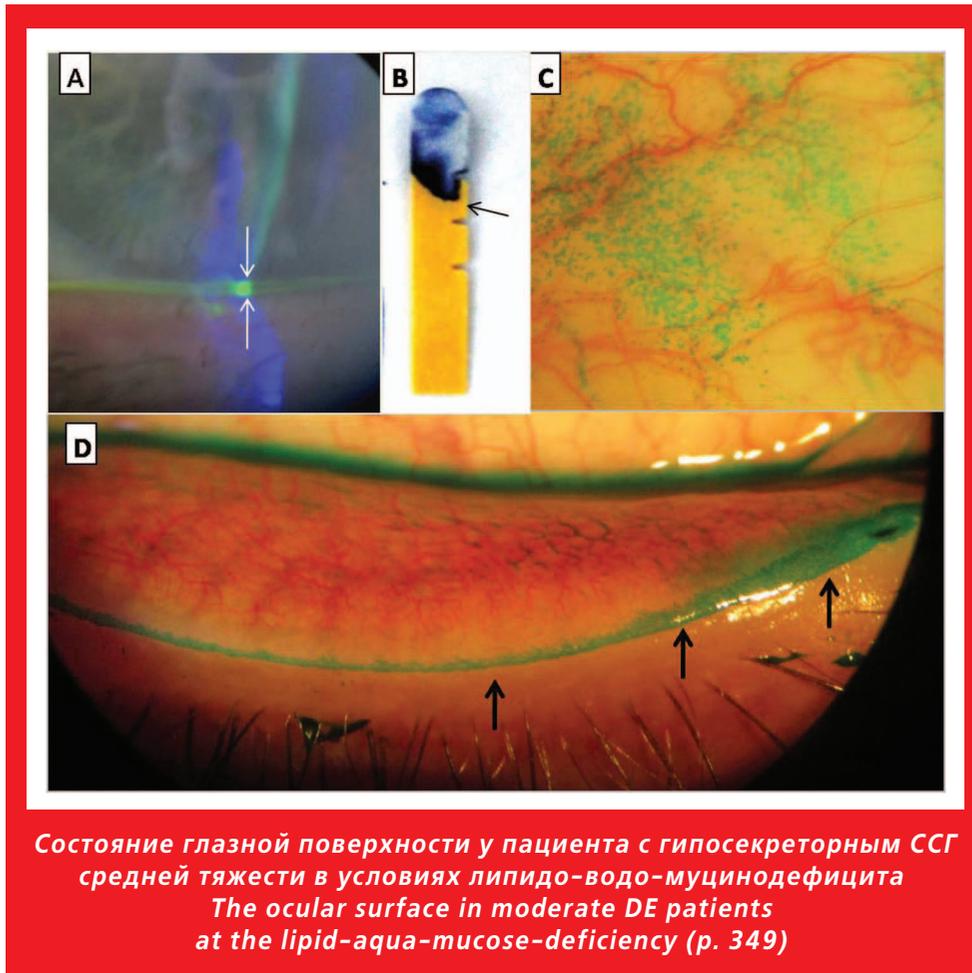


# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Volume 18, Number 2 (June), 2021

Том 18, номер 2 (июнь), 2021 год



# РЕСВЕГА Форте<sup>1</sup>

с витамином D

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО  
проверенной формулы<sup>2</sup>



- Антиоксиданты, витамины и микроэлементы
- Омега-3 незаменимые жирные кислоты
- Лютеин и зеаксантин
- Ресвератрол
- Витамин D<sub>3</sub>

<sup>1</sup> Инструкция по применению БАД Ресвега Форте от 2019 г.

<sup>2</sup> Ресвега входит в 10 самых продаваемых витаминов для глаз согласно данным IQUVIA, январь-июль 2020 г.



CoRP RU 77.99.1.1.003.E.002886.08.19 от 09.08.2019

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 18, номер 2, 2021

Volume 18, Number 2, 2021

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

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

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

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

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

Периодичность издания 4 номера в год.

Тираж 1000 экземпляров.

**Адрес редакции:**

121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

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

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

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

**Научный редактор:**

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

**Реклама и распространение:**

д.м.н., 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](http://www.elibrary.ru). Ссылки приведены в разделе «Архив номеров». Подписка по странам СНГ и за рубежом: ООО «Информнаука», Россия, 125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20. Тел.: +7 (495) 7873873, +7 (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481, e-mail: [alfimov@viniti.ru](mailto:alfimov@viniti.ru), [www.informnauka.com](http://www.informnauka.com) Подписной индекс — 84205

Статьи публикуются в полнотекстовом варианте на сайте журнала

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

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

Отпечатано в ООО «Типография Сити Принт»: ул. Докукина, 10, стр. 41, Москва, 129226, Российская Федерация

Подписано в печать: 31.05.2021

## 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

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

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

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

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

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

**Мошетьева Лариса Константиновна** — д.м.н., профессор, академик РАН, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

**Иностранцы члены редакционной коллегии**

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

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

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

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

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

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

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 18, номер 2, 2021

Volume 18, Number 2, 2021

© “Ophthalmology in Russia”

Registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies and Mass Media under the number

ПИ №77-1782, 27.01.2004.

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

ISSN 1816-5095 (print),

ISSN 2500-0845 (online).

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

Circulation: 1000 copies.

## Editorial Office:

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

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

Protected by the Russian Federal Law RF №5351-1 “On author and Related Rights” dated July 9, 1993. Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Violations are a matter for prosecution.

## Scientific Editor:

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

## Advertising and Distribution:

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

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

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

Fax: +7 (499) 1525481,

e-mail: [alfimov@viniti.ru](mailto:alfimov@viniti.ru),

[www.informnauka.com](http://www.informnauka.com), Index — 84205

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

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

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

Printed at City Print LLC: 10/41, Dokukin str., Moscow, 129226, Russian Federation.

Signed for printing: May 31, 2021.

## 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 18, номер 2, 2021

Volume 18, Number 2, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРЫ

В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, В.В. Куренков, Д.В. Анджелова, Э.Э. Казарян, Е.Ю. Маркова, К.В. Чиненова, Ю.В. Евстигнеева Влияние пандемии COVID-19 на офтальмологическую практику. Исторические аспекты и клинические примеры	181
А.Ф. Бровкина, Г.А. Яровая, Н.Д. Цыбикова МикроРНК в офтальмологии	188
М.В. Зуева, А.Н. Журавлева, А.Н. Боголепова Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейροпротекторной терапии	198
Н.И. Курышева, Г.А. Шарова Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры глаза. Часть 1: Визуализация переднего сегмента глаза	208
Т.Н. Киселева, А.Н. Бедретдинов Эхоконтрастирование в диагностике патологии органа зрения: перспективы применения	216
М.В. Будзинская, А.А. Плюхова Новые качественные методы оценки «жидкости» в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации	222
И.В. Воробьева, А.В. Пинчук, Е.В. Булава, К.Е. Лазарева, Н.С. Журавель Влияние гемодиализа на течение диабетической ретинопатии	228
Н.С. Ходжаев, А.А. Стадников, А.Д. Чупров, С.М. Ким, О.В. Маршинская Участие мелатонина в физиологии глаза и его значение при лечении офтальмологических заболеваний (обзор)	234

### ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

Е.Н. Батьков, Т.Ф. Артемьева, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева Первые клинические результаты имплантации модульной интраокулярной линзы	240
Н.Н. Арестова, Н.С. Егиян, Т.Б. Круглова, Р.В. Калиниченко Профилактика лазерных повреждений ИОЛ у детей при ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты	245

### КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Яни, Е.Н. Орлова, К.Е. Селиверстова Особенности заболеваний переднего отдела глаза у пациентов, перенесших COVID-19	253
А.А. Антонов, И.В. Козлова, А.А. Витков Новые возможности бесконсервантной терапии глаукомы	260
В.И. Котелин, С.Ю. Петров, А.И. Журавлева, М.В. Зуева, И.В. Цапенко Структурно-функциональные корреляции у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы	266
А.А. Гамидов, И.А. Новиков, А.А. Цымбал, Р.А. Гамидов Результаты сканирующей электронной микроскопии эксплантированных ИОЛ из гидрофильного акрила с помутнениями	276
Е.В. Денисова, Б.Н.А. Ибейд, Л.В. Коголева Факторы избыточной пролиферации при синустрабекулэктомии у детей с постувеальной глаукомой	284
Н.В. Макашова, А.Е. Васильева, О.Ю. Колосова, Н.Е. Морозова Метод термографии в диагностике раннего рубцевания фильтрационной подушки после хирургии глаукомы (предварительное сообщение)	290
С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева Результаты использования разных режимов предъявления стереостимулов в исследовании стереозрения у детей в норме и при содружественном косоглазии без функциональной скотомы подавления	296
С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева Результаты использования альтернирующего предъявления стереостимулов у детей при содружественном косоглазии с функциональной скотомой подавления	309
А.А. Рябцева, С.И. Акберова, Г.Х. Али-заде, Х.Ф. Бабаев, Ю.В. Маркитантова Защитный эффект парааминобензойной кислоты при гипоксия-индуцированном апоптозе клеток конъюнктивы и роговицы <i>in vivo</i>	317
Н.М. Агарков, М.М. Яблоков, Д.А. Коняев, Е.В. Попова Влияние ультразвуковой факоэмульсификации на качество жизни пожилых пациентов с ядерно-кортикальной катарактой	325

### ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

О.В. Безнос, В.Е. Тихомирова, Е.В. Попова, Т.А. Павленко, О.А. Кост, Н.Б. Чеснокова Кальций-фосфатные наночастицы — система доставки лекарств в передний отдел глаза	331
А.В. Дога, Н.В. Майчук, И.А. Мушкова, И.А. Бабицкая Комплексный подход к ведению пациентов с рецидивирующими эрозиями роговицы	338
С.В. Янченко, А.В. Малышев, С.Н. Сахнов Выбор заместительной терапии при синдроме сухого глаза в зависимости от состояния глазной поверхности	346
А.Ф. Габдрахманова, С.А. Мещерякова, Ф.Х. Кильдияров, С.А. Курбанов Новые лекарственные препараты для офтальмологии на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила (экспериментальное исследование)	355
Т.Н. Воронцова, М.В. Зайцева, М.А. Храмова Наш опыт применения олопатадина в лечении детей с аллергическим конъюнктивитом	361

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.В. Гаврилова, А.П. Сергиенко, М.В. Черешнева, А.Н. Собянина Поражение органа зрения при терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай	368
---	-----

### ПАТЕНТЫ

374

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 18, номер 2, 2021

Volume 18, Number 2, 2021

## CONTENTS

### OVERVIEW

V.N. Trubilin, E.G. Polunina, V.V. Kurenkov, D.V. Andzhelova, E.E. Kazaryan, E.Yu. Markova, K.V. Chinenova, Yu.V. Evstigneeva <b>Impact of the COVID-19 Pandemic on Ophthalmic Practice. Historical Aspects and Clinical Examples</b>	181
A.F. Brovkina, G.A. Yarovaya, N.D. Tsybikova <b>MicroRNA in Ophthalmology</b>	188
M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, A.N. Bogolepova <b>Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy</b>	198
N.I. Kuryshcheva, G.A. Sharova <b>The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 1: Visualization of the Anterior Segment of the Eye</b>	208
T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov <b>Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Ocular Pathology: Application Prospects</b>	216
M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova <b>New Qualitative Methods for Assessing the "Fluid" in the Retina in Age-Related Macular Degeneration</b>	222
I.V. Vorobyeva, A.V. Pinchuk, E.V. Bulava, K.E. Lazareva, N.S. Zhuravel <b>Effect of Hemodialysis on Diabetic Retinopathy</b>	228
N.S. Khodzhaev, A.A. Stadnikov, A.D. Chuprova, S.M. Kim, O.V. Marshinskaya <b>Role of Melatonin in Human Eye Physiology and Its Implications for Ophthalmic Diseases Treatment (Review)</b>	234

### OPHTHALMOSURGERY

E.N. Batkov, T.F. Artemyeva, N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva <b>First Clinical Results of Modular Intraocular Lens Implantation</b>	240
N.N. Arestova, N.S. Egiyan, T.B. Kruglova, R.V. Kalinichenko <b>Prevention of IOL Laser Damage after YAG Laser Destruction in Children with Secondary Cataract</b>	245

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

E.V. Yani, E.N. Orlova, K.E. Seliverstova <b>Features of Diseases of the Anterior Part of the Eye in Patients after COVID-19</b>	253
A.A. Antonov, I.V. Kozlova, A.A. Vitkov <b>New Opportunities in Non-Preservative Glaucoma Therapy</b>	260
V.I. Kotelin, S.Yu. Petrov, A.N. Zhuravleva, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko <b>Structural and Functional Correlations in Patients with Advanced Stages of Primary Open-Angle Glaucoma</b>	266
A.A. Gamidov, I.A. Novikov, A.A. Tsybal, R.A. Gamidov <b>Results of Scanning Electron Microscopy of Explanted Hydrophilic Acrylic IOLs</b>	276
E.V. Denisova, B.N.A. Ibaid, L.V. Kogoleva <b>Factors of Excessive Proliferation after Trabeculectomy in Pediatric Uveitic Glaucoma</b>	284
N.V. Makashova, A.E. Vasilyeva, O.Yu. Kolosova, N.E. Morozova <b>Possibilities of the Thermography in Early Diagnostics of Bleb Scarring (Preliminary Report)</b>	290
S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva <b>Results of Using Different Modes of Presentation of Stereostimuli in the Study of Stereo Vision in Normal Children and in Children with Non-Paralytic Strabismus without Functional Scotoma</b>	296
S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva <b>Results of Using Alternating Presentation of Stereostimuli in Children with Functional Scotoma in Non-Paralytic Strabismus</b>	309
A.A. Ryabtseva, S.I. Akberova, G.Kh. Ali-zade, H.F. Babayev, Yu.V. Markitantova <b>The Protective Effect of Para-Aminobenzoic Acid in Hypoxia-Induced Apoptosis of Conjunctiva and Cornea Cells <i>in vivo</i></b>	317
N.M. Agarkov, M.M. Yablokov, D.A. Konyaev, E.V. Popova <b>Effect of Ultrasonic Phacoemulsification on the Quality of Life of Patients with Nuclear-Cortical Cataract</b>	325

### OPHTHALMOPHARMACOLOGY

O.V. Beznos, V.E. Tikhomirova, E.V. Popova, T.A. Pavlenko, O.A. Kost, N.B. Chesnokova <b>Calcium-Phosphate Nanoparticles — a System for Drug Delivery to the Anterior Eye Chamber</b>	331
A.V. Doga, N.V. Maychuk, I.A. Mushkova, I.A. Babitskaya <b>Comprehensive Approach to the Management of Patients with Recurrent Corneal Erosions</b>	338
S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, S.N. Sakhnov <b>The Choice of Dry Eye Therapy Depending on Ocular Surface Condition</b>	346
A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Mesheryakova, F.Kh. Kildiyarov, S.A. Kurbanov <b>New Drugs for Ophthalmology Based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil (Experimental Research)</b>	355
T.N. Vorontsova, M.V. Zaitseva, M.A. Chramtsova <b>Our Experience Olopatadine Treatment of Allergic Conjunctivitis in Children</b>	361

### CLINICAL CASE

T.V. Gavrilova, A.P. Sergienko, M.V. Chereshneva, A.N. Sobianina <b>Eye Damage at the Terminal Stage of HIV Infection. Clinical Case</b>	368
---	-----

### PATENTS

374

# Влияние пандемии COVID-19 на офтальмологическую практику. Исторические аспекты и клинические примеры

В.Н. Трубилин<sup>1</sup>Е.Г. Полунина<sup>1,4</sup>В.В. Куренков<sup>2</sup>

Д.В. Анджелова<sup>3</sup>, Э.Э. Казарян<sup>3</sup>, Е.Ю. Маркова<sup>5</sup>, К.В. Чиненова<sup>2</sup>, Ю.В. Евстигнеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>2</sup> Офтальмологическая клиника доктора Куренкова  
Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> МЕДСИ Premium  
ул. Красная Пресня, 16, Москва 123242, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГАУ НИИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

## Офтальмология. 2021;18(2):181–187

В этой статье представлены данные по клиническим офтальмологическим проявлениям COVID-19, описанные в литературе, клинические примеры, с которыми мы встретились в условиях пандемии COVID-19, включая ранние и поздние проявления, а также ссылки на исследования, проведенные десятилетиями назад и направленные на изучение влияния коронавирусной инфекции на орган зрения. Большая часть исследований, проведенных в области изучения влияния COVID-19 на орган зрения, свидетельствует о том, что наиболее распространенным офтальмологическим проявлением данного заболевания является конъюнктивит, который встречается в 3–10 % случаев. Наши наблюдения показали, что пациенты, переболевшие COVID-19, при обращении на прием к офтальмологу через 1–3 месяца предъявляют жалобы на ощущение сухости, дискомфорт в глазах, зуд и покраснение век, которые возникли сразу после перенесенного заболевания и сохранялись в течение вышеуказанных сроков. Это явление можно объяснить тем, что любой воспалительный процесс, протекший на глазной поверхности, нарушает процесс слезообразования и приводит к возникновению синдрома сухого глаза. Необходимо обращать пристальное внимание на жалобы со стороны органа зрения не только у пациентов с COVID-19 на ранних стадиях заболевания, но и в ближайшие месяцы после купирования острого патологического процесса. Как показали исследования, коронавирус может вовлекать в патологический процесс задний отрезок глаза, так как данный вирус обладает ретинотропным действием. Подтверждением данной гипотезы могут служить сообщения нескольких авторов, которые изучали при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) состояние сетчатки через 11–33 дня после появления симптомов у пациентов с COVID-19. Данные ОКТ свидетельствуют о наличии гиперрефлективных зон на уровне слоя ганглиозных клеток и плексиформного слоя, причем выраженность этих зон была больше в области папилломанулярного пучка. Кроме того, описаны случаи возникновения тромбозомболических осложнений, затрагивающих сосудистую систему глаза. Учитывая тот факт, что при развитии тромбозомболии центральной артерии и вены сетчатки терапия максимально эффективна в первые часы от начала развития данного патологического процесса, следует уделять пристальное внимание жалобам пациентов на ухудшение зрения, возникшее на фоне коронавирусной инфекции. Данные, представленные в этой статье, открывают целый спектр возможностей для проведения новых научных исследований, которые помогут максимально эффективно сохранить зрение и здоровье наших пациентов.

**Ключевые слова:** пандемия, глаза, офтальмология, COVID-19, конъюнктивит, тромбоз, сетчатка

**Для цитирования:** Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Куренков В.В., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., Маркова Е.Ю., Чиненова К.В., Евстигнеева Ю.В. Влияние пандемии COVID-19 на офтальмологическую практику. Исторические аспекты и клинические примеры. *Офтальмология*. 2021;18(2):181–187. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-181-187>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Impact of the COVID-19 Pandemic on Ophthalmic Practice. Historical Aspects and Clinical Examples

V.N. Trubilin<sup>1</sup>, E.G. Polunina<sup>1,4</sup>, V.V. Kurenkov<sup>2</sup>, D.V. Andzhelova<sup>3</sup>, E.E. Hazaryan<sup>3</sup>, E.Yu. Markova<sup>5</sup>, K.V. Chinenova<sup>2</sup>, Yu.V. Evstigneeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup>Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov  
Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

<sup>3</sup>Research Institute of Eye Diseases  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<sup>4</sup>MEDSI Premium  
Krasnaya Presnya str., 16, Moscow 123242, Russian Federation

<sup>5</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):181–187

This article presents data on clinical ophthalmological manifestations of COVID-19 described in the literature, clinical examples that we met in pandemic conditions, COVID-19 including early and late manifestations, as well as references to studies conducted decades ago and aimed to evaluate the effects of coronavirus infection on the visual organ. The purpose of the most studies was to study the effect of COVID-19 on the visual organ indicate that the most common ophthalmological manifestation of this disease is conjunctivitis, which occurs in 3–10 % of cases. Our observations showed that patients with COVID-19, when applying for an appointment with an ophthalmologist after 1–3 months, make complaints about the feeling of dryness, discomfort in the eyes, itching and redness of the eyelids. These complaints arose immediately after the illness and persisted during the above terms. This phenomenon can be explained by the fact that any inflammatory process occurring on the eye surface disrupts the process of lacrimation and leads to the emergence of dry eye syndrome. It is necessary to pay close attention to complaints from the visual organ not only in patients with COVID-19 in the early stages of the disease, but also in the coming months after stopping the acute pathological process. As studies have shown, coronavirus can involve the posterior segment of the eye in the pathological process, since this virus has a retinotropic effect. This hypothesis can be confirmed by the reports of several authors who studied with optical coherence tomography (OCT) the state of the retina 11–33 days after the onset of symptoms in patients with COVID-19. OCT data indicate the presence of hyperreflexive zones at the level of the ganglion cell layer and the plexiform layer, the severity of these zones being greater in the papillomacular bundle region. In addition, cases of thromboembolic complications affecting the vascular system of the eye are described. Considering the fact that in the development of thromboembolism of the central artery and retinal vein, therapy is as effective as possible in the first hours from the beginning of this pathological process development, close attention should be paid to patients' complaints to visual impairment occurred against the background of coronavirus infection. The data presented in this article open up a range of possibilities for conducting new scientific research that will help to preserve the vision and health of our patients as effectively as possible.

