастроэнтеролога. При осмотре на 5-й день лечения: уменьшение светобоязни и жжения в глазах. Объективно уменьшение корочек и гиперемии века, слабая гиперемия конъюнктивы век, на роговице OD инфильтрат в стадии рассасывания, поверхность эпителизовалась, при окрашивании флюоресцеином сохраняются множественные точки прокрашивания. Получен результат бактериологического исследования — обнаружен *Staphylococcus*

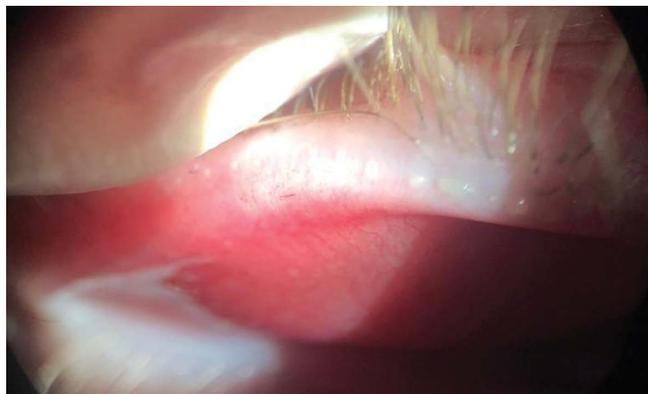


Рис. 3. Верхнее веко OD: гиперемия края века и конъюнктивы, при компрессии из мейбомиевых желез выделяется мутный секрет

Fig. 3. Upper eyelid OD: hyperemia of the edge of the eyelid and conjunctiva, a cloudy secret is released from the meibomian glands during compression

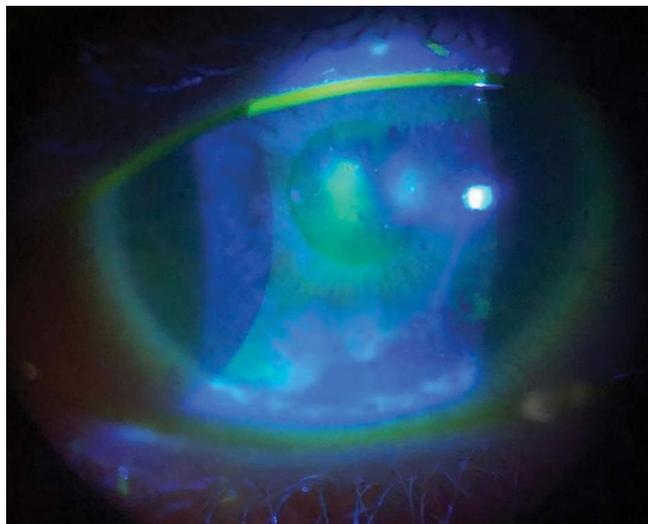


Рис. 4. Окрашивание роговицы OD флюоресцеином: накопление красителя в зоне центрального инфильтрата с изъязвлением, множественные разрывы слезной пленки, точки и области прокрашивания роговицы в нижнем сегменте

Fig. 4. Corneal staining with fluorescein OD: accumulation of dye in the central infiltrate area with ulceration, multiple tears of the tear film, spots and areas of corneal staining in the lower segment

aureus, чувствительный к цефтриаксону, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, слабочувствительный к доксициклину, устойчивый к гентамицину, тобрамицину. Заключение дерматолога: Акне лица узловое, папулопустулезные, средней степени тяжести. Розацеа — тяжелое течение. Рекомендовано: изотретионин 8 мг 1 капсула в день, наружно — бензоила пероксид + клиндамицин-гель 2 раза в сутки, лосьон неотанин 1 раз в день. Консультация аллерголога: Персистирующий аллергический ринит неуточненной этиологии. Консультация гастроэнтеролога: Гастродуоденит.