**Keywords:** pandemic, eyes, ophthalmology, COVID-19, conjunctivitis, thrombosis, retina

**For citation:** Trubilin V.N., Polunina E.G., Kurenkov V.V., Andzhelova D.V., Hazaryan E.E., Markova E.Yu., Chinenova K.V., Evstigneeva Yu.V. Impact of the COVID-19 Pandemic on Ophthalmic Practice. Historical Aspects and Clinical Examples. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):181–187. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-181-187>

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

**There is no conflict of interests**

Пандемия COVID-19, безусловно, надолго изменила привычный уклад нашей жизни. По своему масштабу она сопоставима с пандемией испанского гриппа, захватившей земной шар в 1918–1919 гг. Французский ученый Р. Зильберман в статье «Испанский» грипп и мы», написанной еще в 2006 году, основываясь на исторических материалах того времени, предположил, что эпидемия испанского гриппа достигла таких масштабов за счет нескольких факторов. Больницы реквизировались военными, гражданскому населению не хватало больничных коек, врачей, медсестер, машин скорой помощи, лекарств. В то же время в начале XX века стремительно увеличилась возможность коммуникации между континентами за счет развития железных дорог и морского флота, которая активно осуществлялась в условиях военных действий вследствие Первой мировой войны.

Анализируя современные предпосылки к развитию пандемии, автор сообщает, что в последние годы резко увеличилась скорость межконтинентальных путешествий, возросло число потенциальных путешественников, демографическое старение населения привело к увеличению хронических заболеваний, не говоря уже о многих вопросах, связанных с подготовленностью государств и их реальной способностью справиться с крупномасштабной эпидемической катастрофой [1].

Опыт наших дней свидетельствует о том, что опасения автора, которые он высказал еще 15 лет назад, были не напрасными. Возможно, все перечисленные предпосылки жизни современного общества стали стартовыми механизмами, приведшими к развитию такой масштабной пандемии, как пандемия COVID-19. Медицинские исследования чаще всего построены на накопительном

опыте, которого на данный момент у нас еще слишком мало по причине того, что пандемия COVID-19 пришла в нашу жизнь всего год назад. Однако опыт предыдущих исследований может повлиять на общие направления в проведении новых научных работ, которые позволят определить максимально эффективное патогенетически обоснованное лечение. В этой статье будут представлены данные по клиническим офтальмологическим проявлениям COVID-19, описанные в литературе, клинические примеры, с которыми мы встретились в условиях пандемии COVID-19, включая ранние и поздние проявления, а также ссылки на исследования, проведенные десятки лет назад и направленные на изучение влияния коронавирусной инфекции на орган зрения.

Большая часть исследований, проведенных в области изучения влияния COVID-19 на орган зрения, и наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наиболее распространенным офтальмологическим проявлением данного заболевания является конъюнктивит [2, 3].

Следует отметить, что конъюнктивит при COVID-19 может быть первым, а также, в отдельных случаях, единственным клиническим проявлением этого заболевания. По данным разных источников конъюнктивит встречается приблизительно у 3–10 % пациентов, страдающих различной степенью тяжести COVID-19 [4, 5].

Проведенные исследования в области изучения возможных путей заражения людей COVID-19 свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 — это одноцепочечный РНК-содержащий вирус с похожим на корону S-гликопротеином. Для проникновения в клетку хозяина и обеспечения слияния мембраны вируса с мембраной клетки хозяина во время инфицирования SARS-CoV-2 использует поверхностный спайковый S-гликопротеин. Он играет ключевую роль в обеспечении выживаемости коронавируса, так как не только выступает в качестве важной функциональной части вириона, но и всецело обеспечивает присоединение и слияние с мембранами клетки-хозяина. Коронавирус SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина за счет взаимодействия между S-белком вируса и ACE2 (ангиотензинпревращающим ферментом) человека [6].

Полногеномный сиквенс вируса SARS-CoV-2 на 79,5 % идентичен SARS-CoV, который в 2003 году вызвал вспышку заболевания под названием «тяжелый острый респираторный синдром». Проведенные исследования доказали, что SARS-CoV-2 обладает более высокой персистирующей способностью, чем SARS-CoV, в условиях одной и той же температуры, вступая в контакт с ACE2. Следовательно, он более стабилен и меньше подвержен разрушению при повышении температуры. Этими качествами можно объяснить его высокую вирулентность [7–9].

Таким образом, SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (ACE2), вызывая заболевание COVID-19 у людей, и передается от человека к человеку воздушно-капельным путем или через контакт с зараженными поверхностями. Важным аспектом

является распространенность ACE2 рецепторов в организме человека. Установлено, что такие рецепторы есть и на глазной поверхности, в частности на конъюнктиве и на эпителии роговицы, однако авторы различных исследований отметили, что количество рецепторов ACE2 в клетках и тканях конъюнктивы и роговицы меньше, чем в тканях сердца и легких. Возможно, именно этот факт объясняет достаточно редкое выявление воспалительных заболеваний глазной поверхности при инфицировании SARS-CoV-2 [5, 10–12].

Следует отметить, что при исследовании мазков с конъюнктивы и образцов слезной жидкости у пациентов с SARS-CoV-2 и SARS-CoV в редких случаях был получен положительный результат ПЦР-теста в отношении вышеуказанных вирусов [13, 14]. Полученные результаты не зависели ни от проявлений патологического процесса на глазах, ни от тяжести протекания вирусного процесса, затронувшего другие органы и системы. Интересным фактом является то, что о воспалении конъюнктивы и других глазных проявлениях не сообщалось во время пандемии SARS-CoV. Анализ проведенных исследований в этой области свидетельствует о низком риске передачи SARS-CoV-2 через слезную жидкость [2, 14].

Наши наблюдения в условиях пандемии свидетельствуют о том, что пациенты, переболевшие COVID-19, при обращении на прием к офтальмологу через 1–3 месяца предъявляют жалобы на ощущение сухости, дискомфорта в глазах, зуд и покраснение век, которые возникли сразу после перенесенного заболевания и сохранялись в течение вышеуказанных сроков. Это явление можно объяснить тем, что любой воспалительный процесс, протекающий на глазной поверхности, нарушает процесс слезообразования и приводит к возникновению синдрома сухого глаза [15]. Частоту возникновения подобных жалоб на данный момент указать сложно, учитывая маленький срок наблюдения, однако данные жалобы обращают на себя внимание и требуют проведения дальнейших научных исследований, а также назначения слезозаместительной терапии и гигиены век.

**Клинический пример.** Пациент Л., 51 год, обратился в клинику с жалобами на ощущение сухости и дискомфорта в глазах, возникшие 3 месяца назад. **Из анамнеза:** 3 месяца назад перенес COVID-19, подтвержденный наличием в крови иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина M (IgM), поражение легких 15 %. Лечился дома — антибактериальная терапия, курс антиагрегантной и стероидной терапии, **Status oculorum:** OU: веки — закупорка протоков мейбомиевых желез, бульбарная и торзальная конъюнктивит незначительно отечна, отделяемого нет. Роговица прозрачная, блестящая, сферичная (рис. 1). Глублежащие структуры без патологии. Тест Ширмера 10 мм. **Диагноз:** OU — хронический конъюнктивит, синдром сухого глаза **Лечение:** антигистаминная терапия — 7 дней; гигиена век: теплые компрессы, самомассаж век с Теагелем или салфетками Блефаклин 2 раза в день; слезозаместительная терапия — Теалоз — 3 раза в день.

Следует отметить, что у большей части пациентов, обратившихся на прием с жалобами на ощущение сухости и дискомфорта в глазах через несколько месяцев после перенесенного COVID-19, отсутствуют признаки острого воспалительного процесса на глазной поверхности. В соответствии с этим требуется назначение максимально щадящей терапии в виде слезозаменителей, не содержащих консерванты, например препараты Теалоз или Хилабак. Кроме того, проведение гигиены век с использованием Теагеля или салфеток Блефаклин позволит восстановить функциональную активность мейбомиевых желез и устранить вышеуказанные жалобы.

Большой интерес представляют сообщения о вовлечении в патологический процесс заднего отрезка глаза на фоне протекания COVID-19. Обращают на себя внимание исследования, проведенные в конце прошлого века, направленные на изучение влияния коронавирусной инфекции на орган зрения.

В 1990 году Роббинс и соавт. изучали влияние коронавируса мышей на ткани переднего и заднего сегмента глаза взрослых мышей. Исследователи обнаружили, что вирусное поражение приводит к прогрессирующему повреждению всех структур ткани сетчатки, включая фоторецепторы и пигментный эпителий сетчатки. Чтобы определить, зависит ли ретинотропное действие коронавируса от пути его попадания в организм, авторы инокулировали, то есть вводили вирус мышам разными путями: в переднюю камеру, на роговицу, интравитреально, интраназально. Инокуляция вируса в переднюю камеру и интравитреально показывала идентичный результат — вирусный антиген был обнаружен в радужной оболочке на 3-й день, а на 6-й день уже локализовался преимущественно в слоях сетчатки: внутреннем ядерном слое, фоторецепторах, клетках Мюллера, в пигментном эпителии. Однако к 10-му дню вирусные антигены были обнаружены только в нескольких клетках слоя

ганглиозных клеток сетчатки. Через 14 недель визуализировались единичные зоны атрофии сетчатки в различных слоях. Несколькими месяцами позже та же группа исследователей сообщила, что мышинный коронавирус проявлял специфический ретинотропизм при попадании в глаз прямым путем [16, 17].

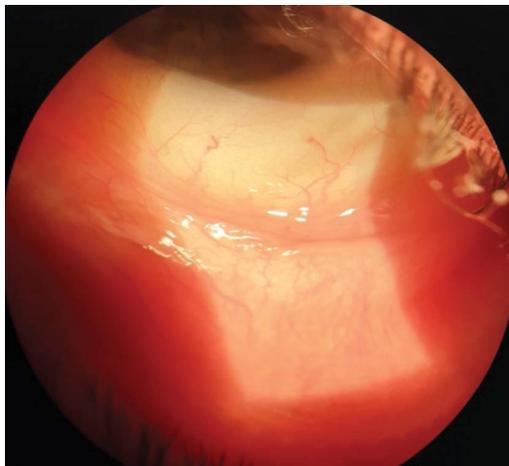
Авторы исследований, проведенных в условиях пандемии COVID-19, высказывают предположение, что вышеописанная модель, свидетельствующая о ретинотропном действии коронавируса, поможет определить дальнейшую стратегию в отношении изучения этого вопроса и разработке соответствующей терапевтической тактики в условиях настоящей пандемии [18].

Подтверждением данной гипотезы могут служить сообщения нескольких авторов, которые изучали при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) состояние сетчатки через 11–33 дня после появления симптомов у пациентов с COVID-19. Данные ОКТ свидетельствуют о наличии гиперрефлексивных зон на уровне слоя ганглиозных клеток и плексиформного слоя, причем выраженность этих зон была больше в области папилломакулярного пучка. Данные ОКТ-ангиографии и комплексного анализа ганглиозных клеток были в норме. Кроме того, у четырех из 12 пациентов наблюдались тонкие ватообразные отложения и микрокровоизлияния вдоль аркады сосудов сетчатки, которые визуализировались при проведении офтальмоскопии. При этом у всех пациентов сохранялись нормальные показатели визометрии, тонометрии, а также зрачковые рефлексы [19, 20].

С учетом вышеуказанных наблюдений обращают на себя внимание жалобы пациентов на снижение зрения после перенесенного COVID-19 при нормальных показателях визометрии и офтальмоскопии. Возможно, подобные жалобы являются следствием ретинотропного действия коронавируса, что необходимо продолжать изучать для формирования правильной тактики лечения. В частности, при отсутствии признаков воспалительного процесса для улучшения гемодинамики глаз можно рекомендовать назначение витаминных комплексов, например Ресвега форте — источника ресвератрола, лютеина, зеаксантина и полиненасыщенных жирных кислот омега-3.

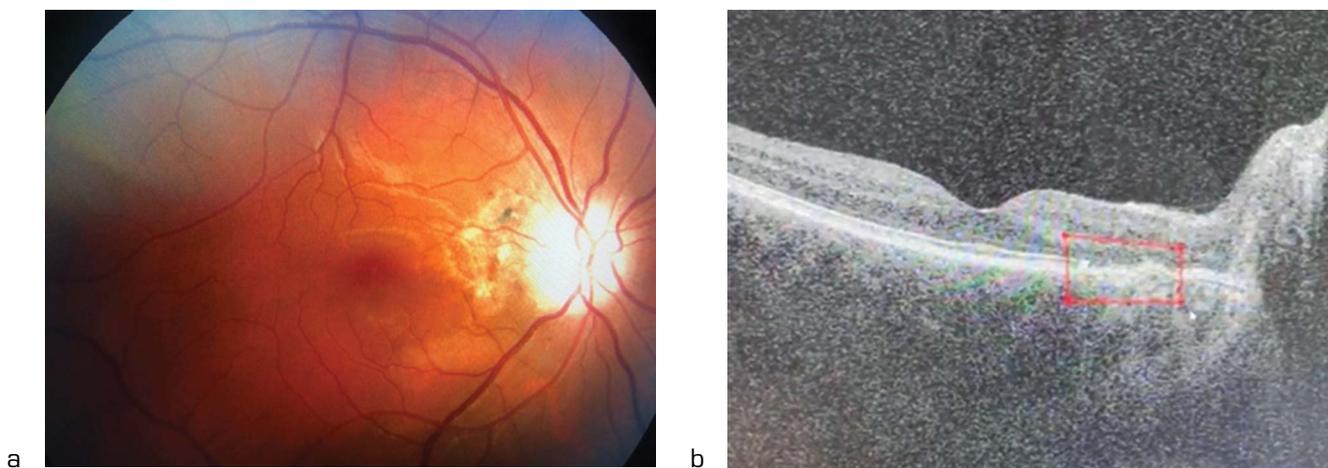
Ниже описан клинический случай, с которым мы встретились в своей практике.

**Клинический пример.** Пациент С., 35 лет, обратился в клинику с жалобами на нечеткое зрение на правом глазу, незначительные болевые ощущения за глазным яблоком, возникшие 2 месяца назад. **Из анамнеза:** данные жалобы возникли после перенесенного COVID-19, что было подтверждено наличием в крови иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина M (IgM). Лечился дома — антибактериальная, антиагрегантная, стероидная терапия, а также витаминотерапия. Поражение легких 35 %. Хронические заболевания отрицает. **Visus:** OU = 1,0. **Пневмотонометрия:** OU = 16. **Status oculorum:** OU — передний отрезок глаза без патологии. **Глазное дно:** OD — в папилломакулярной зоне визуализируется



**Рис. 1.** Хронический конъюнктивит, синдром сухого глаза после перенесенного 3 месяца назад COVID-19

**Fig. 1.** Chronic conjunctivitis, dry eye syndrome after suffering COVID-19 3 months ago



**Рис. 2:** а — офтальмоскопия, б — ОСТ — хориоретинит неясной этиологии у пациента после перенесенного 2 месяца назад COVID-19  
**Fig. 2:** а — ophthalmoscopy, б — OCT — choreoretinitis of unknown etiology in a patient after COVID-19 2 months ago

плоский хориоретинальный атрофический очаг с участками гиперпигментации, единичные точечные петехиальные кровоизлияния. В остальных отделах без патологии. OS — норма (рис. 2а). **ОСТ:** OD в папилломакулярной зоне визуализируется очаговая деструкция пигментного эпителия (рис. 2б). **Диагноз:** OD — хориоретинит неясной этиологии. **Лечение:** 1. дообследование для уточнения этиологии заболевания; 2. проведение стероидной и нестероидной противовоспалительной терапии в виде инстилляций в правый глаз и приема таблетированных форм в течение двух недель.

Известно, что инфекционный процесс, вызванный SARS-CoV-2, может привести к развитию цитокинового шторма, вызывая полиорганную недостаточность, изменение реологических свойств крови, что может обусловить артериальную и венозную окклюзию и также микроинфаркты. Анализ литературы показал, что кровеносную систему сетчатки следует рассматривать как потенциальное место для тромбоэмболических осложнений при COVID-19. Описаны клинические ситуации, в которых у пациентов в возрасте от 17 до 54 лет была диагностирована тромбоэмболия центральной артерии и вены сетчатки, возникшая на фоне COVID-19 [21–24]. Учитывая тот факт, что при развитии тромбоэмболии центральной артерии и вены сетчатки терапия максимально эффективна в первые часы от начала развития данного патологического процесса, следует уделять пристальное внимание жалобам пациентов на ухудшение зрения, возникшего на фоне коронавирусной инфекции.

Кроме того, стандартная схема лечения пациентов с COVID-19 предполагает назначение антикоагулянтной терапии, причем в течение нескольких месяцев после купирования острого воспалительного процесса. В связи с этим при предъявлении жалоб на появление новых плавающих помутнений перед глазом требуется внимание со стороны врачей в отношении контроля за состоянием гемостаза, а именно, проведение комплексного гематологического исследования (коагулограмма), а также

офтальмоскопии и ультразвукового исследования глазного яблока для исключения гемофтальма.

**Клинический пример.** Пациент Д., 38 лет, обратился в клинику с жалобами на появление плавающего помутнения черного цвета перед левым глазом. **Из анамнеза:** Данные жалобы возникли 1 месяц назад. 2 месяца назад пациент перенес COVID-19, подтвержденный наличием в крови иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина M (IgM). Лечился дома — антиагрегантная, стероидная терапия, а также витаминотерапия. В течение 2 месяцев профилактически принимает антиагрегантную терапию в малых дозах. Хронические заболевания отрицает. **Visus:** OU = 1,0. **Status oculorum:** OU — передний отрезок глаза без патологии. Стекловидное тело — деструкция. **Глазное дно:** OD — без видимой патологии. OS — норма. **УЗИ:** OU — деструкция стекловидного тела. OS — микрогемофтальм в стадии рассасывания (рис. 3). **Диагноз:** OU — деструкция стекловидного



**Рис. 3.** Деструкция стекловидного тела, микрогемофтальм в стадии рассасывания у пациента после перенесенного 2 месяца назад COVID-19

**Fig. 3.** Destruction of the vitreous body, microhemophthalmos in the resorption stage in a patient after COVID-19 2 months ago

тела, ОС — микрогеомфальм в стадии рассасывания. **Рекомендовано:** коагулограмма, ангиопротекторная терапия, антиоксидантная терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя опыт, накопленный благодаря проведенным ранее исследованиям, а также данным, полученным в ходе пандемии COVID-19, можно заключить, что современная офтальмологическая практика неразрывно связана с новым заболеванием, вызванным коронавирусом. Необходимо обращать пристальное внимание на жалобы со стороны органа зрения не только у пациентов с COVID-19 на ранних стадиях заболевания, но и в ближайшие месяцы после купирования острого патологического процесса. Это связано с тем, что коронавирусная инфекция может затрагивать не только ткани глазной поверхности и вызывать конъюнктивит

и сопутствующий ему синдром сухого глаза. Как показали исследования, коронавирус может вовлекать в патологический процесс задний отрезок глаза, так как данный вирус обладает ретинотропным действием, а также сосудистый тракт глаза, вызывая тромбоэмболические осложнения. Данные, представленные в этой статье, открывают целый спектр возможностей для проведения новых научных исследований, которые помогут максимально эффективно сохранять зрение и здоровье наших пациентов.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Трубилин В.Н. — научное редактирование;  
Полунина Е.Г. — написание текста;  
Куренков В.В. — научное редактирование;  
Казарян Э.Э. — подготовка научного и клинического материала;  
Анджелова Д.В. — подготовка научного и клинического материала;  
Маркова Е.Ю. — подготовка научного и клинического материала;  
Чиненова К.В. — подготовка научного и клинического материала;  
Евстигнеева Ю.В. — подготовка научного и клинического материала.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zylberman P. 1918 lurks in everybody's mind. The "Spanish" flu and us. *Med Sci (Paris)*. 2006 Aug-Sep;22(8-9):767-770. DOI: 10.1051/medsci/20062289767
- Zhong Y., Wang K., Zhu Y., Lyu D., Yao K. COVID-19 and the Eye. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e122-e123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.054
- Al-Sharif E., Strianese D., AlMadhi N.H., D'Aponte A., dell'Omo R., Di Benedetto R., Costagliola C. Ocular tropism of coronavirus (CoVs): a comparison of the interaction between the animal-to-human transmitted coronaviruses (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, CoV-229E, NL63, OC43, HKU1) and the eye. *Int Ophthalmol*. 2021 Jan;41(1):349-362. DOI: 10.1007/s10792-020-01575-2
- Ye Y., Song Y., Yan M., et al. Novel coronavirus pneumonia combined with viral conjunctivitis: three cases report. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2020;38:242-247.
- Willcox M.D., Walsh K., Nichols J.J., Morgan P.B., Jones L.W. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom*. 2020 Jul;103(4):418-424. DOI: 10.1111/cxo.13088
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
- He J., Tao H., Yan Y., Huang S.Y., Xiao Y. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. *Vi-ruses*. 2020;12(4):428. DOI: 10.3390/v12040428
- Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. 2020;97(4):339-345. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020;97(4):339-345 (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6
- Chuan-bin Sun, Yue-ye Wang, Geng-hao Liu, Zhe Liu. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Front Public Health*. 2020;8:155. Published online 2020 Apr 24. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00155
- Lin L., Yan S., Xin P. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor-angiotensin-converting enzyme 2 in human cornea and conjunctiva. *Chin Ophthalmic Res*. 2004;22:561-564. DOI: 10.1038/s41433-020-0939-4
- Sun Y., Liu L., Pan X. Mechanisms of the action between the SARS-Cov S440 protein and the ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol*. 2006;6:783-786.
- Onufriichuk O.N., Gazizova I.R., Maluygin B.E., Kuroyedov A.V. Coronavirus Infection (COVID-19): Ophthalmic Problems. Literature Review. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2020;(3):70-79 (In Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2020-3-70-79
- World Health Organization Update 27 — One Month Into the Global SARS Outbreak: Status of the Outbreak and Lessons for the Immediate Future. (2003). Available online at: [https://www.who.int/csr/sars/archive/2003\\_04\\_11/en/](https://www.who.int/csr/sars/archive/2003_04_11/en/)
- Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589-594. DOI: 10.1002/jmv.25725
- Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Анджелова Д.В., Куренков В.В., Капкова С.Г., Чиненова К.В., Коновалов М.Е., Пожарицкий М.Д. Современные представления об этиологии синдрома сухого глаза. 2019;16(2):236-243. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Angelova D.V., Kurenkov V.V., Kapkova S.G., Chinenova K.V., Kononov M.E., Pozharitsky M.D. Current Concepts about the Etiology of Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2019;16(2):236-243 (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-236-243
- Robbins S.G., Detrick B., Hooks J.J. Retinopathy following intravitreal injection of mice with MHV strain JHM. *Adv Exp Med Biol*. 1990;276:519-524. DOI: 10.1007/978-1-4684-5823-7\_72
- Robbins S.G., Detrick B., Hooks J.J. Ocular tropisms of murine coronavirus (strain JHM) after inoculation by various routes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(6):1883-1893. DOI: 10.1007/s10792-020-01575-2
- Neri P., Pichi F. COVID-19 and the eye immunity: lesson learned from the past and possible new therapeutic insights. *Int Ophthalmol*. 2020 May;40(5):1057-1060. DOI: 10.1007/s10792-020-01389-2
- Marinho P.M., Marcos A.A.A., Romano A.C., Nascimento H., Belfort R. Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1610. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X
- Ortiz-Egea J.M., Ruiz-Medrano J., Ruiz-Moreno J.M. Retinal imaging study diagnoses in COVID-19: a case report. *Journal of Medical Case Reports volume 15*, Article number: 15 (2021), DOI: 10.1186/s13256-020-02620-5
- Walinjkar J.A., Makhija S.C., Sharma H.R., Morekar S.R., Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2572-2574. DOI: 10.4103/ijo. IJO\_2575\_20
- Gaba W.H., Ahmed D., Al Nuaimi R.K., Dhanhani A.A., Eatamadi H. Bilateral Central Retinal Vein Occlusion in a 40-Year-Old Man with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020 Oct 29;21:e927691. DOI: 10.12659/AJCR.927691
- Invernizzi A., Pellegrini M., Messenio D., Cereda M., Olivieri P., Brambilla A.M., Staurengi G. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Nov 16;28(8):1290-1292. DOI: 10.1080/09273948.2020.1807023
- Gascon P., Briantais A., Bertrand E., Ramtohl P., Comet A., Beylerian M. Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Nov 16;28(8):1293-1297. DOI: 10.1080/09273948.2020.1825751

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России  
Трубилин Владимир Николаевич  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Trubilin Vladimir N.  
MD, Professor, head of the of Ophthalmology department  
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России  
 МЕДСИ Premium  
 Полунина Елизавета Геннадьевна  
 доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии  
 Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
 ул. Гамалеи 15, Москва, 123098, Российская Федерация  
 ул. Красная Пресня, 16, Москва 123242, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-8551-0661>

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова  
 Куренков Вячеслав Владимирович  
 доктор медицинских наук, профессор, руководитель Клиники доктора Куренкова  
 Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
 Анджелова Диана Владимировна  
 доктор медицинских наук, старший научный сотрудник  
 ул. Россолимо 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
 Казарян Элина Эдуардовна  
 доктор медицинских наук, старший научный сотрудник  
 ул. Россолимо 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Маркова Елена Юрьевна  
 доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей  
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова  
 Чиненова Ксения Владимировна  
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог  
 Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова  
 Евстигнеева Юлия Владимировна  
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог  
 Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
 MEDSI Premium  
 Polunina Elizabet G.  
 MD, Professor  
 Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
 Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
 Krasnaya Presnya str., 16, Moscow 123242, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-8551-0661>

Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov  
 Kurenkov Vyacheslav V.  
 MD, Professor, chief of Clinic Dr. Kurenkov  
 Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases  
 Andzhelova Diana V.  
 MD, Senior Research Officer  
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases  
 Kazaryan Elina E.  
 MD, senior research officer  
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
 Markova Elena Y.  
 MD, head of the Department of microsurgery and functional rehabilitation of children's eye  
 Beskudnikovsky Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov  
 Chinenova Kseniya V.  
 PhD, ophthalmologist  
 Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov  
 Evstigneeva Yuliya V.  
 PhD, ophthalmologist  
 Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

## МикроРНК в офтальмологии



А.Ф. Бровкина



Г.А. Яровая



Н.Д. Цыбикова

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):188–197

В статье представлены краткие сведения по истории изучения микроРНК. В настоящее время их роль в патологии человека расценивают как ключевые регуляторы экспрессии генов и кодируемых ими белков: молекулы микроРНК выполняют важные физиологические функции в клетках и тканях различных органов. Конкретные механизмы их участия в патологическом процессе пока малоизвестны. Первыми были исследованы микроРНК у больных спинальной мышечной атрофией и лейкозами. Публикации, посвященные изучению микроРНК и их роли в жизнедеятельности глаза, появились в 2002 г. Первоначально были изучены микроРНК в тканях глаз животных (мыши и зебры), позднее в эксперименте была исследована роль микроРНК ретинального пигментного эпителия при воспалительных изменениях. Проанализированы первые сведения о поисках и выделении микроРНК, их количественной характеристике у больных первичной открытоугольной глаукомой, возрастной макулодистрофией, аутоиммунным увеитом. Были получены обнадеживающие результаты и отмечена перспективность таких исследований в раскрытии патогенеза и возможности таргетного лечения. Высказаны предварительные суждения о роли микроРНК в формировании различных клинических форм офтальмопатии Грейвса (эндокринной офтальмопатии), что также вселяет надежду на появление целевой терапии этого заболевания. Большое количество публикаций выполнено по теме значимости микроРНК в развитии первичных злокачественных внутриглазных опухолей (ретинобластома и увеальная меланома). Значительное внимание уделено ретинобластоме: представлены результаты изучения различных микроРНК в качестве биомаркеров этой опухоли для ранней диагностики с конечным выходом на таргетную терапию как при локальном поражении, так и при метастазировании. Большинство исследований ограничивается изучением микроРНК в тканях опухоли. В течение последних 5 лет выполнен ряд исследований, позволяющих выделить спектр циркулирующих микроРНК, имеющих потенциальную диагностическую ценность для раннего выявления метастазов увеальной меланомы. Количество наблюдений или экспериментов в анализируемых работах невелико, исследования носят поисковый характер, и публикации практически все заканчиваются фразой: «Требуются дальнейшие исследования».

**Ключевые слова:** микроРНК, глаз, биомаркеры, опухоли

**Для цитирования:** Бровкина А.Ф., Яровая Г.А., Цыбикова Н.Д. МикроРНК в офтальмологии. *Офтальмология*. 2021;18(2):188–197. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-188-197>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# MicroRNA in Ophthalmology

A.F. Brovkina, G.A. Yarovaya, N.D. Tsybikova

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

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):188–197**

The article provides brief information on the history of microRNA studies. Today, their role in human pathology is regarded as key regulators of the expression of genes and the proteins encoded by them: miRNA molecules perform important physiological functions in cells and tissues of various organs. The specific mechanisms of their participation in the pathological process are insufficiently known. MicroRNAs were the first to be studied in patients with spinal muscular atrophy and leukemia. Publications devoted to the study of miRNAs and their role in the life of the eye appeared in 2002. Initially, miRNAs were studied in the tissues of the animals' eyes (mice and zebras), and later the role of miRNAs of retinal pigment epithelium in inflammatory changes was studied in the experiment. The first information on the searches and isolation of microRNAs, their quantitative characterization in patients with primary open-angle glaucoma, age-related macular degeneration, autoimmune uveitis was analyzed. Encouraging results were obtained and the prospects of such studies in revealing the pathogenesis and the possibility of targeted treatment. Preliminary judgments were made about the role of miRNAs in the formation of various clinical forms of Graves' ophthalmopathy (endocrine ophthalmopathy), which also gives hope for the emergence of targeted therapy for this disease. More publications have been devoted to the importance of miRNAs in the development of primary malignant intraocular tumors (retinoblastoma and uveal melanoma). Considerable attention is paid to retinoblastoma: the results of a study of various miRNAs as biomarkers of this tumor for early diagnosis with final access to targeted therapy, both in case of local lesion and in conditions of its metastasis, are presented. Most studies are limited to the study of miRNAs in tumor tissues. Over the past 5 years, a number of studies have been performed to highlight the spectrum of circulating miRNAs that have potential diagnostic value for early detection of metastases of uveal melanoma. The number of observations or experiments in the analyzed works is small, the studies are exploratory in nature and the publications all end almost with the phrase: "Further research is required".

**Keywords:** microRNA, eye, biomarkers, tumors

**For citation:** Brovkina A.F., Yarovaya G.A., Tsybikova N.D. MicroRNA in Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):188–197. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-188-197>

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

**There is no conflict of interests**

МикроРНК (miRNA) — многочисленный класс малых одноцепочечных молекул РНК длиной от 18 до 25 нуклеотидов, первые сведения о которых появились в 1993 году [1, 2]. Известно, что эти молекулы лишены функций, кодирующих белки, но они выступают как регуляторы их экспрессии на посттранскрипционном трансляционном уровне. В большинстве случаев miRNA регулируют экспрессию генов, связываясь с комплементарными участками матричной РНК (мРНК), в результате этого блокируется трансляция с мРНК или разрушается матричная РНК под действием экзонуклеаз. В любом случае подавляется синтез белка [3].

Гены, кодирующие miRNA, локализованы в ядерной ДНК и располагаются в интронах и экзонах генов, а также между ними. Биогенез miRNA начинается с формирования транскрипта, состоящего из нескольких сотен нуклеотидов, и осуществляется с участием РНК-полимеразы II. Этот транскрипт подвергается дальнейшему превращению (процессингу), при котором фермент рибонуклеаза Drosha расщепляет транскрипт с образованием пре-miRNA, включающего 70 нуклеотидов, соединенных петлей с 3' и 5' концами. С помощью белка экспортина-5 пре-miRNA из ядра переносится в цитоплазму, где подвергается окончательному процессингу под действием рибонуклеазы III Dicer, которая вырезает петлю в пре-miRNA. Таким образом формируется зрелая двухцепочечная miRNA, каждая длиной

18–25 нуклеотидов. Обе цепи являются функциональными miRNA. Однако лишь одна из них является основной, а вторая — пассажирской, которая подвергается деградации под действием эндонуклеазы. Основная цепь miRNA образует с рибонуклеопротеином (PNA) комплекс, который называют RISC (RNA-induced silencing complex). В этом комплексе молекула miRNA связана с главным каталитическим белком комплекса Ago (Argonante), в результате этого miRNA становится устойчивой к действию эндонуклеаз и способна комплементарно взаимодействовать с мРНК [4–7].

В настоящее время в тканях человека обнаружено более 2500 микроРНК (онлайн-база miRBase) [8], регулирующих экспрессию более 60 % белок-кодирующих генов [9]. Одна молекула miRNA способна контролировать работу множества генов, а один определенный ген может регулироваться десятками различных miRNA [10]. miRNA, имеющие высокое сходство в последовательности и вторичной структуре, объединяются в семейства. Регистрацию miRNAs в настоящее время проводят в порядке их открытия путем присвоения порядкового номера. Зрелую miRNA обозначают «miR», а предшественник — «mir». Если из одного гена образуется несколько предшественников, то добавляется цифровой номер (например, mir-281-1, mir-281-2). Усложняется название при образовании различных микроРНК из одного предшественника (miR-17-5p и miR-17-3p) [11].

**A.F. Brovkina, G.A. Yarovaya, N.D. Tsybikova**

Contact information: Tsybikova Natalia D. [natashatd@bk.ru](mailto:natashatd@bk.ru)

**MicroRNA in Ophthalmology**

В геноме человека закодировано несколько тысяч miRNA, которые являются эндогенными регуляторами работы множества генов и поэтому вовлечены в многочисленные процессы жизнедеятельности организма. Они играют важную роль в дифференцировке, пролиферации и апоптозе клеток, эмбриогенезе, ангиогенезе, иммунных реакциях как в норме, так и при патологических состояниях [12]. Нарушение miRNA регуляции приводит к широкому спектру заболеваний. Особый интерес представляет информация о роли miRNA в онкогенезе. Было показано, что miRNA могут действовать как онкогены или гены-супрессоры [13–15].

Известно, что профиль экспрессии miRNA различен в поврежденных и нормальных тканях. В основном miRNA локализованы внутри клетки, поэтому первоначальные исследования были посвящены экспрессии miRNA в тканях с целью определения их функциональной и диагностической роли. Однако значительная часть этих молекул присутствует вне клеток, они секретируются клетками в составе экзосом и внеклеточных везикул [16]. Секретируемые miRNA остаются стабильными в жидкостях организма [17], и поэтому циркулирующие miRNA являются предметом особых исследований.

Первые сведения о роли miRNA в патологии человека опубликованы в 2002 году и посвящены спинальной мышечной атрофии и лейкозам [18, 19]. В настоящем обзоре оценено значение некоторых miRNA в патологии глаза, а также представлены данные, касающиеся изучения miRNA в качестве мишени для терапии и новых биомаркеров для диагностики.

Роль miRNA в жизнедеятельности глаза в эксперименте была показана в начале 2000-х годов, когда появились публикации, подтверждающие наличие miRNA в глазах мыши и зебры [20, 21]. Было доказано присутствие нескольких miRNA в роговице, хрусталике и сетчатке [22].

С появлением возможности определения уровня экспрессии miRNA и выявления ее мишени начаты исследования miRNA в ретинальном пигментном эпителии в норме и после обработки его воспалительными цитокинами [23]. К настоящему времени работ по miRNA в офтальмологии еще недостаточно. Они посвящены изучению некоторых социально значимых заболеваний, таких как глаукома, и в первую очередь первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), возрастная макулодистрофия, диабетическая ретинопатия, аутоиммунные заболевания (uveит, эндокринная офтальмопатия).

Глаукома — одна из распространенных глазных патологий, сопровождающихся утратой зрительных функций. Сколько существует понятий об этой патологии, столько же времени идут дискуссии по поводу ее патогенеза. Появились первые исследования о роли полиморфизмов генов, кодирующих miRNA, и о генах, связанных с биогенезом miRNA у больных ПОУГ [24]. Изучена роль 92 полиморфизмов в патогенезе псевдоэксфолиативного синдрома (203 чел.), псевдоэксфолиативной глаукомы

(38 чел.) и ПОУГ (40 чел.) в одной и той же популяции с вариантами генов, участвующих в биогенезе miRNA, и с полиморфизмами генов miRNA. Обнаружена протективная связь полиморфизма mir-3161 с псевдоэксфолиативным синдромом. Полиморфизм mir-3196 оказался связанным и с повышенным риском развития ПОУГ. Авторы расценивают свое сообщение как предварительное, так как требуются дальнейшие исследования в больших группах пациентов различных популяций с целью подтверждения данных, содержащихся в опубликованных предварительных результатах.

Изучение экспрессии miRNA в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ и в контрольной группе соответствующего возраста показало достаточный уровень miRNA в водянистой влаге в качестве биомаркеров ПОУГ [25]. К настоящему времени идентифицированы три miRNA (miRNA-125b-5p, miRNA-302d-3p и miRNA-451a) в водянистой влаге в глазах с ПОУГ. Полагают, что эти miRNA могут играть роль в развитии ПОУГ и выступать в качестве биомаркеров для понимания патогенеза заболевания [26].

С целью изучения профилирования microRNA в глазах с ПОУГ, осложненной оптической нейропатией различной степени выраженности, изучены образцы водянистой влаги у 6 пациентов ПОУГ и у 6 — с катарактой (контрольная группа). Изучены уровни 466 зрелых miRNA (больные глаукомой) и 480 (пациенты с катарактой). Во всех образцах водянистой влаги в глазах с ПОУГ обнаружены 164 miRNA, в глазах с катарактой — 96 miRNA. Уровни экспрессии miRNA-184, miRNA-486-5p и miRNA-93-5p были подтверждены количественной ПЦР. Доказана экспрессия miRNA в водянистой влаге в глазах с ПОУГ, сопровождающейся различной степенью нарушения поля зрения. Полученные данные можно расценивать как выявление новых мишеней патогенеза и прогрессирования ПОУГ [27].

ВГД контролируется балансом между секрецией водянистой влаги цилиарным телом и ее дренажом через трабекулярную сеть. Обнаружена экспрессия miRNA-143 и miRNA-145 в гладких мышцах и трабекулярной сети глаза [28]. Авторы расценили miRNA-143/145 в качестве важного регулятора ВГД, что может иметь базовое значение для дальнейших исследований в области терапии ПОУГ. Никем не оспаривается роль трабекулярной сети в оттоке водянистой влаги. Исследована роль miRNA-144-3p в регуляции функции клеток трабекулярной сети человека и фибронектина-1 в плазме крови у 40 пациентов с ПОУГ и у 40 здоровых людей (контроль). Оптическая плотность клеток в группе с повышенной экспрессией miRNA-144-3p оказалась значительно выше ( $p < 0,05$ ), а в группе с пониженной экспрессией этого маркера — значительно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что сверхэкспрессия miRNA-144-3p приводит к пролиферации и последующей инвазии трабекулярной сети человека путем ингибирования экспрессии фибронектина-1 в трабекулярную

сеть, что вызывает неокислительный стресс. Авторы полагают, что обнаруженные новые факты, объясняющие причину нарушения оттока водянистой влаги, могут стать предметом исследований в области таргетной терапии глаукомы [29]. Y. Wang и соавт. показали роль miR-181a в апоптозе клеток трабекулярной сети, вызванном действием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. При сверхэкспрессии miR-181a наблюдали подавление апоптоза в клетках трабекул, в то время как резкое снижение miR-181a сопровождалось активацией апоптоза. Представленные результаты могут быть предметом новых разработок таргетного лечения глаукомы [30]. Полученные первые сведения позволяют выделить четыре основных направления, по которым ведутся исследования связи микроРНК и ПОУГ: 1) возможность использования miRNA влаги передней камеры как биомаркера ПОУГ; 2) определение роли miRNA в прогнозировании тяжести глаукомного процесса; 3) определение роли miRNA в патогенезе нарушения оттока влаги передней камеры; 4) уточнение возможности использования miRNA в разработке таргетного лечения глаукомы. Представленные сообщения следует расценивать как предварительные. Авторы надеются, что опубликованные сведения заинтересуют читателя и исследования будут продолжаться.

**Возрастная макулодистрофия и диабетическая ретинопатия.** Возрастную макулодистрофию (ВМД) расценивают как эпидемию, так как количество пациентов после 40 лет неуклонно растет, преимущественно страдают женщины. Вопросы этиопатогенеза до настоящего времени остаются неразрешенными. В последнее время привлекают внимание работы, освещающие роль miRNA в патогенезе ВМД. Экспериментальным путем была доказана роль miRNA в прогрессировании ВМД. В частности, miRNA-24 и ее роль в поддержании структуры сетчатки показана в эксперименте на крысах путем нацеливания на хитиназо-3-подобный белок 1 (CHI3L1) [16]. Авторы полагают, что miRNA-24 и CHI3L1 можно рассматривать в качестве маркера для разработки таргетной терапии ВМД и других дегенеративных заболеваний глаз. Изучена роль miRNA в ангиогенезе ретинального пигментного эпителия человека (РПЭ). Использована miRNA-152, которая нацелена на LIN28B (члена высококонсервативного семейства белков РНК-связывающего белка LIN28 гомолога B-lin-28), регулирующий уровень глюкозы в сетчатке [17]. Установлена связь уровня LIN28B 3' приводит к снижению активности miRNA-152, что, в свою очередь, запускает механизм ангиогенеза. Доказана корреляция между экспрессией 18 miRNA, роль которых в регуляции гена VEGF-A уже известна. miRNA исследовали в плазме крови у страдающих влажной формой ВМД (76 человек) и здоровых лиц (70 человек). Обнаружено снижение экспрессии генов miRNA-34-5p, miRNA-126-3p, miRNA-145-5p и miRNA-205-5p. В плазме крови контрольной группы указанные miRNA не обнаружены. Показана роль вышеперечисленных miRNA в регуляции ангиогенеза,

цитопротекции и клиренса белка. Однако не удалось получить значительной корреляции перечисленных miRNA с результатами лечения [31].

Общеизвестна роль эндотелиального фактора роста в развитии сосудистых осложнений и при сахарном диабете 2-го типа (СД2). Были исследованы и сопоставлены уровни различных маркеров: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), оксида азота (NO) и общей антиоксидантной способности (ТАО) с уровнями miRNA и характером их изменений при наличии сосудистых осложнений СД2 [32]. Обследовано 10 пациентов с СД2 без ретинопатии и 37 с ретинопатией (непролиферативная ретинопатия — 22, пролиферативная — 15). Определены уровни NO, VEGF, ТАО и 16 кандидатов miRNA в сыворотке крови этих пациентов. Изучены уровни мРНК эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), индуцированной NOS (iNOS), реактивного белка С (CRP), VEGF, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), PON2, p22 и SOD2 в эндотелиальных клетках сосудов человека. Доказано существование перекрестной информации при передаче сигналов между miRNA-423 и VEGF, которые влияют на функцию eNOS. На основании полученных данных авторы пришли к выводу об участии miRNA-423 в регуляции пролиферации сосудов сетчатки. В качестве кандидата гена диабетической ретинопатии исследовали и miRNA-223-3p. Количественная ПЦР в реальном времени показала, что miRNA-223-3p часто избыточно экспрессировалась в образцах при диабетической ретинопатии и эндотелиальных клетках сетчатки человека (hRECs) в условиях гипергликемии, но снижалась при гипергликемии после добавления транстиретина [33]. Авторы считают, что транстиретин может влиять на неоваскуляризацию посредством недавно идентифицированного каскада STAT4/miR-223-3p/FBXW7 при диабетической ретинопатии.

**Аутоиммунный увеит** представляет определенные трудности не только для уточненной диагностики, но и выбора лечения. В последнее время появились работы о возможности miRNA контролировать такие патогенные клетки, как Th17 (Т-лимфоциты). В эксперименте на животных показано, что при аутоиммунном увеите значительно активизируется miRNA-223-3p в белок-специфичных клетках Th17. Снижение miRNA-223-3p приводит к снижению патогенности клеток Th17 частично посредством подавления экспрессии рецептора IL-23 (интерлейкин-23). Обнаруженные данные могут быть базой для исследований в области таргетного лечения аутоиммунных увеитов [34].