Рекомендовано продолжить комплекс гигиены век, к лечению добавить дексаметазон 0,1 % 1 кап. 3 раза в сутки 5 дней в оба глаза, Хилабак (Laboratoires THEA)

4 раза в день, гель декспантенол 5 % на ночь. Через 2 недели приема изотретионина усилились жалобы на светобоязнь, боль в глазах, слезотечение. VOD 0,1 н/к / VOS 0,4 н/к. При осмотре: кожа век и лица сухая, акне уменьшились в размере, без признаков нагноения (рис. 5); при биомикроскопии на роговице обоих глаз имеются множественные точечные дефекты эпителия, окрашиваемые флюоресцеином, на OD парацентрально — два рубцовых помутнения с поверхностной васкуляризацией (рис. 6). Проба Ширмера — гиперсекреция, проба Норна OD — 2 сек, OS — 4 сек. Рекомендовано: отменить системные ретиноиды, консультация дерматовенеролога, в оба глаза Теалоз (Laboratoires THEA) 6 раз в день, мазь гепарина глазная 3 раза в день и на ночь. Осмотр через 2 недели: субъективно отмечает улучшение. VOD 0,4 н/к / VOS 0,7 н/к. Лечение продолжено на постоянной основе.

Обсуждение. В данном клиническом примере представлен случай тяжелого течения акне розацеа, которое часто сопровождается воспалением век, конъюнктивы и развитием розацеа кератита. Известно, что развитие розацеа более характерно в среднем возрасте и чаще у женщин, в то же время описаны случаи заболевания в детском возрасте, особенно в сочетании с атопическим дерматитом, протекающие в более тяжелой форме с поражением роговицы, вплоть до ее перфорации [15]. Учитывая значимые изменения переднего и заднего ребра века и конъюнктивы, важным этапом лечения является выполнение гигиены век, включающей прогревание и массаж век для эвакуации содержимого МЖ [8, 16] и очищение гипоаллергенным средством «Теагель Стери-Фри», который рекомендуется использовать пациентам с раздраженной или воспаленной кожей век, склонной к аллергическим реакциям.

Несмотря на то что блефарит при акне розацеа относится к группе неинфекционных, в исследованиях показано, что около 40 % случаев розацеа ассоциируется с инфицированием *Demodex* [17], который в данном случае был исключен при обследовании у дерматолога. Кроме того, обострение воспаления часто вызвано активацией условно-патогенной и патогенной микрофлоры.



Рис. 5. Внешний вид век и лица на фоне комплексного локального лечения и применения изотретионина

Fig. 5. Eyelids and face after of complex local treatment and the use of isotretinoin

В связи с этим патогенетически оправданным является применение антибиотиков в период обострения воспаления. Выбор препарата «Азитромицин» обусловлен его уникальной способностью накапливаться в высоких концентрациях в тканях и активностью против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывающих блефариты, а также активным действием на микробные биопленки (в частности, стафилококковые), препятствующие антибактериальному действию многих лекарственных средств. Другим важным свойством топического азитромицина является его противовоспалительная активность, что способствует ускорению лечения блефарита и нормализации секрета МЖ [10, 18, 19].

Значимым компонентом лечения блефарита и иммуноопосредованного кератита, особенно в сочетании с розацеа, является локальная противовоспалительная терапия, включающая стероидные и нестероидные (циклоспорин А) препараты [9]. В данном случае мы получили быстрое купирование воспаления и заживление поверхностного дефекта роговицы в ответ на применение инстилляций дексаметазона. Однако данное лечение необходимо проводить строго под наблюдением врача, применяя короткий курс и низкие дозы топического дексаметазона с контролем состояния роговицы и использованием кератопротекторов и слезозаместителей. Важность слезозаместительной терапии также обусловлена развитием при розацеа синдрома «сухого» глаза (ССГ) в 37–52 % случаев как в результате ДМЖ, так и в результате повреждения бокаловидных клеток и добавочных слезных желез конъюнктивы при хроническом

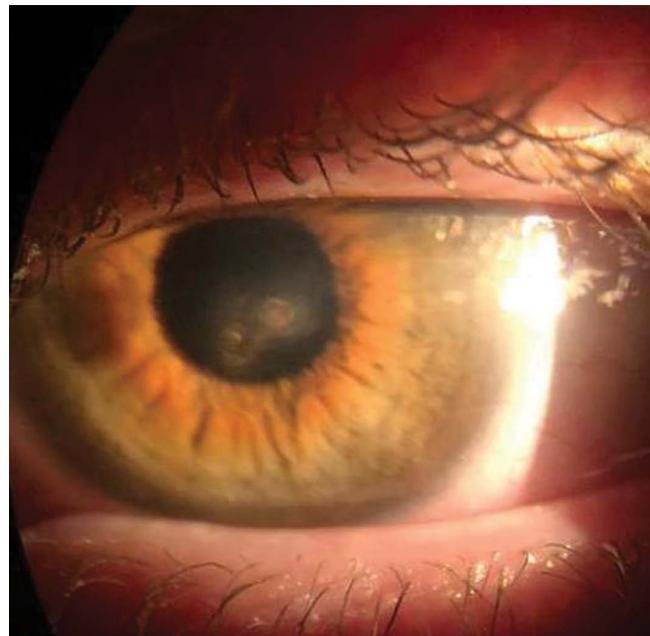


Рис. 6. Состояние роговицы на фоне лечения: рубцевание инфильтрата с поверхностной васкуляризацией