**Эндокринная офтальмопатия** (ЭОП) возникает, как правило, на фоне болезни Грейвса (БГ). Существует мнение, что в основе развития последней лежит генетическая предрасположенность, хотя это пока и не доказано. Но эпигенетические факторы, ответственные за передачу информации, в значительной степени «регулируют» степень тяжести БГ, ее рецидивы, равно как и начало развития ЭОП [35]. Протеомный анализ и анализ miRNA

в сочетании с надежной биоинформатикой позволили выявить циркулирующие биомаркеры, применимые для диагностики БГ, прогнозирования возникновения ЭОП и оптимизации ведения пациентов [36]. У больных ЭОП (в зарубежной транскрипции «офтальмопатия Грейвса» — ОГ) в активной и неактивной фазе исследовали сывороточную miRNA-146a. Экспрессия ее в обеих группах оказалась значительно ниже, чем у здоровых лиц (контрольная группа), а при активной фазе заболевания ниже, чем в неактивной. Авторы высказали предположение, что циркулирующие в сыворотке крови miRNA могут оказаться потенциальными биомаркерами и играть ключевую роль в определении прогрессирования заболевания [37]. В фазе активного воспаления miRNA-155 может стимулировать аутоиммунное воспаление, активизируя Т-клетки у таких больных, подавляя активацию Т-клеток и ингибируя иммунный ответ. Кроме того, miRNA-155 и miRNA-146a принимают участие в пролиферации и дифференцировке клеток, оказывая на воспалительные процессы противоположное действие, осуществляемое Т-лимфоцитами [37, 38].

Z.J. Hu и соавт. использовали те же miRNA-146a для изучения их роли при воздействии на CD4 + Т-клеток в сыворотке крови у пациентов с ЭОП в активной стадии процесса. Показано уменьшение экспрессии miRNA-146a на высоте остроты процесса [39]. В то же время у больных ЭОП находили повышение miRNA-146a в орбитальной клетчатке по сравнению с контролем. Интерлейкин-6 индуцировал экспрессию miRNA-146a с учетом временного интервала, и через 16 часов количество miRNA увеличивалось в 17,5 раз. Вывод авторов гласил, что miRNA-146a может играть роль в регуляции воспаления орбитальных фибробластов, тем самым участвуя в патогенезе ЭОП [40].

Фактор роста тромбоцитов (PDGF) — белок, содержащийся в тромбоцитах. В каждом тромбоците находится около 1000 молекул тромбоцитарного фактора роста. PDGF обладает способностью стимуляции тканей к репарации, располагается на фибробластах сосудистой стенки и клетках гладкой мышечной ткани, стимулирует пролиферацию этих клеток. PDGF способен увеличивать количество гликозаминогликанов, коллагена в соединительной ткани. Проведены исследования по влиянию PDGF на пролиферацию клеток и его возможный механизм в фибробластах человека. Последние были получены из орбитального жира больных ЭОП. Влияние PDGF4 на пролиферацию клеток оценивали с помощью miRNA-21. Показано, что PDGF-BB стимулирует пролиферацию клеток фибробластов посредством miRNA-21, которая опосредовано снижает ее активность, что и приводит к развитию ЭОП [41]. Экспрессия miRNA-146a оказалась повышенной у пациентов с ЭОП по сравнению с контрольной группой, в то время как Notch 2 (предполагаемая мишень miRNA-146a) в этой же группе больных была снижена. Повышение экспрессии miRNA-146a подавляло клеточный апоптоз, увеличивало

жизнеспособность и митоз фибробластов. Экзогенная miRNA-146a вызывала экспрессию Notch 2 у больных ЭОП, и это приводило к активированию IL-6. Таким образом, miRNA-146a принимает участие в подавлении клеточного апоптоза и, воздействуя на Notch 2, может активизировать IL-6 [42]. На модели *in vitro* первичных орбитальных культур фибробластов, полученных от больных ЭОП и здоровых лиц (контрольная группа), изучали взаимодействие miRNA-146a с трансформирующим фактором роста-β (TGF-β), цитокина на развитие фиброза мягких тканей орбиты. И эти результаты указывают на ответственность miRNA-146a за снижение продукции трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), индуцированного фибронектина, коллагена Iα, что свидетельствует о непосредственной регуляции miRNA-146a в развитии фиброза у пациентов с ЭОП [43].

В группе больных ЭОП выделяют отечный экзофтальм, который, в свою очередь, может подразделяться на клинические формы в зависимости от зоны поражения (миогенный и липогенный). Терапевтическому воздействию не поддается именно липогенный вариант, в основе которого лежит повышенный адипозогенез с увеличением массы жировой клетчатки в орбите. S.Y. Jang и соавт. определяли уровень miRNA-27a и miRNA-27b в орбитальной ткани у пациентов, страдающих липогенным вариантом отечного экзофтальма, и здоровых лиц. ПЦР в реальном времени достоверно показала снижение уровня miRNA-27a и miRNA-27b в орбитальном жире у больных липогенным вариантом по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Наиболее высоким оказался уровень miRNA-27a и miRNA-27b в начале эксперимента, по мере адипозогенной дифференцировки уровень их постепенно снижался [44]. Авторы утверждают, что miRNA-27a и miRNA-27b подавляют адипозогенез орбитальных фибробластов у пациентов с липогенным вариантом отечного экзофтальма. Недостаточное количество наблюдений требует дальнейших исследований с целью изучения потенциала указанных miRNA в качестве мишени для таргетной терапии.

Анализ вышеперечисленных работ за период с 2014 по 2019 г. показал, что наиболее активными в патогенезе ЭОП пока оказались miRNA-146. Они принимают участие в пролиферации и дифференцировке клеток, оказывая на воспалительные процессы через Т-лимфоциты противоположное действие, осуществляемое через CD4<sup>+</sup> Т-клетки, через интерлейкин-6 (подавляют клеточный апоптоз, увеличивают жизнеспособность и митоз орбитальных фибробластов), а miRNA-146a ответственны за развитие фиброза мягких тканей орбиты.

Роль циркулирующих сывороточных miRNA у больных ЭОП для оценки эффективности ГК-терапии представлена в публикации L. Shen и соавт. [45]. Было изучено 9 miRNA. Обнаружен низкий сывороточный уровень miRNA-224-5p в группе пациентов, резистентных к ГК-терапии. *In vitro* на модели резистентных клеток сверхэкспрессия miRNA восстанавливала чувствительность

к ГК. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования чувствительности к ГК или выделения группы резистентных больных до начала ГК терапии.

**Внутриглазные опухоли и микроРНК.** В настоящее время не оспаривается, что дисрегулированные miRNA являются важными эпигенетическими регуляторами многочисленных биологических событий, в том числе различных заболеваний и опухолей. О роли miRNA в развитии опухолей глаза пока известно немного. Имеющиеся публикации освещают в основном роль miRNA при ретинобластоме и увеальной меланоме.

**Ретинобластома.** Анализ литературы позволил выделить два направления в изучении роли miRNA в развитии ретинобластомы (РБ): получение новых сведений о патогенезе РБ с помощью miRNA, определение возможности таргетной терапии этой опухоли. Изучено несколько miRNA. Получены результаты, свидетельствующие об увеличении экспрессии miRNA-503 в тканях и клеточных линиях опухоли. А именно, ингибирование ее *in vitro* препятствует размножению и инвазии клеток РБ. Показано, что miRNA-503 может играть роль в прогрессировании активности РБ, непосредственно воздействуя на RPTN12 (прямая мишень miRNA-503) [46]. Дальнейшие исследования подтвердили значительную роль miRNA в онкогенной или опухолеподавляющей активности при развитии РБ.

Исследования по выделению miRNA-338-5p в сыворотке крови как биомаркера РБ позволили установить значительное повышение этого маркера у детей с РБ по сравнению с контролем (сыворотка крови здоровых детей). Помимо этого, установлено отсутствие различия количественной характеристики miR-338-5p как биомаркера у детей с РБ разновозрастных групп, пола, стадии развития опухоли, как при моно-, так и при билатеральном поражении [47]. Авторы считают, что исследование сыворотки крови на miRNA-338-5p может стать опухолевым маркером РБ, а в сочетании с NSE (нейрон-специфической енолазой) miRNA-338-5p может улучшить раннюю диагностику этой опухоли. Роль эпигенетического miRNA в развитии РБ подтвердили исследования L. Wang и соавт. [48]. Авторы обнаружили снижение жизнеспособности и ослабление инвазии клеток РБ в условиях повышенной экспрессии miRNA-330 в клетках РБ *in vitro*. Супрессорную активность в развитии РБ miRNA-330 проявляет через прямое нацеливание на ROCK1, что указывает на возможность использования экспрессии miRNA-330 в качестве терапевтического маркера таргетной терапии РБ.

Исследование уровней мРНК BANCR и miRNA-204-3p в клеточных линиях пигментного эпителия сетчатки человека ARPE-19, линии клеток РБ человека HXO-RB44, Y79 и WERI-Rb1 показало, что матричная РНК (мРНК BANCR) отрицательно моделирует экспрессию miRNA-204-3p через ингибицию сигнального пути подавления опухолевых клеток [49].

Базируясь на сведениях о свойствах малой ядерной РНК 16 (SNHG16) длиной некодирующей РНК как онкогена при множественном раке, С. Ху и соавт. подчеркнули биологическую роль и основной механизм регуляции SNHG16 в прогрессировании РБ. Экспрессия SNHG16 оказалась повышенной в тканях и клеточных линиях РБ по сравнению с контролем. Снижение экспрессии SNHG16 в клетках РБ ингибировало miRNA-140-5p, и это приводило к значительному подавлению пролиферации клеток, образованию колоний, восстановлению апоптоза *in vitro*, замедлению роста опухоли *in vivo*. Таким образом показано, что SNHG16 играет онкогенную роль в развитии РБ посредством спонгирования miRNA-140-5p. Есть основание предполагать, что SNHG16 может стать потенциальной мишенью для таргетной терапии РБ [50].

Подтверждением предположения, что miRNA могут оказаться эффективными терапевтическими мишенями у детей с РБ, являются исследования с miRNA-506 на клетках опухоли человека и клеточных линиях. Z. Song и соавт. выявили влияние miRNA на выживание и пролиферацию клеток опухоли: уменьшение экспрессии miRNA-506 приводило к нарушению пролиферации клеток опухоли и ухудшению апоптоза [51]. Таким образом, в регуляции роста клеток РБ могут принимать участие несколько miRNA, и уже в настоящее время большая часть из них представляет интерес как основа для целевой терапии этой злокачественной опухоли сетчатки у детей.

**Увеальная меланома** — злокачественная опухоль, как правило, у взрослых встречается с частотой 9–11 человек на 1 000 000 популяции. Метастазы выявляются поздно. Первая публикации о роли miRNA в развитии увеальной меланомы (УМ) появилась в 2008 г. [52]. Авторы выявили miRNA в образцах меланомы (цилиарного тела и хориоидеи), полученных после удаления пораженного глаза (энуклеации). Наиболее значимыми оказались изменения экспрессии let-7b и miRNA-199a, подтвержденные ПЦР. Впервые высказано предположение о возможности использования этих miRNA в качестве биомаркера как фактора риска метастазирования УМ. Годом позже в Китае D. Yan и соавт. выделили miRNA-34a и определили ген-супрессор p53 УМ. Уровень супрессии miRNA-34a изучен в клетках меланомы (3 глаза) и в клеточных линиях меланоцитов (в качестве контроля) методом вестерн-блоттинг-анализа. Установлена активная экспрессия miRNA-34a в меланоцитах, но не в клетках УМ. Это позволило сделать вывод, что miRNA-34a действует как супрессор УМ при распространении и миграции ее клеток через подавление c-Met [53]. Низкие экспрессивные уровни miRNA-34a в клеточных линиях УМ доказаны в более поздних работах [54, 55]. Аналогичные результаты получены по miRNA-137, которая в клетках опухоли также представлена с более низкой экспрессией, чем в увеальных меланоцитах. Роль miRNA-137 как клеточного супрессора клеточной пролиферации в УМ подтверждена в последующих

публикациях [56]. Уже к 2011 году стало ясно, что многие miRNA эпигенетически могут отключаться во время опухолегенеза УМ. Наряду с гипоэкспрессией miRNA-34 в УМ обнаружены значительно сниженные экспрессии miRNA-145 и miRNA-204. Контролем и в этих случаях служила клеточная линия увеальных меланоцитов [57]. К 2014 г. стали известны 47 miRNA, которые могут играть роль в патогенезе УМ. Из них сверхэкспрессия miRNA-145 подавляет пролиферацию клеток УМ, блокируя фазу G1 при переходе в S-фазу в клетках опухоли, что способствует апоптозу опухолевых клеток [58]. Низкая экспрессия miRNA-144, miRNA-32, miRNA-34a, miRNA-140-5p, возможно, может быть использована в качестве потенциальной терапевтической мишени УМ [59–61]. Наряду с этим в УМ обнаружен miRNA-155, действующий как промотор увеальной меланомы путем усиления пролиферации и инвазии клеток. Таким образом, miRNA-155, вероятно, сможет служить потенциальной терапевтической мишенью у пациентов с увеальной меланомой [62]. Сверхэкспрессивным в тканях УМ оказался и miRNA-181b, который также способствовал прогрессированию клеточного цикла в клетках УМ [63]. К 2015 г. был выделен miRNA-454 — онкоген, регулирующий PTEN, экспрессия которого в тканях УМ повышена по сравнению с нормальными меланоцитами [64]. Эктопическая экспрессия miRNA-454 приводила к активной стимуляции пролиферации клеток, образованию колоний, инвазии и индукции клеточного цикла в клетках УМ. Наиболее дисрегулированными оказались miRNA кластера miRNA-506 и miRNA-514, miRNA-592 и miRNA-199a-5p при УМ высокой степени агрессивности по сравнению с УМ менее агрессивной, что коррелировало с общей выживаемостью больных [65]. Однако авторы расценивают свои выводы как предварительные.

Накопленный опыт позволил начать исследования по выявлению связи экспрессии miRNA с хромосомными изменениями и их роли в метастазировании УМ. А. Larsen и соавт., выделив 3 класса УМ по степени агрессивности (26 глаз) до определения уровня экспрессии miRNA, идентифицировали хромосомные изменения методом амплификации (MLPA) на основе ПЦР. Методом MLPA была показана связь плохой выживаемости больных УМ с потерей хромосомы 3 и увеличением 8q. Однако не удалось получить четкую корреляцию хромосомных изменений с клинико-морфологическими особенностями УМ и уровнем экспрессии miRNA [66]. Связь хромосомных изменений (моносомия 3 / дисомия 3) в УМ с экспрессией miRNA, клинико-морфологическими изменениями изучали и N. Venkatesan и соавт. [67]. Было исследовано 86 образцов УМ. Контроль — увеальные меланоциты кадаверных глаз человека. Потери хромосомы 3 с использованием хромогенной гибридизации *in situ* (CISH) были обнаружены в 59 % УМ, наличие обеих копий хромосомы 3 было обнаружено в 41 % УМ. За 5 лет наблюдения у 17 пациентов выявили метастазы (19,77 %). Изучена дифференциальная экспрессия

8 miRNA: miRNA-214, miRNA-149, miRNA-143, miRNA-146b, miRNA-199a, let7b, miRNA-1238 и miRNA-134. Прогнозирование гена-мишени выявило SMAD4, WISP1, HIPK1, HDAC8 и C-KIT в качестве посттранскрипционных регуляторов miRNA-146b, miRNA-199a, miRNA-1238 и miRNA-134. Обнаружено, что 5 miRNA (miRNA-214, miRNA-146b, miRNA-143, miRNA-199a и miRNA-134) дифференциально экспрессируются в УМ с моносомией 3 / дисомией 3 при УМ. Но и в этом исследовании не удалось выявить четкую корреляцию экспрессии miRNA с метастазированием и витальным прогнозом.

В 2012 году опубликована первая работа по определению miRNA, участвующих в ангиогенезе с циркулирующими эндотелиальными клетками (ЦЭК в сыворотке крови). В исследовании приняли участие больные УМ (21 человек), которым вводили препараты с антиангиогенной активностью (дакарбазин и интерферональфа-2b) [68]. Установлено, что уменьшение экспрессии miRNA-126 и miRNA-199a, увеличение miRNA-16 и miRNA-106a наблюдали после введения интерферональфа-2b, но не после дакарбазина. Уровни miRNA не коррелировали с уровнями фактора роста эндотелия сосудов. Ангиогенные белки после лечения также существенно не менялись. Учитывая, что все исследуемые пациенты получали системную терапию, можно предположить включение пациентов в исследование на стадии метастазирования. Других данных о пациентах нет. Профилирование экспрессии miRNA выявило присутствие 19 miRNA, экспрессируемых в не метастазирующей меланоме и отсутствующих в метастазирующей меланоме, 11 miRNA экспрессируются в метастазирующей меланоме и отсутствуют в неметастазирующей меланоме. Показано, что гены, на которые нацелены miRNA, присутствуют в хромосомных областях 8p22, 13q и 17p с часто обнаруживаемыми делециями [69]. miRNA кластера miRNA-506 и miRNA-514, miRNA-592 и miRNA-199a-5p оказались чаще дисрегулированными в наиболее агрессивной УМ по сравнению с УМ с более низкой степенью агрессивности. Эти показатели имели корреляцию с общей выживаемостью больных [67]. Однако авторы расценивают свои выводы как предварительные. Очень интересны и перспективны результаты исследования роли miRNA в метастазировании УМ, проведенные S. Achberger и соавт. [70]. В исследование были включены 6 пациентов с УМ и с инструментально подтвержденным отсутствием метастазов (5 больным проведена энуклеация, одному — брахитерапия), контрольную группу составили 26 здоровых лиц. Результаты исследования: экспрессия miRNA-20a, miRNA-125b, miRNA-146a, miRNA-155, miRNA-181a и miRNA-223 была повышена в группе больных с УМ по сравнению с контрольной. В ходе динамического наблюдения выявлено повышение уровня miRNA-20a, miRNA-125b, miRNA-146a, miRNA-155 и miRNA-223 и снижение уровня miRNA-181a на фоне инструментально выявленных метастазов через 6 и 24 месяца. Следует отметить,

что сыворотка крови для исследования была получена у 6 больных с большой УМ (толщина от 7 до 10 мм, диаметр от 15 до 19 мм). Учитывая особенность развития метастазов УМ в печени, можно полагать, что забор крови у этих больных проводили в стадии «скрытого» метастазирования. М. Ragusa и соавт. у больных УМ обнаружили активированный miRNA-146a в сыворотке крови, в стекловидном теле и в образцах опухоли; дополнительно исследовано 12 образцов парафиновых блоков УМ из патогистологической лаборатории для сравнения. Изменения в стекловидном теле и сыворотке крови у больных УМ расценили как следствие нарушения регуляции в опухолевых клетках [71]. У 14 больных УМ определяли характер экспрессии 754 miRNA в сыворотке крови, перенесших первичную энуклеацию, сравнением являлась сыворотка крови здоровых лиц. Обнаружено 8 сывороточных miRNA, дифференциально экспрессированных по сравнению с контролем: 2 положительно регулируемых miRNA (miRNA-146a, miRNA-523); 6 с гипозэкспрессией miRNA (miRNA-19a, miRNA-30d, miRNA-127, miRNA-451, miRNA-518f, miR-1274B). Значительную экспрессию имел только miRNA-146a (контроль — хориоидальные меланоциты немеланомных глаз). Увеличение miRNA-146a в сыворотке больных УМ была подтверждена статистически [72]. Несмотря на полученные результаты, авторы осторожны в своих выводах: только дальнейшие исследования покажут, можно ли считать miRNA-146a маркером УМ в крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями miRNA следует признать ключевыми регуляторами экспрессии генов и кодируемых ими белков. Это дает