Fig. 6. The corneal during treatment: scarring of the infiltrate with superficial vascularization

блефароконъюнктивите [7, 8]. С другой стороны, системные ретиноиды (изотретиноин), назначаемые дерматологами для лечения угревых заболеваний кожи, не только подавляют продукцию сальных желез и уменьшают воспалительную реакцию кожи, но и приводят к полному подавлению секрета МЖ (как деривата сальных желез), что значительно усугубляет течение ССГ. В данном случае через 2 недели от начала применения изотретиноина у пациента усилилось раздражение глаз, появилась светобоязнь и множественные дефекты на поверхности роговицы, что связано с практически отсутствием липидного компонента слезной пленки. В связи с этим пациенту была назначена комбинированная терапия препаратом низкой вязкости для восполнения водно-муцинового слоя слезной пленки («Теалоз») в комбинации с гепариновой мазью, не содержащей ретиноиды (в отличие от мази «Вит а пос») и обладающей высокой увлажняющей и регенераторной способностью. При выборе слезозаместителя учитывалась также способность трегалозы предотвращать гибель клеток конъюнктивы и роговицы путем активации процесса аутофагии и уменьшения апоптоза клеток, что в итоге способствовало снижению явлений воспаления и ускорению заживления роговицы [20]. Учитывая тяжелое течение акне розацеа, пациенту требуется длительная терапия под контролем офтальмолога и дерматолога с обязательным регулярным проведением гигиены век и слезозаместительной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка А.Н.А., 57 лет, обратилась с жалобами на покраснение век, припухлость и слизистое отделяемое из глаз более одного месяца. Из анамнеза: пациентка ранее неоднократно обращалась к офтальмологу с подобными жалобами, получала тобрадекс, комбинил, офлоксацин с коротким эффектом после лечения, при последнем обращении проведено исследование ресниц на демодекс, в связи с этим назначены обработка век блефарогелем-2, окомистин в каплях и тетрациклиновая мазь на ночь. Пациентка применяла блефарогель-2 в течение 1 недели, затем появился сильный зуд и жжение век, также больная отметила при применении мази неприятные ощущения в виде склеивания век и затуманивания зрения, больше к врачу не обращалась. Самостоятельно закапывала окомистин более 1 месяца. Общее состояние удовлетворительное, но отмечает, что перенесла сильный стресс, похудела на 12 кг за последние 2 месяца, в связи с этим обследована у гастроэнтеролога и получает лечение по поводу дискинезии желчных путей.

При осмотре: положение глаз правильное, смыкание век полное, ресницы истончены, легко выпадают, кожа век сухая, у корней ресниц мелкие корочки, край век утолщен, гиперемирован, частично закупорены выводные протоки мейбомиевых желез, при компрессии из МЖ поступает обильное выделение густого мутного

секрета, на верхних веках обоих глаз со стороны конъюнктивы имеются уплотнения в толще век близко к краю без гиперемии кожи, на нижнем веке левого глаза в центре пальпируется округлое уплотнение 4 мм в диаметре. Слабая гиперемия конъюнктивы век и сводов. Роговица обоих глаз прозрачна, по периферии неоваскуляризация в области лимба и роговицы с врастанием сосудов в верхнем и нижнем секторе до 1,5–2 мм. Visus OD = 0,08 sph 5,0 D cyl -2,0 D ax 950 = 0,9 / OS = 0,1 sph 4,0 D cyl -2,0 D ax 400 = 1,0. Проба Ширмера 1 — гиперсекреция (20 мм за 2 минуты). Окрашивание поверхности глаза флюоресцеином: ВРСП на OD — 6 секунд, OS — 7 секунд, с последующим накоплением красителя (точки прокрашивания) в нижних отделах роговицы. Диагноз: хронический блефароконъюнктивит, дисфункция мейбомиевых желез обоих глаз, множественный халязион обоих глаз. Миопия средней степени, сложный миопический астигматизм обоих глаз.

Выполнено повторное исследование ресниц на демодекс: живые особи и личинки не обнаружены. Взят мазок с края века и конъюнктивы на бактериологическое исследование. Назначено лечение: гигиена век: прогревание горячими компрессами в течение 5 минут и массаж с обработкой салфетками бефаклин (Laboratoires THEA) с последующей инстилляцией антисептика пиклоксидин (Витабакт, Laboratoires THEA) 2 раза в день и дексаметазона 0,1 % 2 раза в день; внутрь: доксициклин по 50 мг 2 раза в день в течение 2 недель. Осмотр через 7 дней: отек и гиперемия век и конъюнктивы отсутствуют, отделяемого нет, халязионы на верхних веках уменьшились в размере, на нижнем веке без динамики, по результатам бакпосева выявлен *S. epidermidis*. Пациентке предложена инъекция стероида в халязион на нижнем веке либо хирургическое лечение, от которых она категорически отказалась. Рекомендовано продолжать регулярное проведение гигиены век с обработкой салфеткой блефаклин и инстилляции липидсодержащего препарата 4 раза в день. При осмотре через 10 дней: предъявляет жалобы на тошноту при приеме доксициклина, который самостоятельно отменила, а также жалобы на затуманивание зрения и склеивание ресниц на капли системно-баланс. При осмотре: веки спокойны, из мейбомиевых желез выделяется небольшое количество полупрозрачного секрета, в толще век пальпируются мелкие халязионы. Рекомендации: гигиена век обоих глаз постоянно 1–2 раза в день, капли «Теалоз» по 1 кап. 4 раза в день. Осмотр через 1 месяц: жалоб нет, капли капает регулярно, переносит хорошо при окрашивании поверхности глаза флюоресцеином: ВРСП OD — 8 секунд, OS — 7 секунд. С пациенткой проведена беседа о необходимости постоянного выполнения гигиенических процедур и применения слезозаместительных препаратов, рекомендована коррекция диеты с включением продуктов или БАДов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом примере превалирует типичная клиника заднего блефарита и ДМЖ, неадекватное лечение которых привело к образованию множественного халязиона. В настоящее время общепризнано, что гигиена век является обязательным этапом лечения блефарита [5, 11, 17], однако в практике часто не соблюдаются необходимые этапы. Доказано, что эффективным способом лечения ДМЖ является регулярное прогревание век (до 40–42 °С), что размягчает секрет МЖ и улучшает его эвакуацию из выводных протоков [1]. В данном случае после прогревания и массажа для очищения поверхности века мы назначали салфетки блефаклин, учитывая неоднократные рецидивы воспаления и негативное отношение пациентки к мазевым и гелевым препаратам. Очищающие компоненты в составе лосьона, которым пропитана салфетка, эмульгируют и удаляют остатки кожного жира и слущенные клетки эпителия с век, а растительные компоненты, витамин А и гиалуроновая кислота улучшают переносимость препарата и способствуют регенерации эпителиальных клеток и увлажнению век. Учитывая хроническое течение и множественный халязион, пациентке системно назначен доксициклин, обладающий, помимо антимикробного действия, противовоспалительным эффектом и блокирующий липооксигеназу, что способствует нормализации состава секрета МЖ [21]. Однако препараты тетрациклина могут приводить к побочным действиям, в том числе развитию диспептических расстройств, фотосенсибилизации.

Кроме того, в анамнезе у пациентки обращает внимание применение большого количества локальных антибиотиков и акарицидного препарата (серосодержащего геля для гигиены век), что, с одной стороны, вероятно, привело к частичной санации конъюнктивальной полости, с другой стороны, к развитию токсико-аллергического компонента воспаления. В связи с этим пациентке назначено противовоспалительное лечение малыми дозами дексаметазона 0,1 %. В то же время в бакпосеве вновь высеялся условно-патогенный эпидермальный стафилококк, несмотря на применение окомистина более одного месяца. Поэтому для профилактики активации бактериальной и паразитарной флоры в схему гигиены век и конъюнктивы пациентке был включен антисептик витабакт, который содержит высокую концентрацию пиклоксидина (0,05 %) и позволяет нейтрализовать большинство бактериальных клеток с наибольшей

антимикробной активностью в отношении грамположительных кокков.