веские основания утверждать, что молекулы miRNA выполняют важные физиологические функции в клетках и тканях различных органов. Однако конкретные механизмы их участия пока остаются малоизвестными. В настоящее время исследования роли miRNA в регуляции различных функций глаза и их нарушений при патологических процессах весьма ограничены. Тем не менее анализ данных литературы, касающийся исследования спектра и уровня экспрессии miRNA при глаукоме, возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, аутоиммунном увеите, эндокринной патологии, указывает на перспективность таких исследований. Наиболее эффективно miRNA зарекомендовали себя в качестве биомаркеров в ранней диагностике онкологических заболеваний. В течение последних 5 лет выполнен ряд исследований, позволяющих выделить спектр циркулирующих miRNA, имеющих потенциальную диагностическую ценность для раннего выявления таких опухолей, как РБ и УМ. При этом особую ценность для диагностики и прогнозирования этих злокачественных новообразований представляют специфические для различных видов опухолей циркулирующие в плазме крови miRNA. Следует отметить, что большинство публикаций имеет в своем заключении определяющую фразу: «Сведения следует расценивать как предварительные». Таким образом, приведенный анализ литературы должен нацеливать читателя на продолжение исследований в этом молодом и прогрессивном разделе науки.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бровкина А.Ф. — концепция исследования, написание текста, научное редактирование, сбор литературы;  
Яровая Г.А. — написание текста, научное редактирование;  
Цыбикова Н.Д. — сбор литературы, написание текста, оформление библиографии.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Lee R., Feinbaum R., Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
- Wightman B., Ha I., Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in C. elegans. *Cell*. 1993;75(5):855–862. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4
- Mohr A.M., Mott J.L. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis*. 2015;35(1):3–11. DOI: 10.1055/s-0034-1397344
- Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–655. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035
- Yates L.A., Norbury C.J., Gilbert R.J. The long and short of microRNA. *Cell*. 2013;153(3):516–519. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.003
- Киселев Ф.Л. МикроРНК и рак. *Молекулярная биология*. 2014;48(2):232–242. [Kiselev F.L. MicroRNA and cancer. *Molecular Biology = Molekuljarnaja biologija*. 2014;48(2):232–242 (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898414020086
- Киселева Я.Ю., Птицин К.Г., Радько С.П., Згода В.Г., Арчаков А.И. Цифровая капиллярная ПЦР — перспективный технологический подход к количественному профилированию микроРНК. *Биомедицинская химия*. 2016;62(4):403–410. [Kiseleva Ya.Yu., Ptitsyn K.G., Radko S.P., Zgoda V.G., Archakov A.I. Digital droplet PCR—a prospective technological approach to quantitative profiling of microRNA. *Biomedical Chemistry = Biomeditsinskaya himiya*. 2016;62(4):403–410 (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20166204403
- Онлайн-база miRBase; 2018 [обновлено: октябрь 2018; процитировано 20 декабря 2019]. Доступно: <http://microrna.sanger.ac.uk/>
- Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic acids research*. 2014;42(Database issue):68–73. DOI: 10.1093/nar/gkt1181
- Vienberg S., Geiger J., Madsen S., Dalgaard L.T. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(2):346–361. DOI: 10.1111/apha.12681
- Ambros V., Bartel B., Bartel D.P., Burge C.B., Carrington J.C., Chen X., Dreyfuss G., Eddy S.R., Griffiths-Jones S., Marshall M., Matzke M., Ruvkun G., Tuschl T. A uniform system for microRNA annotation. *RNA*. 2003;9(3):277–279. DOI: 10.1261/rna.2183803
- Flynt A.S., Lai E.C. Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(11):831–842. DOI: 10.1038/nrg2455
- Lu J., Getz G., Miska E.A., Alvarez-Saavedra E., Lamb J., Peck D., Sweet-Corredo A., Ebert B.L., Mak R.H., Ferrando A.A., Downing J.R., Jacks T., Horvitz H.R., Golub T.R. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005;435(7043):834–838. DOI: 10.1038/nature03702
- Volinia S., Calin G.A., Liu C.G., Ambs S., Cimmino A., Petrocca F., Visone R., Iorio M., Roldo C., Ferracin M., Prueitt R.L., Yanaihara N., Lanza G., Scarpa A., Vecchione A., Negrini M., Harris C.C., Croce C.M. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(7):2257–2261. DOI: 10.1073/pnas.0510565103
- Rosenfeld N., Aharonov R., Meiri E., Rosenwald S., Spector Y. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol*. 2008;26(4):462–469. DOI: 10.1038/nbt1392
- Lian C., Lou H., Zhang J., Tian H., Ou Q., Xu J.Y., Jin C., Gao F., Zhang J., Wang J., Li W., Xu G., Lu L., Xu G.T. MicroRNA-24 protects retina from degeneration in rats by down-regulating chitinase-3-like protein 1. *Exp Eye Res*. 2019;188(2019):107791. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107791
- Fu X., Ou B. miR-152/LIN28B axis modulates high-glucose-induced angiogenesis in human retinal endothelial cells via VEGF signaling. *J Cell Biochem*. 2019;121(2):954–962. DOI: 10.1002/jcb.28978
- Mourelatos Z., Dostie J., Paushkin S., Sharma A., Charroux B., Abel L., Rappsilber J., Mann M., Dreyfuss G. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes Dev*. 2002;16(6):720–728. DOI: 10.1101/gad.974702
- Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., Bichi R., Zupo S. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(24):15524–15529. DOI: 10.1073/pnas.242606799

20. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Meyer J., Borkhardt A., Tuschl T. New microRNAs from mouse and human. *RNA*. 2003;9(2):175–179. DOI: 10.1261/rna.2146903
21. Wienholds E., Kloosterman W.P., Miska E., Alvarez-Saavedra E., Berezikov E., Horvitz H.R., Kauppinen S., Plasterk R.H. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science*. 2005;309(5732):310–311. DOI: 10.1126/science.1114519
22. Huang K.M., Dentchev T., Stambolian D. MiRNA expression in the eye. *Mamm Genome*. 2008;19(7–8):510–516. DOI: 10.1007/s00335-008-9127-8
23. Rapicavoli N.A., Blackshaw S. New meaning in the message: noncoding RNAs and their role in retinal development. *Dev Dyn*. 2009;238(9):2103–2114. DOI: 10.1002/dvdy.21844
24. Chatzikiriakidou A., Founti P., Melidou A., Minti F., Bouras E., Anastopoulos E., Pappas T., Haidich A.B., Lambropoulos A., Topouzis F. MicroRNA-related polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(5):603–609. DOI: 10.1080/13816810.2018.1509352
25. Jayaram H., Phillips J.L., Lozano D.C., Choe T.E., Cepurna W.O., Johnson E.C., Morrison J.C., Gattley D.M., Saugstad J.A., Keller K.E. Comparison of MicroRNA Expression in Aqueous Humor of Normal and Primary Open-Angle Glaucoma Patients Using PCR Arrays: A Pilot Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):2884–2890. DOI: 10.1167/iovs.17-21844
26. Drewry M.D., Challa P., Kuchty J.G., Navarro I., Helwa I., Hu Y., Mu H., Stamer W.D., Kuchty R.W., Liu Y. Differentially expressed microRNAs in the aqueous humor of patients with exfoliation glaucoma or primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(7):1263–1275. DOI: 10.1093/hmg/ddy040
27. Liu Y., Chen Y., Wang Y., Zhang X., Gao K., Chen S., Zhang X. microRNA Profiling in Glaucoma Eyes With Varying Degrees of Optic Neuropathy by Using Next-Generation Sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):2955–2966. DOI: 10.1167/iovs.17-23599
28. Li X., Zhao F., Xin M., Li G., Luna C., Li G., Zhou Q., He Y., Yu B., Olson E., Gonzalez P., Wang S. Regulation of intraocular pressure by microRNA cluster miR-143/145. *Sci Rep*. 2017;7(1):915. DOI: 10.1038/s41598-017-01003-z
29. Yin R., Chen X. Regulatory effect of miR-144-3p on the function of human trabecular meshwork cells and fibronectin-1. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):647–653. DOI: 10.3892/etm.2019.7584
30. Wang Y., Zhou H., Liu X., Han Y., Pan S., Wang Y. MiR-181a inhibits human trabecular meshwork cell apoptosis induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> through the suppression of NF- $\kappa$ B and JNK pathways. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(5):577–582. DOI: 10.17219/acem/6913
31. Blasiak J., Watala C., Tuuminen R., Kivinen N., Koskela A., Uusitalo-Järvinen H., Tuulonen A., Winiarczyk M., Mackiewicz J., Zmorzyński S., Filip A., Kaarniranta K. Expression of VEGFA-regulating miRNAs and mortality in wet AMD. *J Cell Mol Med*. 2019;23(12):8464–8471. DOI: 10.1111/jcmm.14731
32. Blum A., Meerzon A., Rohana H., Jabaly H., Nahul N., Celesh D., Romanenko O., Tamir S. MicroRNA-423 may regulate diabetic vasculopathy. *Clin Exp Med*. 2019;19(4):469–477. DOI: 10.1007/s10238-019-00573-8
33. Shao J., Fan G., Yin X., Gu Y., Wang X., Xin Y., Yao Y. A novel transthyretin/STAT4/miR-223-3p/FBXW7 signaling pathway affects neovascularization in diabetic retinopathy. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;498:110541. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110541
34. Wei Y., Chen S., Sun D., Li X., Wei R., Li X., Nian H. miR-223-3p promotes autoreactive T<sub>H</sub>17 cell responses in experimental autoimmune uveitis (EAU) by inhibiting transcription factor FOXO3 expression. *FASEB J*. 2019;33(12):13951–13965. DOI: 10.1096/fj.201901446R
35. Tatulashvili S., Baudry C., Sadoul J.L. New perspectives for the diagnosis and prognosis of Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(1):31–39. DOI: 10.1016/S0003-4266(18)31239-3. (In French)
36. Zhang L., Masetti G., Colucci G., Salvi M., Covelli D., Eckstein A., Kaiser U., Draman M.S., Muller I., Ludgate M., Lucini L., Biscarini F. Combining micro-RNA and protein sequencing to detect robust biomarkers for Graves' disease and orbitopathy. *Sci Rep*. 2018;8(1):8386. DOI: 10.1038/s41598-018-26700-1
37. Wei H., Guan M., Qin Y., Xie C., Fu X., Gao F., Xue Y. Circulating levels of miR-146a and IL-17 are significantly correlated with the clinical activity of Graves' ophthalmopathy. *Endocr J*. 2014;61(11):1087–1092. DOI: 10.1507/endocrj.ej14-0246
38. Li K., Du Y., Jiang B.L., He J.F. Increased microRNA-155 and decreased microRNA-146a may promote ocular inflammation and proliferation in Graves' ophthalmopathy. *Med Sci Monit*. 2014;20:639–643. DOI: 10.12659/MSM.890686
39. Hu Z.J., He J.F., Li K.J., Chen J., Xie X.R. Decreased microRNA-146a in CD4<sup>+</sup>T cells promote ocular inflammation in thyroid-associated ophthalmopathy by targeting NUMB. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(8):1803–1809.
40. Jang S.Y., Chae M.K., Lee J.H., Lee E.J., Yoon J.S. Role of miR-146a in the Regulation of Inflammation in an In Vitro Model of Graves' Orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):4027–4034. DOI: 10.1167/iovs.16-19213
41. Lee J.Y., Yun M., Paik J.S., Lee S.B., Yang S.W. PDGF-BB Enhances the Proliferation of Cells in Human Orbital Fibroblasts by Suppressing PDCD4 Expression Via Up-Regulation of microRNA-21. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):908–913. DOI: 10.1167/iovs.15-18157
42. Wang N., Chen F.E., Long Z.W. Mechanism of MicroRNA-146a/Notch2 Signaling Regulating IL-6 in Graves Ophthalmopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(4):1285–1297. DOI: 10.1159/00046443
43. Jang S.Y., Park S.J., Chae M.K., Lee J.H., Lee E.J., Yoon J.S. Role of microRNA-146a in regulation of fibrosis in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(3):407–414. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310723
44. Jang S.Y., Chae M.K., Lee J.H., Lee E.J., Yoon J.S. MicroRNA-27 inhibits adipogenic differentiation in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221077(1–11). DOI: 10.1371/journal.pone.0221077
45. Shen L., Huang F., Ye L., Zhu W., Zhang X., Wang S., Wang W., Ning G. Circulating microRNA predicts insensitivity to glucocorticoid therapy in Graves' ophthalmopathy. *Endocrine*. 2015;49(2):445–456. DOI: 10.1007/s12020-014-0487-4
46. Cheng Y., Liu W. MicroRNA-503 serves an oncogenic role in retinoblastoma progression by directly targeting PTPN12. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):2285–2292. DOI: 10.3892/etm.2019.7795
47. Zhou P., Li X. Serum miR-338-5p has potential for use as a tumor marker for retinoblastoma. *Oncol Lett*. 2019;18(1):307–313. DOI: 10.3892/ol.2019.10331
48. Wang L., Wang L., Li L., Zhang H., Lyu X. MicroRNA-330 is downregulated in retinoblastoma and suppresses cell viability and invasion by directly targeting ROCK1. *Mol Med Rep*. 2019;20(4):3440–3447. DOI: 10.3892/mmr.2019.10545
49. Sun Q.X., Wang R.R., Liu N., Liu C. Dysregulation of miR-204-3p Driven by the Viability and Motility of Retinoblastoma by Wnt/ $\beta$ -catenin Pathway In Vitro and In Vivo. *Pathol Oncol Res*. 2019. DOI: 10.1007/s12253-019-00722-0 [Epub ahead of print]
50. Xu C., Hu C., Wang Y., Liu S. Long noncoding RNA SNHG16 promotes human retinoblastoma progression via sponging miR-140-5p. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109153. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109153
51. Song Z., Wang H., Zong F., Zhu C., Tao Y. MicroRNA-506 regulates apoptosis in retinoblastoma cells by targeting siirtuin 1. *Cancer Manag Res*. 2019;1:8419–8429. DOI: 10.2147/CMAR.S211122
52. Worley L.A., Long M.D., Onken M.D., Harbour J.W. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling. *Melanoma Research*. 2008;18(3):184–190. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3282feca6c
53. Yan D., Zhou X., Chen X., Hu D.N., Dong X.D., Wang J., Lu F., Tu L., Qu J. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(4):1559–1565. DOI: 10.1167/iovs.08-2681
54. Liu J., Ma L., Li C., Zhang Z., Yang G., Zhang W. Tumor-targeting TRAIL expression mediated by miRNA response elements suppressed growth of uveal melanoma cells. *Mol Oncol*. 2013;7(6):1043–1055. DOI: 10.1016/j.molonc.2013.08.003
55. Hou Q., Han S., Yang L., Chen S., Chen J., Ma N., Wang C., Tang J., Chen X., Chen F., Dong X.D.E., Tu L. The Interplay of MicroRNA-34a, LGR4, EMT-Associated Factors, and MMP2 in Regulating Uveal Melanoma Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(13):4503–4510. DOI: 10.1167/iovs.18-26477
56. Chen X., Wang J., Shen H., Lu J., Li C., Hu D.N., Dong X.D., Yan D., Tu L. Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1193–1199. DOI: 10.1167/iovs.10-5272
57. Yang C., Wei W. The miRNA expression profile of the uveal melanoma. *Sci China Life Sci*. 2011;54(4):351–358. DOI: 10.1007/s11427-011-4149-y
58. Li Y., Huang Q., Shi X., Jin X., Shen L., Xu X., Wei W. MicroRNA 145 may play an important role in uveal melanoma cell growth by potentially targeting insulin receptor substrate-1. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(8):1410–1416.
59. Sun L., Bian G., Meng Z., Dang G., Shi D., Mi S. MiR-144 Inhibits Uveal Melanoma Cell Proliferation and Invasion by Regulating c-Met Expression. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124428(1–11). DOI: 10.1371/journal.pone.0124428
60. Ma Y.B., Song D.W., Nie R.H., Mu G.Y. MicroRNA-32 functions as a tumor suppressor and directly targets EZH2 in uveal melanoma. *Genet Mol Res*. 2016;15(2). DOI: 10.4238/gmr.15027935
61. Zhao G., Yin Y., Zhao B. miR-140-5p is negatively correlated with proliferation, invasion, and tumorigenesis in malignant melanoma by targeting SOX4 via the Wnt/ $\beta$ -catenin and NF- $\kappa$ B cascades. *J Cell Physiol*. 2019;235(3):2161–2170. DOI: 10.1002/jcp.29122
62. Peng J., Liu H., Liu C. MiR-155 Promotes Uveal Melanoma Cell Proliferation and Invasion by Regulating NDFIP1 Expression. *Technol Cancer Res Treat*. 2017;16(6):1160–1167. DOI: 10.1177/1533034617737923
63. Zhang L., He X., Li F., Pan H., Huang X., Wen X., Zhang H., Li B., Ge S., Xu X., Jia R., Fan X. The miR-181 family promotes cell cycle by targeting CTDSPL1, a phosphatase-like tumor suppressor in uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):15. DOI: 10.1186/s13046-018-0679-5
64. Sun L., Wang Q., Gao X., Shi D., Mi S., Han Q. MicroRNA-454 functions as an oncogene by regulating PTEN in uveal melanoma. *FEBS Lett*. 2015;589(19 Pt B):2791–2796. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.08.007
65. Falzone L., Romano G.L., Salemi R., Bucolo C., Tomasello B., Lupo G., Anfuso C.D., Spandidos D.A., Libra M., Candido S. Prognostic significance of deregulated microRNAs in uveal melanomas. *Mol Med Rep*. 2019;19(4):2599–2610. DOI: 10.3892/mmr.2019.9949
66. Larsen A.-C., Holst L., Kaczowski B., Andersen M.T., Manfè V., Siersma V.D., Kolko M., Kiilgaard J.F., Winther O., Prause J.U., Gniadecki R., Heegaard S. MicroRNA expression analysis and Multiplex ligation-dependent probe amplification in metastatic and non-metastatic uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92(6): 541–549. DOI: 10.1111/aos.12322
67. Venkatesan N., Kanwar J., Deepa P.R., Khetan V., Crowley T.M., Raguraman R., Sugneswari G., Rishi P., Natarajan V., Biswas J., Krishnakumar S. Clinicopathological Association of Delineated miRNAs in Uveal Melanoma with Monosomy 3/Disomy 3 Chromosomal Aberrations. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146128(14). DOI: 10.1371/journal.pone.0146128
68. Triozzi P.L., Achberger S., Aldrich W., Singh A.D., Grane R., Borden E.C. The association of blood angioregulatory microRNA levels with circulating endothelial cells and angiogenesis in patients receiving dacarbazine and interferon. *J Transl Med*. 2012;10:241. DOI: 10.1186/1479-5876-10-241
69. Radhakrishnan A., Badhrinarayanan N., Biswas J., Krishnakumar S. Analysis of chromosomal aberration (1, 3, and 8) and association of microRNAs in uveal melanoma. *Mol Vis*. 2009;15:2146–2154.

70. Achberger S., Aldrich W., Tubbs R., Crabb J.W., Singh A.D., Triozzi P.L. Circulating immune cell and microRNA in patients with uveal melanoma developing metastatic disease. *Mol Immunol.* 2014;58(2):182–186. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.11.018
71. Ragusa M., Barbagallo C., Statello L., Caltabiano R., Russo A., Puzzo L., Avitabile T., Longo A., Toro M.D., Barbagallo D., Valadi H., Pietro C.D., Purrello M., Reibaldi M. miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients: Pathological and diagnostic implications. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(9):1387–1396. DOI: 10.1080/15384047.2015.1046021
72. Russo A., Caltabiano R., Longo A., Avitabile T., Franco L.M., Bonfiglio V., Puzzo L., Reibaldi M. Increased Levels of miRNA-146a in Serum and Histologic Samples of Patients with Uveal Melanoma. *Front Pharmacol.* 2016;7:424. DOI: 10.3389/fphar.2016.00424

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бровкина Алевтина Федоровна  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Яровая Галина Алексеевна  
доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Цыбикова Наталья Дашазгбэевна  
аспирант кафедры офтальмологии  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Brovkina Alevtina F.  
Academician, MD, Professor, Professor of the Ophthalmology department  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Yarovaya Galina A.  
MD, Professor, Department of medical biochemistry and immunopathology  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

Tsybikova Natalia D.  
postgraduate of the Ophthalmology department  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

# Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии

М.В. Зуева<sup>1</sup>А.Н. Журавлева<sup>1</sup>А.Н. Боголепова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России  
ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117997, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):198–207

Необратимое повреждение структуры аксонов и гибель сомы ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и болезни Альцгеймера (БА) развиваются на фоне уже имеющейся клинической манифестации, которой предшествует медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов ГКС. Недавние исследования показывают, что целостность дендритного ветвления ГКС может служить и мишенью нейропротекторной терапии, и чувствительным маркером дегенерации сетчатки при БА и глаукоме. Для разработки методов комплексной нейропротекторной терапии необходимо обособить мишени и тактику воздействия на дендритное дерево ГКС, ремоделирование которого, по современным представлениям, может быть тесно и антагонистически связано с регенерацией аксона после его повреждения при травмах и нейродегенеративных заболеваниях. ГКС обладают высокой способностью к функциональной модификации. В настоящее время доказана перспективность применения нейропротекторных препаратов и нейротрофинов для поддержания адаптивной пластичности ГКС и восстановления их синаптических контактов на уровне сетчатки и мозга. Понимание особенностей адаптивной пластичности ГКС при БА и глаукоме позволит использовать в доклинических стадиях этих заболеваний технологии, направленные на активацию внутреннего потенциала ремоделирования нейронов, включая модификацию дендритного ветвления ГКС и регенерацию их аксонов. Повышение знаний о последовательности и механизмах ранних событий во внутреннем плексиформном слое сетчатки будет способствовать разработке таргетной нейропротекторной терапии и новых технологий для раннего обнаружения ПОУГ, БА и, возможно, других системных и локальных нейродегенеративных состояний.

**Ключевые слова:** глаукома, болезнь Альцгеймера, сетчатка, дендриты, ганглиозные клетки сетчатки, нейропротекция

**Для цитирования:** Зуева М.И., Журавлева А.Н., Боголепова А.Н. Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии. *Офтальмология*. 2021;18(2):198–207. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-198-207>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy

M.V. Zueva<sup>1</sup>, A.N. Zhuravleva<sup>1</sup>, A.N. Bogolepova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)  
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency  
Ostrovityanova str., 1, bldg. 10, Moscow, 117997, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):198–207

Irreversible damage to the structure of axons and death of the retinal ganglion cell (RGC) soma in primary open-angle glaucoma (POAG) and Alzheimer's disease (AD) develop against the background of the already existing clinical manifestation, which is preceded by a slow period of progressive loss of synapses and dendrites of the RGCs. Recent studies have shown that the integrity of the RGC's dendritic branching can serve as both a target of neuroprotective therapy and a sensitive marker of retinal degeneration in AD and glaucoma. To develop methods of complex neuroprotective therapy, it is necessary to substantiate the targets and tactics of affecting the dendritic tree of the RGCs, the remodeling of which, according to modern concepts, can be closely and antagonistically related to the regeneration of the axon after its damage in trauma and neurodegenerative diseases. RGCs are highly capable of functional modification. Currently, it has been proven that the use of neuroprotective drugs and neurotrophins is promising for maintaining the adaptive plasticity of RGCs and restoring their synaptic contacts at the level of the retina and brain. Understanding the features of the adaptive plasticity of RGCs in AD and glaucoma will make possible to use technologies to activate the internal potential of neuronal remodeling, including the modification of dendritic branching of RGCs and regeneration of their axons, in the preclinical stages of these diseases. Increasing knowledge about the sequence and mechanisms of early events in the retina's inner plexiform layer will contribute to the development of targeted neuroprotective therapy and new technologies to detect early POAG, AD, and, possibly, other systemic and local neurodegenerative conditions.