На основании исследований И.Н. Околова было доказано преимущество Витабакта® в отношении подавления штаммов *S. epidermidis* (резистентность 5,1 %) в сравнении с Окомистином® (резистентность 91,8 %), кроме того, витабакт характеризуется низкими токсичностью и аллергенностью, хорошо переносится пациентами [22]. Выбор слезозаместителя у пациентов с хроническим воспалительным процессом, повышенным беспокойством и депрессивным состоянием также может представлять определенные трудности. Применение липидсодержащих слезозаместителей является патогенетически обоснованным при ДМЖ, однако жалобы пациентки на затуманивание зрения определили выбор бесконсервантного препарата «Теалоз», имеющего многокомпонентное защитное действие в отношении глазной поверхности и низкую цитотоксичность, что значительно при токсическом повреждении [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение блефарита представляет сложную задачу вследствие многофакторного генеза и хронического течения заболевания. Обострение воспаления чаще вызывается активацией бактериальной, преимущественно стафилококковой, флоры, а также клещами рода *Demodex*, что должно быть подтверждено проведением микроскопического исследования ресниц. Основой лечения блефарита является проведение регулярной гигиены век, включающей теплые компрессы, вертикальный массаж и средства для очищения век: 2 раза в день в период обострения, далее 1 раз в день и 2–3 раза в неделю. При инфекционных формах блефарита, а также при обострении условно неинфекционных блефаритов целесообразно использование противовоспалительных и антибактериальных препаратов с учетом чувствительности и способности к разрушению микробных биопленок. С целью повышения приверженности пациентов лечению при выборе средств гигиены и увлажняющих капель следует учитывать переносимость препарата и удобство его применения. Важным залогом успеха является проведение беседы с пациентом, объяснение необходимости соблюдения всех этапов гигиены и правил проведения массажа век.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Дроздова Е.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и заключительное редактирование текста;
Михайлова Е.М. — написание текста по клиническому примеру 1, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schaumberg D.A., Nichols J.J., Papas E.B., Tong L., Uchino M., Nichols K.K. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1994–2005. DOI: 10.1167/iovs.10-6997e
- McDonald M.B. The patient's experience of blepharitis. *Ocul Surf.* 2009;7(2):17–18. DOI: doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70622-5
- Viswalingam M., Rauz S., Morlet N., Dart J.K. Blepharokeratoconjunctivitis in children: diagnosis and treatment. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(4):400–403. DOI: 10.1136/bjo.2004.052134
- Speaker M.G., Milach F.A., Shah M.K., Eisner W., Kreiswirth B.N. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology.* 1991;98(5):639–649. DOI: 10.1016/s0161-6420(91)32239-5
- Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Комплексная терапия воспалительных заболеваний век. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;9(3):91–93 [Yani E.V., Seliverstova K.E. Complex therapy of inflammatory diseases of the eyelids. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2016;9(3):91–93 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-3-91-93