**Keywords:** glaucoma, Alzheimer's disease, retina, dendrites, retinal ganglion cells, neuroprotection

**For citation:** Zueva M.I., Zhuravleva A.N., Bogolepova A.N. Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):198–207. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-198-207>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты [1, 2] и ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире [3]. Отличительной чертой глаукомы является повреждение и потеря ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [4], доказано вовлечение в заболевание высших зрительных центров [5]. Глаукому связывают с повышенным внутриглазным давлением (ВГД) [6, 7], однако даже после приема препаратов, нормализующих ВГД, ГКС продолжают погибать [8]. Понимание характера клеточных изменений, ведущих к смерти ГКС при глаукоме, должно способствовать разработке биомаркеров и технологий для раннего обнаружения и предотвращения этих изменений с целью сохранения зрения.

С другой стороны, болезнь Альцгеймера (БА) остается основной причиной необратимого снижения когнитивных функций, при этом доказано участие сетчатки в этом заболевании (цит. по [9]). Наличие некоторых общих признаков у этих нейродегенеративных состояний позволяет использовать достижения в исследованиях БА и глаукомы в разработке общих принципов ранней диагностики и лечения нейродегенерации, а также

в определении чувствительных дифференциально-диагностических критериев.

Оба заболевания являются хроническими, связанными с возрастом нейродегенеративными состояниями. Они характеризуются потерей ГКС, развитием оптической нейропатии и нарушением зрительных функций [10–12]. Отложения бета-амилоида (Ab), являющегося отличительной чертой БА, были обнаружены также в сетчатке пациентов с БА и у животных с моделью БА [13]. Гистологические посмертные исследования сетчатки пациентов с БА показывали неоднозначные результаты: отмечалось и значительное сокращение популяций ГКС [10], и отсутствие выраженных изменений [14]. Однако использование оптической когерентной томографии (ОКТ) впоследствии подтвердило значительную потерю клеток в слое ГКС и истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у пациентов с клиническими проявлениями БА [15, 16]. Доказано участие Ab в развитии апоптоза ГКС при экспериментальной глаукоме [17].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) и БА имеют два варианта течения: более редкий вариант — ассоциированный с генетическим дефектом и ранним

M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, A.N. Bogolepova

Contact information: Zueva Marina V. [visionlab@yandex.ru](mailto:visionlab@yandex.ru)

199

началом, и распространенный вариант — с поздним началом и меньшей привязкой к генетике. При обоих вариантах этапы модификации нервной ткани предопределены генетически, она продолжает развиваться под воздействием полученного сенсорного опыта.

Оба заболевания диагностируют после потери большого количества нейронов, что объясняет низкую результативность терапии. Надежды на повышение эффективности лечения связаны с поиском новых мишеней нейропротекторной терапии и разработкой системы ранней и доклинической диагностики, включающей периферические и местные биомаркеры ранних стадий, в том числе основанные на структурной и функциональной визуализации сетчатки и центральной нервной системы (ЦНС).

### АСПЕКТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Основным лечением первичной открытоугольной глаукомы до настоящего времени остается медикаментозное снижение ВГД. Клинические исследования указывают на влияние степени снижения ВГД на улучшение зрительных функций [18]. Поэтому для определения дополнительных мишеней и обоснования новых подходов к терапии ГОН важно понимание влияния ВГД на ГКС, которые существенно различаются по чувствительности в отношении молекулярных механизмов глаукомы [19–21]. При повышении ВГД на моделях глаукомы у грызунов транзистентные (transient) ОН-ГКС оказались наиболее чувствительными и демонстрировали более быстрое нарушение структурной организации и функциональной активности по сравнению с другими субпопуляциями ГКС [19, 22].

В недавнем исследовании у мышей в течение двух недель незначительно повышали ВГД с помощью инъекции полистерольных шариков в переднюю камеру [23], чтобы изучить начальные эффекты устойчивой офтальмогипертензии. Запись электрических ответов ГКС осуществляли с помощью мультиэлектродной матрицы. Исследование показало, что размер центра фотопического рецептивного поля (РП) и частота импульсации ГКС при освещении всего поля не зависят от подъема ВГД. Однако временные свойства фотопических ответов ГКС в центре РП изменялись под действием ВГД, и особенно значительно была ускорена импульсация в ОН-клетках с устойчивым ответом (sustained). Авторы предположили, что ускорение ответов sustained ОН-клеток может быть опосредовано эффектами повышенного ВГД на мультисинаптические пути, в частности амакриновые клетки, что согласуется с результатами других исследований [21].

Х. Тао и соавт. [23] обращают внимание на то, что на размер центра фотопического РП может влиять изменение структуры дендритного ветвления ГКС и дисфункция синапсов, и обсуждают эту идею в свете данных фундаментальных исследований [19–21]. Однако нарушение временной настройки импульсной активности ГКС, наиболее вероятно, обусловлено изменениями входов в ГКС

из-за активности нейронов колбочковых и палочковых путей. Причем, по мнению Х. Тао и соавт. [23], ускорение активности ГКС может отражать относительную потерю в наиболее медленной цепи, например в синаптических контактах между палочковыми биполярными и амакриновыми клетками АП, которые имеют низкий функциональный порог для возрастания ВГД [21].

У нескольких подтипов ГКС была также обнаружена потеря антагонистического окружения (периферии) РП [23]. Кроме того, под влиянием повышенного ВГД изменялись частота спонтанной активации ГКС (темновой шум), дисперсия интервала между импульсами (спайками) и контрастная чувствительность. Отметим, что поскольку временная настройка фотопических ответов ГКС в центре РП и частота спонтанной импульсации клеток (темновой шум) имеют низкий порог повышения ВГД, они могут являться одними из наиболее ранних изменений сетчатки при развитии глаукомы.

Можно предположить, что ухудшение контрастной чувствительности и у человека при развитии глаукомы будет проявляться только после достижения определенного (критического) уровня повышения ВГД.

Таким образом, в работе было документировано, что индивидуальные физиологические свойства ГКС имеют уникальные пороги функциональной сохранности, связанные с ВГД, и по-разному изменяются при повышении его уровня [23]. У некоторых подтипов ГКС даже незначительное повышение ВГД может вызвать глубокие изменения функции. Различная физиологическая чувствительность субпопуляций ГКС к повышению ВГД может лежать в основе его сложных и неоднозначных эффектов, влияющих на структуру и функцию сетчатки. Показано также, что при экспериментальном хроническом повышении ВГД уменьшается количество олигодендроцитов и возрастает количество клеток микроглии и астроглии [24].

Поскольку контроль ВГД является необходимым, но не достаточным условием для предотвращения прогрессирующей глаукомной оптической нейропатии (ГОН), значительные усилия глаукоматологов направлены в настоящее время на поиск новых методов терапии, не связанных со снижением ВГД. В качестве нейропротекторов широко применяют модификаторы глутаматных путей, поскольку чрезмерная активация ионотропного NMDA- (N-метил-D-аспартат) рецептора глутамата и АМРА- ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) рецептора индуцирует апоптоз ГКС при глаукоме [25, 26] и БА [27]. В лечении БА, болезни Паркинсона (БП), деменции при других видах нейродегенерации используют также препараты, нормализующие кальциевый гомеостаз путем ингибирования тканеспецифических  $Ca^{++}$ -каналов, и ингибиторы ацетилхолинэстеразы [28].

L. Guo и соавт. [17] первыми обратили внимание, что следует расширять мишени нейропротекторной терапии глаукомы, направляя лечение на различные

другие клеточные процессы, связанные с патогенезом ГОН, а не только на механизм эксайтотоксичности. В частности, этими авторами подтверждено в исследованиях *in vivo*, что пептид Ab значительно индуцирует апоптоз ГКС и является вероятным медиатором их гибели, вызванной повышением ВГД. Показано также, что нейтрализующие антитела к Ab могут значительно ослаблять апоптоз ГКС при экспериментальной глаукоме. Имеются также свидетельства, что сходные с нейродегенеративными заболеваниями ЦНС патологические механизмы с участием Ab могут приводить к дегенерации сетчатки и потере ГКС не только при глаукоме, но и при возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [11] и пигментном ретините [29].

Предполагается, что комбинированная таргетная терапия, направленная, в том числе на блокирование эффектов Ab, может стать эффективной стратегией лечения глаукомы и, возможно, других заболеваний [17, 30]. С другой стороны, новые нейропротекторные стратегии лечения как глаукомы, так и БА, помимо эксайтотоксичности и Ab, в качестве мишеней для терапевтического вмешательства могут опираться на другие клеточные события, происходящие на ранних стадиях заболеваний и еще до их клинической манифестации. Например, цитопротекторное действие пептидного биорегулятора «Ретиналамин», показанного при глаукоме и возрастной макулярной дегенерации [31], определяется его метаболической активностью. Помимо регуляции процессов перекисного окисления липидов, ретиналамин улучшает внутриклеточный синтез белка, нормализует функции клеточных мембран и способствует оптимизации энергетических процессов. Эти свойства препарата, способствующие сохранности аксонов ГКС в пластической стадии ГОН, могут также представлять интерес в отношении изучения возможности его применения и при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА.

Одним из ранних событий — потенциальных мишеней терапевтических стратегий — является синаптический прунинг, который характеризуется потерей синапсов и обрывом дендритов ГКС, нарушающий синаптические связи между нейронами и передачу зрительной информации от ГКС в мозг. Применение препаратов и технологий, способствующих сохранению или восстановлению дендритного ветвления ГКС, представляется важным аспектом таргетной терапии [32].

В связи с этим нами планируется масштабное исследование относительно воздействия ретиналамина на архитектуру и функцию сетчатки, ее пластичность и конкретно на морфофункциональные аспекты, характеризующие дендритное и синаптическое ремоделирование во внутреннем плексиформном слое сетчатки.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ И ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография позволяют диагностировать БА по выявлению

отложений амилоидных бляшек (Ab) и потери ГКС [33, 34], что, однако, отражает уже развитые изменения в сетчатке, не имеющие отношения к доклинической диагностике. В то же время нейроны претерпевают медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов задолго до гибели сомы [35]. Визуализация этих тонких структурных изменений современными методами морфометрии в сочетании с косвенной оценкой синаптического прунинга (элиминация синапсов и обрезка, обрыв дендритов и аксонов), по нашему мнению, может явиться базой для разработки комплексных биомаркеров ранних событий, характеризующих нейродегенеративные заболевания, в частности, маркеров доклинической диагностики и дифференциальной диагностики глаукомы и БА.

Важно отметить, что у больных БА *in vivo* визуализация ранних изменений отростков нейронов и синаптического прунинга в областях ЦНС, где они наиболее характерны (гиппокамп, энторинальная кора), весьма проблематична. Поэтому при изучении экспериментальных моделей и больных с БА и других нейродегенеративных заболеваний ЦНС особенно перспективно использование сетчатки как объекта неинвазивных исследований при заболеваниях головного мозга [13, 36, 37].

Снижение сложности ветвления дендритов ГКС развивается также при хронической дегенерации ГКС при глаукоме [38–40]. Упрощение дендритного ветвления и потеря синапсов в моделях глаукомы сходны с изменениями, характерными для БА [35, 41]. Предполагается, что нарушение синаптических контактов ГКС — наиболее ранний признак изменений в сетчатке не только в развитии БА [35], но и при других нейродегенеративных состояниях [42]. Потеря синапсов и синаптических контактов между нейронами, по-видимому, составляет наиболее ранние события при заболеваниях сетчатки разного генеза [43].

Отметим, что ретракция дендритов ГКС и ослабление синаптических контактов происходят уже на допериметрической стадии глаукомы, то есть до того, как доступные в настоящее время методы морфометрии смогут достоверно установить их наличие. Современные технологии диагностики глаукомы, несмотря на высокие возможности, пока не обладают биомаркерами для надежной оценки ранних клеточных событий в ГОН. Без надежной ранней диагностики признаков ремоделирования в сетчатке нейропротекция может опоздать и потому оказаться недостаточно эффективной для восстановления функциональной нейронной цепи.

В публикации P.A Williams и соавт. [9] было впервые высказано предположение, что целостность дендритов ГКС может служить чувствительным маркером дегенерации нейронов головного мозга при БА. На модели амилоидной патологии ЦНС у мышей Tg2576 этими исследователями обнаружено, что целостность дендритов ГКС значительно снижена у мышей Tg2576 по сравнению с контрольными мышами дикого типа соответствующего возраста, причем в отсутствие значительной

потери сомы ГКС и выраженных изменений дендритов в пирамидных нейронах СА1 гиппокампа. В этой модели БА у мышей атрофия дендритов ГКС предшествовала потере сомы клеток, что может быть связано с накоплением Аβ [9]. Поскольку дендриты ГКС ограничены внутренним плексиформным слоем сетчатки (ВПС), визуализацию этого слоя с помощью современных технологий оптической когерентной томографии (ОКТ) может обеспечить чувствительный морфологический биомаркер для мониторинга нейронного повреждения при БА. Отметим, однако, что в одной из работ животных исследовали в возрасте 14 месяцев, когда у них уже развился значительный когнитивный дефицит [9]. Поэтому остается актуальным вопрос, насколько эффективным будет доклиническая диагностика БА по признакам нарушения дендритного ветвления ГКС у человека с отсутствием клинических признаков заболевания и выраженного ослабления когнитивных функций.

Сетчатку нередко используют в качестве объекта для изучения клинической стадии БА, но основное внимание до настоящего времени уделялось потере сомы ГКС. Гибель ГКС может происходить относительно поздно в процессе болезни [14], хотя некоторые исследователи сообщали о потере до 47 % ГКС парафовеально у больных БА [10]. В сетчатке мышей Tg с моделью амилоидной патологии существенное отложение АРР описано в слое ГКС и внутреннем ядерном слое сетчатки, но без формирования амилоидных бляшек [44]. Известно также, что Аβ может откладываться в наружных слоях сетчатки в процессе старения, что связывают с возрастной дегенерацией фоторецепторов [45]. В сетчатке пожилых людей отложения Аβ были обнаружены в друзах, что, как считается, может индуцировать начало ВМД [46].

Аксоны ГКС миелинизируются только после вхождения в зрительный нерв, а в сетчатке происходит энергоемкое не сальтаторное распространение импульса [47]. Поэтому дендриты и внутриретиальные компартменты аксонов содержат большое количество митохондрий [48]. Нарушение структуры митохондрий приводит к энергетическому истощению синапсов в дендритном дереве [49]. В соответствии с этим полагают, что нарушение структуры митохондрий может являться одним из механизмов, с помощью которых отложение Аβ приводит к обрыву дендритов [9].

## **ДЕНДРИТНЫЕ ВЕТВЛЕНИЯ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ**

### **Формирование дендритных ветвлений при созревании ЦНС**

В процессе развития ЦНС формирование точных и функциональных нейронных цепей происходит через период образования множества синаптических контактов между сотнями тысяч дифференцирующихся нейронов и дальнейшего уточнения нейронных сетей. Правильный рост дендритов имеет решающее

значение для функционирования нервной системы. Формирование дендритных ветвлений в развивающемся мозге управляется различными клеточными и молекулярными механизмами [50]. Нейротрофические факторы задействованы почти на всех уровнях синаптической пластичности, а роль нейротрофинов в росте аксонов и дендритов и дифференциации нейронов ЦНС связывают с тем, что они медируют эффекты зависимой от активности нейронов синаптической пластичности [50]. Рост дендритов в процессе созревания головного мозга является очень динамичным и чувствительным к сигналам окружающей среды, включая управляющие молекулы и активность нейронов.

Известно, что во время постнатального развития происходит процесс глубокой реконструкции изначально установившейся системы синаптических соединений. Синаптическая пластичность и созревание сетчатки обеспечиваются механизмом, зависимым от активности нейронов, в частности, ретинальными волнами (высоко коррелированные периодические взрывы импульсации ганглиозных клеток). Согласно физиологическим механизмам, лежащим в основе кортикальной пластичности, ретинальные волны управляют перестройкой синаптических контактов через «правило обучения Хебба» [51]. Несмотря на то что этапы модификации нервной ткани предопределены генетически, она продолжает развиваться под воздействием полученного сенсорного опыта.

Активность нейронов оказывает влияние на формирование определенных паттернов дендритных разветвлений, при этом доказана интегральная роль дендритов в зависимом от активности развитии нейронных цепей в ЦНС (цит. по [52]). С другой стороны, на доклинических и ранних стадиях дегенеративных заболеваний в зрелом мозге и сетчатке также развиваются пластические анатомические и функциональные изменения, направленные на защиту и сохранение структуры и функции нервной ткани, которые характеризуют адаптивную пластичность ЦНС [53, 54]. На более развитых стадиях нейродегенеративных состояний изменения носят характер неадаптивной пластичности [55]. Учитывая эти данные, мы можем предположить, что зависимая от активности адаптивная нейропластичность является, по крайней мере, одним из факторов, управляющих синаптическим прунингом во внутренней сетчатке.

### **Модификация дендритных ветвлений при нейродегенеративных заболеваниях**

Раннюю стадию различных нейродегенеративных заболеваний характеризуют потеря синапсов и тонкие изменения в структурной организации нейритов, которые приводят к синаптическому прунингу и потере дендритов, а в итоге к дисфункции нейронных сетей и гибели клеток. Зависимая от нейронной активности адаптивная пластичность может определять потерю терминалей аксонов, дендритов ГКС [56, 57] и отростков нейронов латерального колленчатого тела при глаукоме [58]. Более

того, адаптивная пластичность может лежать в основе описанного в литературе феномена начального возрастания сложности дендритного ветвления при экспериментальной глаукоме [59].

R.N. El-Danaf и A.D. Huberman обнаружили, что субпопуляции ГКС, у которых большая часть дендритных отростков формирует контакты в OFF-подслое ВПС, претерпевают наибольшие изменения в ранней стадии глаукомы, в то время как ГКС, направляющие большинство дендритов в ON-подслой, позднее изменяют структуру ветвления. Кроме того, по данным этих авторов, дендритная структура светочувствительных меланопсин-содержащих ГКС (M1), которые посылают дендриты в OFF подслей ВПС, также претерпевает значительные изменения уже через 1 неделю после экспериментального повышения ВГД. Важно также, что ГКС, у которых изменения структуры наиболее рано проявляются в развитии ГОН, умирают также одними из первых [20].

В другой работе повышение ВГД при моделировании глаукомы у грызунов уже через 2 недели индуцировало изменение структурной организации и функции ГКС, причем в неодинаковой степени для различных популяций нейронов [19]. Транзиентные (transient) ON-ГКС оказались наиболее чувствительными и демонстрировали более быстрое нарушение организации дендритного ветвления и функциональной активности по сравнению с другими субпопуляциями ГКС.

Эти исследования свидетельствуют, что некоторые подтипы ГКС значительно изменяют структуру дендритного ветвления после очень кратковременной индукции повышенного ВГД. То есть существуют специфические структурные особенности у разных клеточных типов сетчатки, которые могут действовать как ключевые факторы, вовлеченные в прогрессирование глаукомы. Знание этих особенностей может помочь в разработке специфических маркеров и методов диагностики ранних структурных и функциональных изменений в сетчатке при развитии ГОН и новых методов лечения глаукомы.

#### **Связь дендритной пластичности и регенерации аксонов**

Поскольку в развитии глаукомы снижение сложности дендритного дерева предшествует необратимому повреждению структуры аксонов и гибели сомы ГКС, поддержание дендритной архитектуры рассматривается сегодня как важная нейропротекторная стратегия для поддержания функциональной сохранности ГКС и предотвращения их потери при глаукоме. Предполагается поэтому, что нейропротекцию следует применять в сочетании с методами, стимулирующими регенерацию дендритов и предотвращающими их потери, разработке которых в настоящее время уделяется большое внимание. В литературе имеются сообщения о том, что ганглиозные и биполярные клетки сетчатки обладают внутренним потенциалом регенерации дендритов после повреждения [60].

Значительный интерес представляет недавно высказанная гипотеза, согласно которой обрезка дендритов — не побочный признак последующей гибели ГКС, а важный механизм, стимулятор, необходимый для ускорения регенерации аксонов [42]. Следовательно, терапия, направленная на сохранение дендритов, может быть не идеальной стратегией для восстановления функциональной нейронной сети при повреждении ЦНС. Недавнее исследование на рыбках данио (*Danio*), обладающих высокой регенеративной способностью, обнаружило, что после повреждения зрительного нерва ретракция дендритов ГКС у них происходит перед возобновлением роста аксонов, а подавление обрезки дендритов при повреждении сетчатки нарушает регенерацию аксонов [61]. В этой работе повреждение зрительного нерва вызывало первоначально быструю потерю синапсов и дегенерацию дендритов, а регенерация аксонов начиналась значительно позже, уже после документации обширной потери синапсов и ухудшения дендритной архитектуры. Отрастающие аксоны реиннервировали свои целевые нейроны в головном мозге, и только после этого в сетчатке инициировался повторный рост дендритов и восстановление функциональной нейронной цепи с восстановлением зрения [61]. Таким образом, даже у позвоночных нейроны, спонтанно регенерирующие свои аксоны и дендриты, сначала втягивают свои дендриты и упрощают их ветвление после повреждения аксонов, подобно тому, как это происходит у млекопитающих, и только потом регенерируют отростки. Это предполагает существование антагонистического и взаимозависимого взаимодействия аксонов и дендритов, по крайней мере, у рыбок данио.

Авторы данного исследования изучали также, влияет ли сдерживание ретракции и потери дендритов на регенерацию аксонов, сосредоточив внимание на киназе mTOR — мишени иммунодепрессанта рапамицина, регулирующего клеточный рост и выживание. Киназа mTOR считается ключевым игроком в регенерации аксонов ГКС у рыбок данио и млекопитающих, а также участвует и в развитии, и в регенерации дендритов [61]. mTOR временно активируется в ГКС рыбок данио после повреждения зрительного нерва. Ингибирование mTOR с помощью интравитреальных инъекций рапамицина приводило к сохранению синапсов и дендритов сразу после повреждения зрительного нерва, и это являлось причиной неудачи восстановления иннервации зрительным нервом тектума. В другой работе сообщалось о сдерживающем влиянии роста дендритов на регенерацию аксонов у нематоды *C. elegans* [62].

Эти наблюдения указывают на антагонистическую реципрокность между регенерацией аксонов и дендритным ремоделированием после повреждения.

A. Beckers и L. Moons [42] обращают внимание, что во время развития и созревания сетчатки существует четкий порядок событий в процессе роста нейронных отростков. Новорожденные ГКС сначала проецируют

аксоны в мозг, и только после того, как они создадут контакт со своей мишенью в мозге, в ВПС появляются дендриты ГКС, создающие контакты с биполярными и амакриновыми клетками. Считается вероятным, что опосредованный этими контактами или связанный с мембранным потенциалом сигнал от амакриновых клеток вызывает переключение от аксонального к дендритному режиму роста. При повреждении зрительного нерва у взрослых рыбок данио первоначальное сокращение дендритов ГКС может способствовать переключению режима дендритного роста на аксональный режим, по аналогии со сценарием в период развития, по которому регенерация аксонов имеет приоритет над ростом дендритов.

#### **Гипотеза о механизме, лежащем в основе конкурирующего роста дендритов и аксонов**

Предполагается, что и во время развития ЦНС, и при дегенерации мозга и сетчатки снижение уровня доступной энергии внутри компартментов нейрона не позволяет ему одновременно регенерировать аксон и обеспечивать структурную и функциональную сохранность дендритов [42]. И этот феномен A. Beckers и L. Moons [42] считают наиболее вероятным механизмом антагонистического взаимодействия между ростом аксонов и дендритов, поскольку для роста и регенерации аксона требуется огромное количество энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ), который продуцируется в основном митохондриями, скапливающимися в конусах активного роста аксона. Повреждение аксонов приводит к высокому локальному спросу на энергию. Однако повреждение аксона вызывает деполяризацию митохондрий, их дисфункцию и истощение энергии в аксональном компартменте нейронов. Перемещение митохондрий из других компартментов клетки к месту повреждения могло бы устранить дефицит энергии и позволить сформировать конус роста и инициировать отрастание аксона [63]. В частности, показано, что в периферической нервной системе, способной регенерировать аксоны даже у млекопитающих, митохондриальный транспорт усиливается после повреждения аксонов [64]. Однако в ЦНС млекопитающих митохондрии подвижны только в период развития, но становятся неподвижными в зрелых нейронах, что становится критичным для областей клетки, имеющих высокие метаболические потребности.

Поскольку при снижении функциональной активности нейронов увеличивается подвижность митохондрий, предполагается, что митохондриальная подвижность в возбуждающих нейронах ЦНС здоровых взрослых млекопитающих блокируется потенциалом действия, возможно, из-за притока ионов кальция, и она будет усиливаться при снижении синаптической или нейрональной активности [65]. В соответствии с этим ретракция дендритов и потеря синапсов [61], возникающая после повреждения аксонов у рыбок данио, может приводить к снижению синаптического входа и, следовательно,

к высвобождению митохондрий внутри компартмента «сома — дендриты», которые затем перемещаются в конус роста аксонов и стимулируют их регенерацию [42].

A. Beckers и L. Moons [42] предполагают, что если в дальнейших исследованиях будет подтверждено, что ремоделирование дендритов обеспечивает аксон энергией для его выживания и регенерации, будет возможен серьезный сдвиг в фокусе исследований, посвященных этой проблеме, и поиску новых стратегий терапии. Эти авторы также предполагают, что от тактики защиты дендритов после повреждения аксонов придется отказаться, так как она может помешать перемещению митохондрий и восстановлению аксонов, хотя они не исключают влияние на регенерацию аксона и других процессов, способствующих распределению энергетических ресурсов в клетке.

У млекопитающих сокращение дендритов после повреждения аксонов ГКС является подготовительным этапом, необходимым для индукции регенерации аксонов, которая не происходит в сетчатке взрослого из-за отсутствия необходимых факторов роста и сильно тормозящей среды [42]. Однако данные литературы говорят о потенциальной возможности использования нейротрофических факторов для индукции регенерации аксонов ГКС зрелой сетчатки. Показано, например, что интравитреальное введение цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) способствует регенерации аксонов у мышей после аксотомии [66]. Более того, она сопровождается более значительным сокращением длины дендритов и упрощением сложности их ветвления по сравнению с одной только аксотомией без введения CNTF. С другой стороны, описаны нейропротекторные свойства нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и его защитное воздействие на дендриты [67–70]. Сообщалось, что BDNF предотвращал гибель ГКС после аксотомии у лабораторных животных [69] и снижал потерю дендритов ГКС при повреждении зрительного нерва [71, 72].

Следовательно, применение BDNF может предотвращать гибель ГКС и их аксонов, при этом способствуя и сохранности дендритного ветвления, что предполагает альтернативные механизмы его нейропротекторных эффектов, или влияние на другие (наиболее ранние) события в развитии нейродегенеративного процесса в сетчатке. Косвенным подтверждением такой возможности считают результаты недавней работы, показавшей, что на культивированной сетчатке взрослых мышей добавление BDNF заметно снижает дегенерацию дендритов, даже если его применение отложено на 3 дня после пересадки сетчатки [73]. Тот факт, что защитный эффект BDNF проявляется даже после отсроченного применения, говорит о перспективе его применения для лечения медленно протекающих нейродегенеративных расстройств, таких как глаукома [73].

Таким образом, фундаментальные исследования объективно обосновывают использование нейротрофинов

и разнообразных других технологий активации адаптивной пластичности сетчатки в комплексных стратегиях нейропротекции, в том числе направленных на управление ремоделированием дендритов ГКС для достижения успехов в восстановлении контактов нейронов и регенерации их аксонов после повреждения при травмах и дегенеративных заболеваниях.

Актуальным является расширение научных представлений о том, какие факторы роста и на каких стадиях нейродегенеративного процесса следует применять для поддержания ГКС, и следует ли для этого стремиться предотвращать ретракцию и потерю дендритов, или, наоборот, упрощение дендритного ветвления ГКС будет компенсировать потерю доступной для аксона энергии и поддерживать регенерацию аксонов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признаки хронической нейродегенерации, ведущей к необратимому повреждению структуры аксонов и гибели сомы ГКС при глаукоме и БА, развиваются на фоне уже имеющейся клинической манифестации. Этому предшествует медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов ГКС, нарушающих не только синаптические связи между нейронами, но и передачу зрительной информации от ГКС в мозг. Целостность дендритного ветвления ГКС может служить и мишенью нейропротекторной терапии, и чувствительным маркером дегенерации при БА и глаукоме. С другой стороны, при разработке методов комплексной нейропротекторной терапии необходимо обосновать мишени и тактику воздействия на дендритное дерево ГКС, ремоделирование которого, по современным представлениям, может

быть тесно связано с регенерацией аксона после его повреждения при травмах и нейродегенеративных заболеваниях.

В настоящее время доказана перспективность применения нейропротекторных препаратов и нейротрофинов для поддержания адаптивной пластичности ГКС и восстановления их синаптических контактов на уровне сетчатки и латерального колленчатого тела. Однако актуальным остается расширение научных представлений о мишенях нейропротекторного воздействия и о том, какие факторы роста и на каких стадиях нейродегенеративного процесса следует применять для поддержания ГКС. Необходимо определить роль нейротрофических факторов в лечении дегенеративных заболеваний сетчатки и обосновать сроки и условия их применения.

ГКС обладают высокой способностью к функциональной модификации. Понимание особенностей адаптивной пластичности ГКС при БА и глаукоме позволит использовать в доклинических стадиях этих заболеваний технологии, направленные на активацию внутреннего потенциала ремоделирования нейронов, включая модификацию дендритного ветвления ГКС и регенерацию их аксонов. Повышение знаний о последовательности и механизмах ранних событий во внутреннем плексиформном слое сетчатки будет способствовать разработке новых технологий для раннего обнаружения ПОУГ, БА и, возможно, других системных и локальных нейродегенеративных состояний.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Зуева М.В. — концепция, анализ литературы, написание текста;  
Журавлева А.Н. — концепция, анализ литературы, редактирование;  
Боголепова А.Н. — анализ и научное редактирование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
- Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
- Tham Y.-Ch., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng Ch.-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
- Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18:39–57. DOI: 10.1016/S1350-9462(98)00014-7
- Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res*. 2008;173:465–478. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01132-1
- Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 1989;107:186–188. DOI: 10.1016/0002-9394(89)90221-3
- Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:421–425. DOI: 10.1111/aos.12203
- No authors listed The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma: collaborative normal-tension glaucoma study group. *Am. J. Ophthalmol*. 1998;126:498–505. DOI: 10.1016/S0002-9394(98)00272-4
- Williams P.A., Thirgood R.A., Oliphant H., Frizzati A., Littlewood E., Votruba M., Good M.A., Williams J., Morgan J.E. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2013;34(7):1799–1806. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.006
- Blanks J.C., Schmidt S.Y., Torigoe V., Porrello K.V., Hinton D.R., Blanks R.H. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol. Aging*. 1996;17:385–395. DOI: 10.1016/0197-4580(96)00009-7
- Johnson L.V., Leitner W.P., Rivest A.J., Staples M.K., Radeke M.J., Anderson D.H. The Alzheimer's A beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:11830–11835. DOI: 10.1073/pnas.192203399
- Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. Alzheimer's disease: cerebral glaucoma? *Medical Hypotheses*. 2010;74(6):973–977. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.12.019
- Koronyo-Hamaoui M., Koronyo Y., Ljubimov A.V., Miller C.A., Ko M.K., Black K.L., Schwartz M., Farkas D.L. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage*. 2011;54:204–217. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.020
- Curcio C.A., Drucker D.N. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann. Neurol*. 1993;33:248–257. DOI: 10.1002/ana.410330305
- Paquet C., Boissonnot M., Roger E., Dighiero P., Gil R., Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett*. 2007;420:97–99. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.02.090
- Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Журавлева А.Н. Коморбидность болезни Альцгеймера и геронтоофтальмологических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(9):17–22. [Bogolepova A.N., Makhnovich E.V., Zhuravleva A.N. Comorbidity of Alzheimer's disease and gerontoptalmic pathology. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9):17–22 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911909117
- Guo L., Salt T.E., Luong V., Wood N., Cheung W., Maass A., Ferrari G., Russo-Marie F., Sillito A.M., Cheetham M.E., Moss S.E., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104:13444–13449. DOI: 10.1073/pnas.0703707104
- The AGIS Investigator. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am. J. Ophthalmol*. 2000;130:429–440. DOI: 10.1016/S0002-9394(00)00538-9
- Della Santina L., Inman D.M., Lupien C.B., Horner P.J., Wong R.O. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci*. 2013;33:17444–17457. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
- El-Danaf R.N., Huberman A.D. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J. Neurosci*. 2015;35(6):2329–2343. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015
- Sabharwal J., Seilheimer R.L., Tao X., Cowan C.S., Frankfort B.J., Wu S.M. Elevated IOP alters the space-time profiles in the center and surround of both ON and OFF

- RGCs in mouse. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2017;114:8859–8864. DOI: 10.1073/pnas.1706994114
22. Della Santina L., Ou Y. Who's lost first? Susceptibility of retinal ganglion cell types in experimental glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2017;158:43–50. DOI: 10.1016/j.exer.2016.06.006
  23. Tao X., Sabharwal J., Seilheimer R.L., Wu S.M., Frankfort B.J. Mild Intraocular Pressure Elevation in Mice Reveals Distinct Retinal Ganglion Cell Intracellular Thresholds and Pressure-Dependent Properties. *J. Neurosci.* 2019;39(10):1881–1891. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2085-18.2019
  24. Son J.L., Soto I., Oglesby E., Lopez-Roca T., Pease M. E., Quigley H.A., March-Armstrong N. Glaucomatous optic nerve injury involves early astrocyte reactivity and late oligodendrocyte loss. *Glia.* 2010;58(7):780–789. DOI: 10.1002/glia.20962
  25. Guo L., Salt T.E., Maass A., Luong V., Moss S.E., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:626–633. DOI: 10.1167/iovs.05-0754
  26. Sladek A.L., Nawy S. Ocular Hypertension Drives Remodeling of AMPA Receptors in Select Populations of Retinal Ganglion Cells. *Front. Synaptic Neurosci.* 2020;12:30. Published 2020 Jul 24. DOI: 10.3389/fnsyn.2020.00030
  27. Farlow M.R. NMDA receptor antagonists: a new therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Geriatrics.* 2004;59:22–27.
  28. Prati F., Cavalli A., Bolognesi M.L. Navigating the chemical space of multitarget-directed ligands: from hybrids to fragments in Alzheimer's disease. *Molecules.* 2016;21(4):Article 466, 12 p. DOI: 10.3390/molecules21040466
  29. Loffler K.U., Edward D.P., Tso M.O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest. Ophthalmol. Visual. Sci.* 1995;36:24–31.
  30. Salt T.E., Nizari S., Cordeiro M.F., Russ H., Danysz W. Effect of the Ab Aggregation Modulator MRZ-99030 on Retinal Damage in an Animal Model of Glaucoma. *Neurotox Res.* 2014;26:440–446. DOI: 10.1007/s12640-014-9488-6
  31. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Опыт применения «Ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости.* 2013;6(2):45–49. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florentseva S.S. Experience of using "Retinalamin" in the treatment of glaucomatous neuroopticopathy and age-related macular degeneration. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti.* 2013;6(2):45–49 (In Russ.)].
  32. Morquette J.B., Di Polo A. Dendritic and synaptic protection: is it enough to save the retinal ganglion cell body and axon? *J. Neuroophthalmol.* 2008;28:144–154. DOI: 10.1097/wno.0b013e318177ed0f
  33. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A., Wang Y., Blomqvist G., Holt D.P., Bergstrom M., Savitcheva I., Huang G.F., Estrada S., Ausen B., Debnath M.L., Barletta J., Price J.C., Sandell J., Lopresti B.J., Wall A., Koivisto P., Antoni G., Mathis C.A., Langstrom B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004;55:306–319. DOI: 10.1002/ana.20009
  34. McEvoy L.K., Brewer J.B. Quantitative structural MRI for early detection of Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10:1675–1688. DOI: 10.1586/ern.10.162
  35. Selkoe D.J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science.* 2002;298:789–791. DOI: 10.1126/science.1074069
  36. Cordeiro M.F., Guo L., Coxon K.M., Duggan J., Nizari S., Normando E.M., Sensi S.L., Sillito A.M., Fitzke F.W., Salt T.E., Moss S.E. Imaging multiple phases of neurodegeneration: a novel approach to assessing cell. *Cell Death Dis.* 2010;1:3. DOI: 10.1038/cddis.2009.3
  37. Koronyo Y., Salumbides B.C., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. Alzheimer's disease in the retina: imaging retinal Aβ plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener. Dis.* 2012;10:285–293. DOI: 10.1159/000335154
  38. Morgan J.E., Datta A.V., Erichsen J.T., Albon J., Boulton M.E. Retinal ganglion cell remodelling in experimental glaucoma. *Adv Exp Med Biol.* 2006;572:397–402. DOI: 10.1007/0-387-32442-9\_56
  39. Weber A.J., Kaufman P.L., Hubbard W.C. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998;39:2304–2320.
  40. Williams P.A., Piechota M., von Ruhland C., Taylor E., Morgan J.E., Votruba M. Opa1 is essential for retinal ganglion cell synaptic architecture and connectivity. *Brain.* 2012;135:493–505. DOI: 10.1093/brain/awr330
  41. Scheff S.W., Price D.A., Schmitt F.A., Mufson E.J. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging.* 2006;27:1372–1384. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012. Epub 2005 Nov 9.
  42. Beckers A., Moons L. Dendritic shrinkage after injury: a cellular killer or a necessity for axonal regeneration? *Neural Regen Res.* 2019;14(8):1313–1316. DOI: 10.4103/1673-5374.253505
  43. O'Brien J., Bloomfield S.A. Plasticity of Retinal Gap Junctions: Roles in Synaptic Physiology and Disease. *Ann. Rev. Vis. Sci.* 2018;4:79–100. DOI: 10.1146/annurev-091517-034133
  44. Dutescu R.M., Li Q.X., Crowston J., Masters C.L., Baird P.N., Culvenor J.G. Amyloid precursor protein processing and retinal pathology in mouse models of Alzheimer's disease. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009;247:1213–1221. DOI: 10.1007/s00417-009-1060-3
  45. Lee V., Rekhii E., Hoh Kam J., Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta. *Neurobiol. Aging.* 2012;33:2382–2389. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.002
  46. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2011;30:217–238. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2011.02.004
  47. Osborne N.N. Pathogenesis of ganglion "cell death" in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Prog. Brain Res.* 2008;173:339–352. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01124-2
  48. Wang L., Dong J., Cull G., Fortune B., Cioffi G.A. Varicosities of intraretinal ganglion cell axons in human and nonhuman primates. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:2–9. DOI: 10.1167/iovs.02-0333
  49. Calkins M.J., Manczak M., Mao P., Shirendeb U., Reddy P.H. Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20:4515–4529. DOI: 10.1093/hmg/ddr381
  50. McAllister A.K. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS).* 2001;58(8):1054–1060. DOI: 10.1007/PL00000920
  51. Зуева М.В. Созревание и пластичность зрительной системы: нейрогенез, синаптогенез и миелиногенез. I. Сетчатка и ретино-геникулятные проекции. *Вестник офтальмологии.* 2012;128(3):37–41. [Zueva M.V. Maturation and plasticity of visual system: neurogenesis, synaptogenesis, and myelogenesis. Report 1. Retina and retinogeniculate projections. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftalmologii.* 2012; 128(3):37–41 (In Russ.)].
  52. McAllister A.K. Cellular and Molecular Mechanisms of Dendrite Growth. *Cerebral Cortex.* 2020;10(10):963–973. DOI: 10.1093/cercor/10.10.963
  53. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017;298:137–147. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.001
  54. Giddy J.M. Adaptive Plasticity in the Retina: Protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Conditioning Medicine.* 2018;1(2):85–97.
  55. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A., Monti D., Capri M., Salvioli S. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front. Med.*, 12 March 2018, DOI: 10.3389/fmed.2018.00061
  56. Jakobs T.C., Libby R.T., Ben Y., John S.W., Masland R.H. Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type specific in DBA/2J mice. *J. Cell Biol.* 2005;171:313–325. DOI: 10.1083/jcb.200506099
  57. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;40:364–368. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
  58. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yucel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011;51(2):243–250. DOI: 10.1016/j.visres.2010.08.003
  59. Kalesnykas G., Oglesby E.N., Zack D.J., Cone F.E., Steinhart M.R., Tian J., Pease M.E., Quigley H.A. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2012;53(7):3847–3857. DOI: 10.1167/iovs.12-9712
  60. Agostinone J., Alarcon-Martinez L., Gamlin C., Yu W.Q., Wong R.O.L., Di Polo A. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. *Brain.* 2018;141:1963–1980. DOI: 10.1093/brain/awy142
  61. Beckers A., Van Dyck A., Bollaerts I., Van Houcke J., Lefevre E., Andries L., Agostinone J., Van Hove I., Di Polo A., Lemmens K., Moons L. An antagonistic axon-dendrite interplay enables efficient neuronal repair in the adult Zebrafish central nervous system. *Mol Neurobiol.* 2018 56(5):3175–3192. DOI: 10.1007/s12035-018-1292-5
  62. Chung S.H., Awal M.R., Shay J., McLoed M.M., Mazur E., Gabel C.V. Novel DLK-independent neuronal regeneration in *Caenorhabditis elegans* shares links with activity-dependent ectopic outgrowth. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:E2852–2860. DOI: 10.1093/brain/awy142
  63. Han S.M., Baig H.S., Hammarlund M. Mitochondria localize to injured axons to support regeneration. *Neuron.* 2016;92:1308–1323. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.11.025
  64. Mar F.M., Simoes A.R., Leite S., Morgado M.M., Santos T.E., Rodrigo I.S., Teixeira C.A., Misgeld T., Sousa M.M. CNS axons globally increase axonal transport after peripheral conditioning. *J Neurosci.* 2014;34:5965–5970. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4680-13.2014
  65. Cai Q., Sheng Z.H. Mitochondrial transport and docking in axons. *Exp Neurol.* 2009;218:257–267. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.03.024
  66. Drummond E.S., Rodger J., Penrose M., Robertson D., Hu Y., Harvey A.R. Effects of intravitreal injection of a Rho-GTPase inhibitor (BA-210), or CNTF combined with an analogue of cAMP, on the dendritic morphology of regenerating retinal ganglion cells. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32:391–402. DOI: 10.3233/RNN-130360
  67. McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C. Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. *Neuron.* 1996;17:1057–1064. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80239-1
  68. Lom B., Cohen-Cory S. Brain-derived neurotrophic factor differentially regulates retinal ganglion cell dendritic and axonal arborization in vivo. *J. Neurosci.* 1999;19:9928–9938. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-22-09928
  69. Rauskolb S., Zagrebelsky M., Dreznjak A., Deogradas R., Matsumoto T., Wiese S., Erne B., Sendtner M., Schaeren-Wiemers N., Korte M., Barde Y-A. Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth. *J. Neurosci.* 2010;30:1739–1749. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5100-09.2010
  70. Di Polo A., Aigner L.J., Dunn R.J., Bray G.M., Aguayo A.J. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Muller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998;95:3978–3983. DOI: 10.1073/pnas.95.7.3978

71. Weber A.J., Harman C.D. BDNF preserves the dendritic morphology of alpha and beta ganglion cells in the cat retina after optic nerve injury. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2008;49:2456–2463. DOI: 10.1167/iops.07-1325
72. Rodger J., Drummond E.S., Hellstrom M., Robertson D., Harvey A.R. Long-term gene therapy causes transgene-specific changes in the morphology of regenerating retinal ganglion cells. *PLoS One.* 2012;7:e31061. DOI: 10.1371/journal.pone.0031061
73. Binley K.E., Ng W.S., Barde Y.-A., Song B., Morgan J.E. Brain-derived neurotrophic factor prevents dendritic retraction of adult mouse retinal ganglion cells. *Eur. J. Neurosci.* 2016;44:2028–2039. DOI: 10.1111/ejn.13295

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Журавлева Анастасия Николаевна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы  
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства  
Боголепова Анна Николаевна  
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, руководитель отдела когнитивных нарушений  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация  
ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117997, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

## ABOUT THE AUTHORS

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

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Zhuravleva Anastasiia N.  
PhD, researcher, Glaucoma department  
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

Pirogov Russian National Research Medical University  
Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies  
Bogolepova Anna N.  
MD, Professor of the Neurology department, head of the cognitive impairment Department  
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation  
Ostrovityanova str., 1/10, Moscow, 117997, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

# Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры глаза. Часть 1: Визуализация переднего сегмента глаза

Н.И. Курышева<sup>1,2,3</sup>Г.А. Шарова<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства России, ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>4</sup> ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»  
проспект Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2021;18(2):208–215**

**Целью** настоящей работы является обзор литературных данных, посвященный роли оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры глаза. Представлен анализ применения современных технических устройств для проведения оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (AS-OCT) и моделей с частотно-модулируемым источником (Swept Source). Появление новых технологий визуализации, таких как SS-OCT, способствует пониманию патогенеза заболеваний первичного закрытия угла передней камеры глаза. Визуализация структур переднего сегмента глаза представляет собой важную часть стратегии, направленной на решение проблемы выявления факторов риска, диагностику, мониторинг и оценку эффективности лечения болезней первичного закрытия угла передней камеры глаза. Качественный и количественный анализ данных на основе оптической когерентной томографии существенно повышает точность диагностики, что, несомненно, играет ключевую роль в выборе тактики лечения закрытого угла передней камеры. При интерпретации результатов исследований следует принимать во внимание сильные и слабые стороны традиционных методов и недавно разработанные технологии. **Заключение.** Оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза является эталоном в современной диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний первичного закрытия угла глаза с учетом патогенетических механизмов.