Е.А. Дроздова, Е.В. Михайлова

Контактная информация: Дроздова Елена Александровна dhelena2006@yandex.ru

6. McCulley J.P., Dougherty J.M., Deneau D.G. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*. 1982;89(10):1173-1180. DOI: 10.1016/s0161-6420(82)34669-2
7. Lemp M.A., Mahmood M.A., Weiler H.H. Association of rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):556-557. DOI: 10.1001/archophth.1984.01040030434019
8. Шурубей В.А., Теплюк Н.П., Смирненная Е.В. Клинические проявления и лечение блефарита и синдрома «Сухого глаза» при розацеа. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2014;14(2):38-44. [Shurubei V.A., Teplyuk N.P., Smirennaya E.V. Clinical manifestations and treatment of blepharitis and Dry eye syndrome in rosacea. Cataract and refractive surgery = *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2014;14(2):38-44 (In Russ.)].
9. Ficker L., Ramakrishnan M., Seal D., Wright P. Role of cell-mediated immunity to staphylococci in blepharitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(4):473-479. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72383-9
10. Wu E.C., Kowalski R.P., Romanowski E.G., Mah F.S., Gordon Y.J., Shanks R.M.Q. AzaSite® Inhibits Staphylococcus aureus and Coagulase-Negative Staphylococcus Biofilm Formation In Vitro. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(6):557-562. DOI: 10.1089/jop.2010.0097
11. Сафонова Т.Н., Кинтукхина Н.П., Петренко А.Е., Гладкова О.В., Сидоров В.В. Лечение хронических блефаритов. Профилактика синдрома сухого глаза при хроническом блефарите демодекозной этиологии. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2016;16(2):89-93. [Safonova T.N., Kintyukhina N.P., Petrenko A.E., Gladkova O.V., Sidorov V.V. Treatment of chronic blepharitis. Prevention of dry eye syndrome in chronic blepharitis of demodectic etiology. Russian Medical Journal. *Clinical Ophthalmology = Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2016;16(2):89-93 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-89-93
12. Liu J., Sheha H., Tseng S.C. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):505-10. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833df9f4
13. Koo H., Kim T.H., Kim K.W., Wee S.W., Chun Y.S., Kim J.C. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1574-1579. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.12.1574
14. Nicholls S.G., Oakley C.L., Tan A., Vote B.J. Demodex species in human ocular disease: new clinicopathological aspects. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):303-312. DOI: 10.1007/s10792-016-0249-9
15. Donaldson K.E., Karp C.L., Dunbar M.T. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea*. 2007;26(1):42-46. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31802e3a54
16. Deeks E.D. Ivermectin: a review in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):447-452. DOI: 10.1007/s40257-015-0150-8
17. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю., Куренков В.В., Капкова С.Г. Терапевтическая гигиена век в алгоритмах профилактики и лечения заболеваний глазной поверхности. ч. 1. *Офтальмология*. 2016;13(2):122-127. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Markova E.Yu., Kurenkov V.V., Kapkova S.G. Therapeutic hygiene of the eyelids in algorithms for the prevention and treatment of diseases of the eye surface. p. 1. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2016;13(2):122-127 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2016-2-122-127
18. Behlau I., Gilmore M.S. Microbial biofilms in ophthalmology and infectious disease. *Arch. Ophthalmol*. 2008;126:1572-1581. DOI: 10.1001/archophth.126.11.1572
19. Luchs J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv. Ther*. 2008;25:858-870. DOI: 10.1007/s12325-008-0096-9
20. 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 = Oftalmologicheskie ведомosti*. 2019;12(3):67-74 (In Russ.)].
21. Luyckx J., Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clinical Ophthalmology*. 2011;5:577-581. DOI: 10.2147/OPTH.S18827
22. Wladis E.J., Bradley E.A., Bilyk J.R., Yen M.T., Mawn L.A. Oral Antibiotics for Meibomian Gland-Related Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2016;123:492-496. DOI: 10.1016/j.optha.2015.10.062
23. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Оценка цитотоксичности слезозаместительных препаратов с использованием системы in vitro. *Офтальмология*. 2017;14(1):59-66. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorol'skaya Yu.I., Panova I.E., Blinova M.I. Evaluation of the cytotoxicity of tear replacement drugs using the in vitro system. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya* 2017;14(1):59-66. (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-59-66

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Дроздова Елена Александровна
 доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней
 ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 1»
 Михайлова Елена Владимировна
 заведующая офтальмологическим отделением
 ул. Горького, 28, Челябинск, 454007, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

South-Ural State Medical University
 Drozdova Elena A.
 MD, Professor of the eye diseases department
 Vorovsky str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

Children's city clinical hospital No. 1
 Mikhailova Elena V.
 head of the ophthalmology department
 Gorkogo str., 28, Chelyabinsk, 454007, Russian Federation

ПАТЕНТЫ/PATENTS

В апреле 2020 года в отечественном патентном ведомстве была введена процедура приоритетного рассмотрения заявок, касающихся разработок в области технологий борьбы с вирусами и сопутствующими заболеваниями (пневмонией). Речь идет о следующих направлениях.

1. Противовирусные лекарственные средства.
2. Диагностика вирусных заболеваний (например, диагностические тест-системы).
3. Медицинские изделия (например, аппараты искусственной вентиляции легких, ингаляторы).
4. Средства защиты (например, медицинские маски, защитные костюмы).
5. Стерилизующие и дезинфицирующие средства.

Согласно введенному в Роспатенте режиму первый документ экспертизы по существу будет направлен до истечения 2-х месяцев.

В мае 2020 года на сайте ФИПС создан информационный раздел, в котором собрана информация о патентных документах, которые были рассмотрены в отечественном патентном ведомстве с 2000 года по настоящее время (документы, поданные как отечественными, так и зарубежными разработчиками).

Данный раздел состоит из 5 подразделов.

Подраздел 1. «Противовирусные лекарственные средства» — включает сведения о патентных документах, касающихся средств лечения и профилактики РНК-содержащих вирусных заболеваний бронхолегочной системы.

Подраздел 2. «Диагностика вирусных заболеваний» — включает сведения о лабораторных и инструментальных методах диагностики вирусных заболеваний бронхо-легочной системы.

Подраздел 3. «Медицинские изделия» — включает сведения об аппаратах искусственной вентиляции легких и ингаляторах.

Подраздел 4. «Средства защиты» — включает сведения об индивидуальных средствах защиты (маски, защитные костюмы, защита глаз), направленных на защиту человека от биопатогенов.

Подраздел 5. «Стерилизующие и дезинфицирующие средства».

Для удобства поиска нужной информации каждый подраздел разделен на несколько узконаправленных рубрик. Так, например, в подразделе «Диагностика вирусных заболеваний» выделены следующие рубрики:

- лабораторная диагностика;
- инструментальная диагностика;
- лучевая диагностика.

Такое тематическое разделение патентных документов, на наш взгляд, предоставляет возможность разработчикам конкретных технологий (способов и устройств) оперативного получения информации о запатентованных в РФ решениях или поданных опубликованных заявках в интересующей предметной области.

Представленная коллекция российских патентных документов демонстрирует изобретательскую активность российских и зарубежных разработчиков по перечисленным направлениям деятельности на территории РФ. Подбор информации по перечисленным тематикам представлен за последние 20 лет. Информационный раздел будет постоянно актуализироваться путем дополнительного включения новых опубликованных патентных документов.

Надеемся, что накопленные знания, раскрытые в патентных документах, будут полезны отечественным новаторам, создающим средства борьбы с вирусной инфекцией!

COVID-19

Ознакомиться с патентными документами, входящими в указанные группы, можно по ссылке

<https://www1.fips.ru/doc-virus/>

Противовирусная терапия и профилактика вирусных инфекций	Диагностика вирусных заболеваний	Медицинские изделия (в том числе ИВЛ, ингаляторы, интубационные трубки)	Средства защиты	Стерилизующие и дезинфицирующие средства
Противовирусные лекарственные средства	Лабораторная диагностика	ИВЛ	Индивидуальные маски	Стерилизация лабораторных материалов или предметов
Профилактические лекарственные средства, включая вакцины	Инструментальная диагностика	Ингаляторы / аппараты доставки в дыхательную систему лекарственных средств путем распыления	Индивидуальные устройства для защиты глаз	Стерилизация или дезинфекция воздуха химическими агентами
Немедикаментозные способы лечения и профилактики вирусной инфекции	Лучевая диагностика		Индивидуальная защитная одежда	Стерилизация или дезинфекция воздуха с физическими факторами
				Стерилизация или дезинфекция кожных покровов

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.



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

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 



60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»¹

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**^{1,2}
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**²

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата: Эйлеа®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Aflibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Часто:** разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозия роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. *Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2
Тел.: +7 (495) 234 20 00
www.bayer.ru
PP-EYL-RU-0060-1

 **ЭЙЛЕА®**
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)

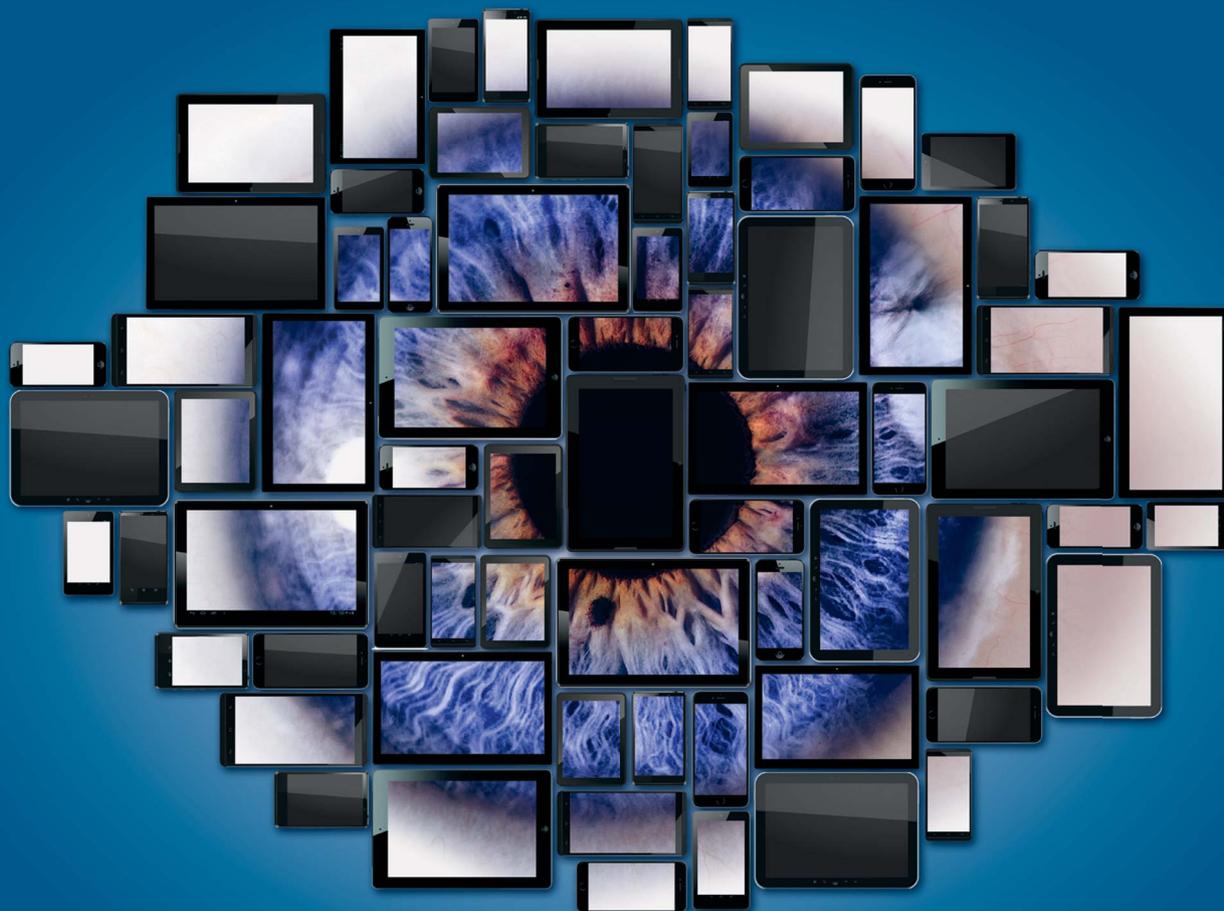
STADA

РЕТИНОРМ

СОДЕРЖИТ:

Лютеин
Зеаксантин
Витамины С, Е
Медь
Цинк
Селен

ПОЛЕЗНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ГЛАЗ



Компоненты, входящие в состав РЕТИНОРМа, способствуют улучшению функционального состояния сетчатки при:

- возрастных изменениях
- зрительном утомлении - работа за компьютером, чтение, вождение автомобиля
- ношении контактных линз и очков
- в период восстановления после нарушений функций органа зрения, связанных с повреждением целостности тканей глаза

СоГР № RU.77.99.88.003.E.005644.12.18 от 18.12.2018
АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, 7
Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

ВЫКЛЮЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛИ



БРОКСИНАК®

бромфенак 0,09%



Лечение воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза¹



Высокий профиль безопасности для роговицы^{2,3}



Выраженное анальгезирующее действие⁴



ЛСР-006467/09 ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ

1. Инструкция по медицинскому применению Броксинак® 2. Yanai K. et al. Corneal sensitivity after topical bromfenac sodium eye-drop instillation. Clin Ophthalmol. 2013;7:741-744. 3. Александрова О.И., Околов И.Н. и др. Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях in vitro. Офтальмология. 2017; 15(3): 251-259. 4. Silverstein SM et al.; Bromfenac Ophthalmic Solution Once Daily (Bromday) Study Group. Once daily dosing of bromfenac ophthalmic solution 0.09% for postoperative ocular inflammation and pain. Curr Med Res Opin. 2011;27(9):1693-1703.


SENTISS
Ясный взгляд в будущее

115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12
WWW.SENTISS.RU ТЕЛ.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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: nrkoconf@gmail.com прикрепленным файлом вместе с сопроводительным письмом от руководителя организации.

Требования можно посмотреть на нашем сайте: www.eyeclinic.ru