**Ключевые слова:** закрытый угол передней камеры глаза, первичная закрытоугольная глаукома, оптическая когерентная томография, AS-OCT, SS-OCT

**Для цитирования:** Курышева Н.И., Шарова Г.А. Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 1: Визуализация переднего сегмента глаза. *Офтальмология*. 2021;18(2):208–215. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-208-215>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 1: Visualization of the Anterior Segment of the Eye

N.I. Kuryшева<sup>1,2,3</sup>, G.A. Sharova<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>3</sup> Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>4</sup> Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):208–215**

**The purpose** of this work is to review the literature data on the role of optical coherence tomography in the diagnosis of diseases of the closed angle of the anterior chamber. An analysis of the modern technical devices use — optical coherence tomography of the anterior segment (AS-OCT) and models with a frequency-modulated source (Swept Source) is presented. The advent of new imaging technologies such as SS-OCT is advancing the understanding of the pathogenesis of primary angle closure diseases. Visualization of the structures of the anterior segment of the eye is an important part of the strategy aimed at solving the problem of identifying risk factors, diagnosing, monitoring and evaluating the effectiveness of treatment of diseases of primary angle closure. Qualitative and quantitative data analysis based on optical coherence tomography significantly increases the diagnostic accuracy, which undoubtedly plays a key role in the choice of treatment tactics for the closed angle of the anterior chamber. The interpretation of research results should take into account the strengths and weaknesses of traditional methods and newly developed technologies. **Conclusion.** Optical coherence tomography of the eye's anterior segment is a standard in modern diagnostics and evaluation of the effectiveness of treatment of diseases of primary angle closure, taking into account pathogenetic mechanisms.

**Keywords:** angle closed diseases, primary angle-closure glaucoma, optical coherence tomography, AS-OCT, SS-OCT

**For citation:** Kuryшева N.I., Sharova G.A. The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 1: Visualization of the Anterior Segment of the Eye. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):208–215. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-208-215>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Глаукома по-прежнему остается ведущей причиной необратимой слепоты, по мере роста продолжительности жизни населения можно ожидать увеличения ее заболеваемости. Согласно Tham и соавт., количество людей во всем мире в возрасте 40–80 лет с закрытоугольной глаукомой в 2013 г. составило 20,17 млн человек, в 2020 г. прогнозировалось до 23,36 млн, а к 2040 г. предполагается до 32,04 млн [1]. В случае первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) риск двусторонней слепоты в три раза выше, чем при открытоугольной [2].

В соответствии с классификацией P.J. Foster заболевания первичного закрытого угла глаза включают подозрение на первичное закрытие угла, первичное закрытие угла и ПЗУГ [3]. Подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ) характеризуется наличием иридо-трабекулярного контакта (ИТК) протяженностью более двух квадрантов, нормальным внутриглазным давлением (ВГД), отсутствием периферических передних синехий и глаукомной оптической нейропатии. Диагностическим признаком ИТК является отсутствие визуализации

трабекулы во время гониоскопии. При наличии периферических передних гониосинехий ИТК считают гониосинехиальным, при их отсутствии — аппозиционным. Первичное закрытие угла (ПЗУ) диагностируют в случае наличия ИТК, приводящего к образованию периферических передних гониосинехий и/или повышению ВГД, но без глаукомной оптической нейропатии. Если закрытие угла привело к глаукомному повреждению диска зрительного нерва, резюмируют ПЗУГ, при этом на момент осмотра могут отсутствовать гониосинехии и повышенное ВГД. Чаще всего аппозиционное и/или гониосинехиальное закрытие угла передней камеры (УПК) вызвано зрачковым блоком, препятствующим оттоку внутриглазной жидкости из задней камеры в переднюю. Определение механизмов и факторов риска развития заболеваний первичного закрытого угла в каждом конкретном случае имеет решающее значение для выбора стратегии лечения. Точная диагностика, мониторинг и оценка результатов лечения невозможны без применения методов визуализации, одним из которых является оптическая когерентная томография (ОКТ).

N.I. Kuryшева, G.A. Sharova

Contact information: Sharova Galina A. galina.shar@mail.ru

209

ОКТ, впервые представленная в 1990-х годах, произвела революцию в методах визуализации переднего и заднего сегмента глаза. За прошедшее десятилетие появилось новое поколение технологий ОКТ, известное как SD-ОСТ (спектральная томография сетчатки) с возможностью визуализации хориоидеи. В настоящий момент используются модели ОКТ с частотно-модулируемым источником (Swept Source) для лучшей визуализации глубоких слоев — хориоидеи и склеры. Постоянное совершенствование технологий визуализации способствует улучшению наших представлений о патогенезе ПЗУГ и позволяет рано выявлять пациентов с высоким риском закрытия УПК [4]. Chansangpetch и соавт. пришли к выводу, что ОКТ переднего отрезка глаза позволяет лучше понять основные механизмы закрытия угла, следовательно, может быть использована как скрининг для выявления пациентов с риском закрытия угла [5]. В первой части обзора будут рассмотрены возможности визуализации переднего отрезка глаза, в частности структур угла передней камеры, с применением оптической когерентной томографии.

### **ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ОКТ ПЕРЕДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗА ПЕРЕД ГОНИОСКОПИЕЙ**

Для диагностики переднего отрезка глаза применяют ОКТ переднего сегмента глаза (AS-ОСТ) либо ОКТ для визуализации заднего сегмента, но с адаптером, позволяющим быстро и не инвазивно получать высококачественные изображения поперечного сечения структур УПК. Инфракрасный свет, используемый в современных устройствах, не вызывает сужения зрачка, а бесконтактная технология исключает непреднамеренную компрессию в отличие от УБМ и гониоскопии. Согласно исследованию Campbell и соавт., повторяемость и воспроизводимость результатов AS-ОСТ превосходит гониоскопию, несмотря на то что последняя считается «золотым стандартом» [6]. Гониоскопия позволяет напрямую визуализировать пигментацию, гониосинехии, неоваскуляризацию, анализировать динамику открытия УПК. Однако на интерпретацию результатов влияют многие факторы, одним из которых является опыт и навык специалиста. Varma и соавт. сообщили, что 8,9 % тех, кто был направлен на лечение глаукомы в специализированный медицинский центр по причине первичной открытоугольной глаукомы, на самом деле имели закрытый угол. В это число не вошло 73,8 % обращений к специалистам, у которых вообще не было данных о показателях УПК [7]. Сообщалось о значительном количестве случаев не выявленного ПЗУ и ППЗУ, в том числе среди пациентов с катарактой [8].

Гониоскопия предусматривает местную анестезию, необходимость контакта с глазной поверхностью, что может вызывать потенциальный дискомфорт и даже непереносимость процедуры. В рутинной практике врачи могут пренебрегать данным методом визуализации, в том числе по причине лимита времени. В исследовании

Quigley и соавт. результаты гониоскопии были зарегистрированы только в половине случаев [9]. Аналогичные данные получили Hoertzog и соавт., так, лишь у 51,3 % обследованных было выполнено данное исследование [10]. Даже в специализированных учреждениях гониоскопией могут пренебрегать [11]. Субъективный характер оценки, сомнения в точности, воспроизводимости метода, влияние освещенности и непреднамеренной компрессии во время исследования могут приводить к неэффективности метода [12].

Тем не менее гониоскопия незаменима в качественной оценке структур УПК, так как ОКТ переднего отрезка не способна обеспечить данными, чтобы отличить аппозиционное закрытие УПК от гониосинехиального. В настоящее время недостаточно доказательств успешного применения ОКТ технологий, для этого необходимы дальнейшие исследования для определения пороговых значений параметров УПК в развитии заболеваний первичного закрытия угла [5].

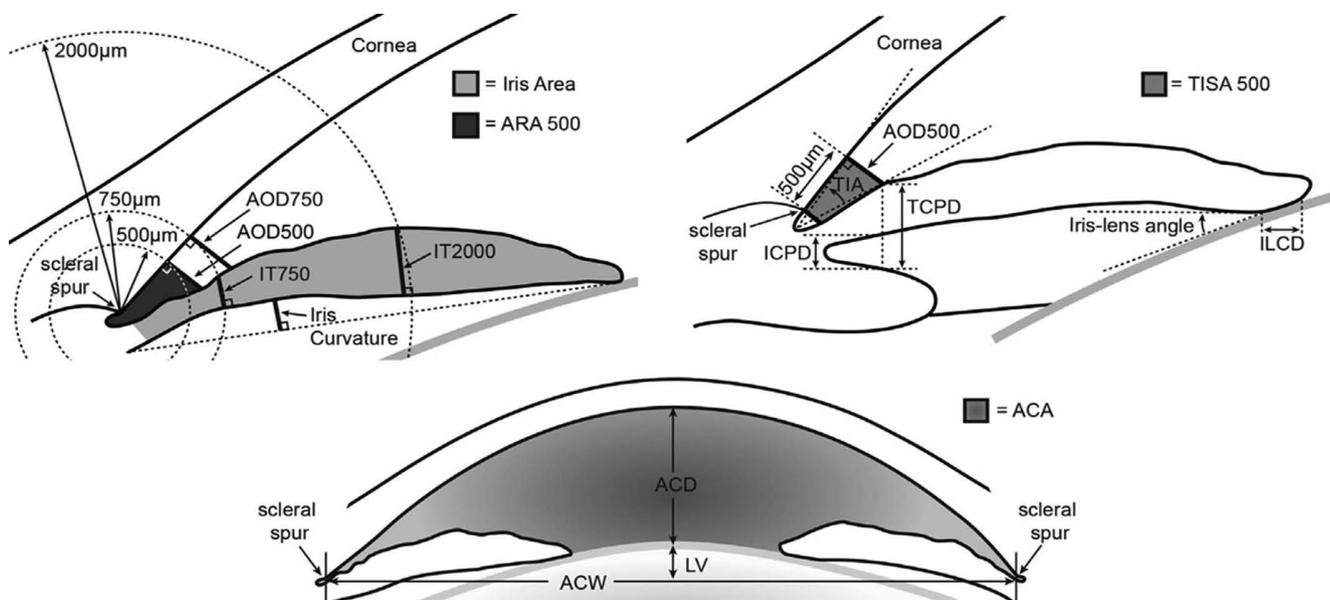
### **СТРУКТУРЫ, ВИЗУАЛИЗИРУЕМЫЕ ПРИ ОКТ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА**

Применение новых устройств для визуализации может быть перспективным дополнением к традиционным методам исследования. Аналитическое программное обеспечение ОКТ позволяет выполнять объективную количественную оценку параметров УПК с целью исследования ИТК. В качестве анатомического ориентира идентифицируют склеральную шпору. В большинстве случаев исследуют угол в градусах, определяют площадь и дистанцию между радужкой и задней поверхностью роговицы в интервале 500 и 750 мкм кпереди от склеральной шпору (рис. 1).

Следует отметить, что не всегда просто определить локализацию склеральной шпору. Трудности в ее идентификации встречаются примерно на одной трети изображений [13, 14].

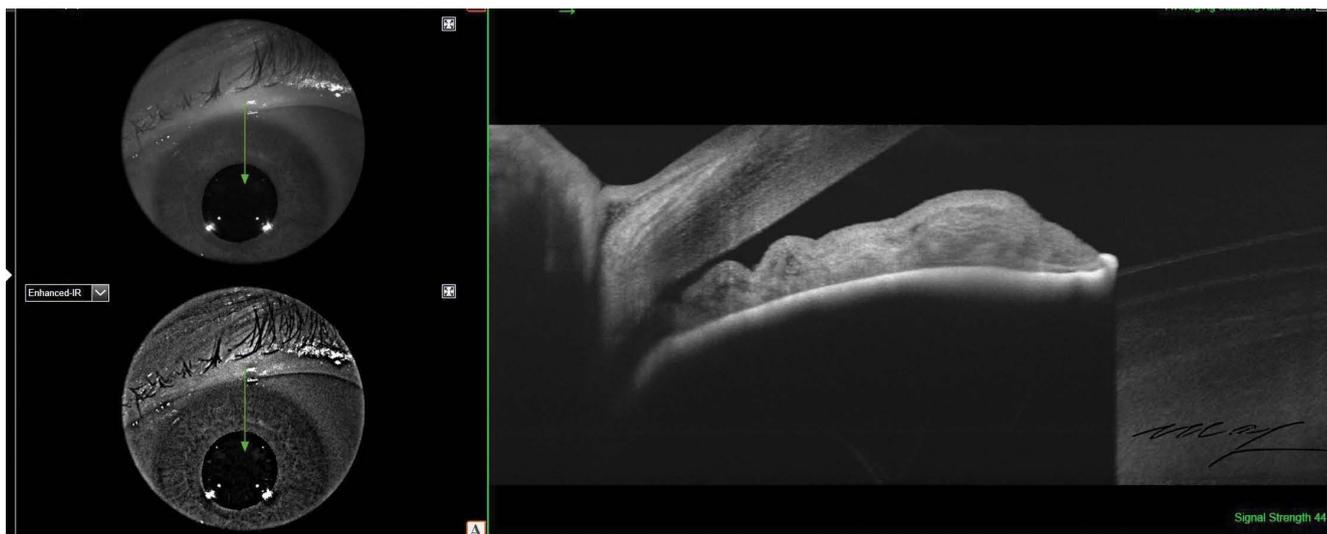
Многочисленные исследования по поводу чувствительности и специфичности AS-ОСТ-визуализации для определения топографии закрытого УПК неоднозначны: разброс составляет от 64 до 100 % и от 55 до 100 % соответственно [13, 15–24]. Это обусловлено разными критериями включения и исключения больных. Кроме того, в качестве эталона параметров изображения AS-ОСТ использовали гониоскопию, интерпретация данных которой широко варьирует среди исследователей [5].

Melese и соавт. исследовали пороговые значения параметров УПК при открытом, узком и пограничном угле путем применения SS-ОСТ для переднего отрезка [24]. Были рассчитаны следующие параметры: AOD (длина перпендикуляра между задней поверхностью роговицы и передней поверхностью радужки, опущенного из точки, расположенной в 500 мкм от склеральной шпору), площадь иридотрабекулярного пространства (TISA), объем окружности ИТК (TICV), длина иридотрабекулярного контакта (ИТК, ИТС), а также его протяженность



**Рис. 1.** Параметры переднего отрезка глаза на AS-OCT. ACA — площадь передней камеры; ACD — глубина передней камеры; ACW — ширина передней камеры; AOD — дистанция открытия угла передней камеры; ARA — площадь иридотрабекулярной выемки; ICPD — дистанция между корнем радужки и цилиарным телом; ILCD — протяженность иридохрусталикового контакта; LV — высота свода (дистанция между передним полюсом хрусталика и горизонтальной линией, соединяющей 2 склеральные шпоры); TCPD — дистанция между передней поверхностью радужки и передними цилиарными отростками; TIA — иридотрабекулярный угол; TISA — иридотрабекулярное пространство (цит. по S. Chansangpetch, P. Rojanapongpun, S.C. Lin)

**Fig. 1.** Anterior segment parameters on AS-OCT. ACA — anterior chamber area; ACD — anterior chamber depth; ACW — anterior chamber width; AOD — angle opening distance; ARA — angle recess area; ICPD — iris-ciliary process distance; ILCD — iris-lens contact distance; LV — lens vault; TCPD — trabecular-ciliary process distance; TIA — trabecular iris angle; TISA — trabecular iris space (by S. Chansangpetch, P. Rojanapongpun, S.C. Lin)



**Рис. 2.** Угол передней камеры в верхнем секторе, DRI OCT Triton Plus (Topcon)

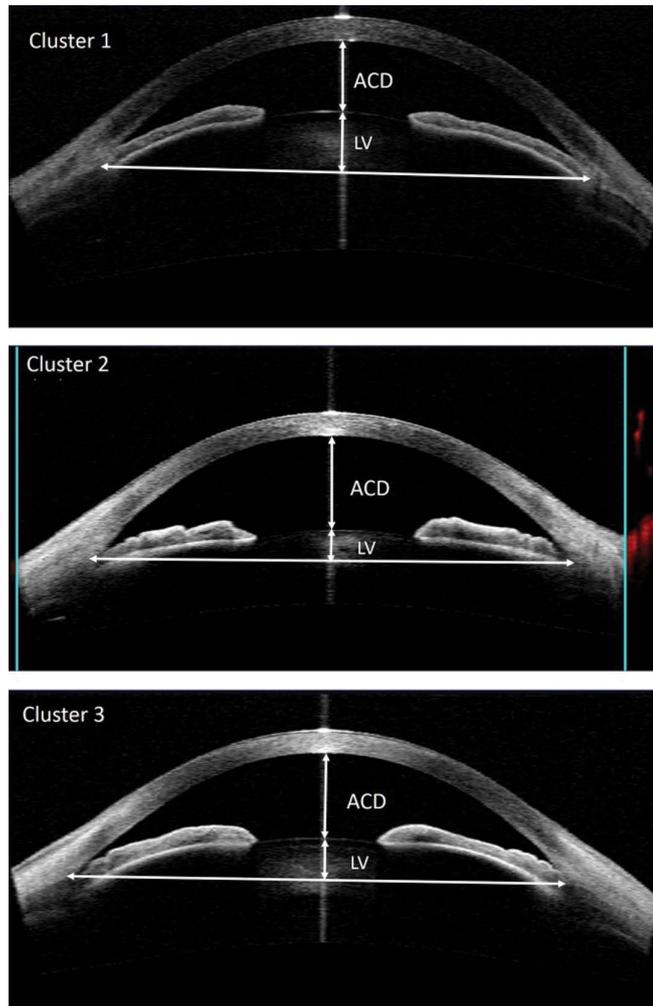
**Fig. 2.** Anterior chamber angle in the upper sector, DRI OCT Triton Plus (Topcon)

и площадь. Высокую диагностическую ценность продемонстрировали AOD, TICV500 и TICV750 (рис. 1). Оказалось, что при помощи SS-OCT для переднего отрезка можно анализировать иридотрабекулярный контакт на 360°. Исследования в области изучения параметров ОКТ-SS, характеризующих ИТК, продемонстрировали высокую диагностическую ценность [18, 25–28].

**ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗАКРЫТОГО УГЛА ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ**

Важным показателем в диагностике болезней первичного угла является размер УПК. Функционал томографа Topcon DRI OCT Triton позволяет получать четкие изображения УПК в любом секторе. УПК может быть

исследован по горизонтальному меридиану для оценки темпорального и назального угла либо по вертикальному меридиану для оценки верхнего и нижнего угла. Технически проще измерять горизонтальные углы, так как отсутствует экранизация верхним веком. Однако Е.К. Melese и соавт. обнаружили, что горизонтальные углы менее надежны для диагностики узких углов по сравнению с верхним и нижним углом [24].



**Рис. 3.** AS-OCT визуализация 3 кластеров. Верхний: случай из кластера 1 с мелкой передней камерой и высоким сводом хрусталика. Средний: случай из кластера 2 с более глубокой передней камерой и толстой радужкой. Внизу: случай из кластера 3 с промежуточными значениями глубины передней камеры и высоты свода хрусталика и более крутой радужкой (цит. по S. Moghimi A. Torhashvand, M. Mohammadi, M. Yaser, L.J. Saunders, S.C. Lin, R.N. Weinreb. Classification of primary angle closure spectrum with hierarchical cluster analysis)

**Fig. 3.** The anterior segment-optical coherence tomography (ASOCT) images of a typical case from each of the 3 clusters. Upper: A case from cluster 1 with shallow ACD and ACA and ACW, and a large lens vault. Middle: A case from cluster 2 with deep anterior chamber and thick iris, Bottom: a case from cluster 3 with intermediate ACD, ACA, LV, and high iris curvature (by no S. Moghimi A. Torhashvand, M. Mohammadi, M. Yaser, L.J. Saunders, S.C. Lin, R.N. Weinreb. Classification of primary angle closure spectrum with hierarchical cluster analysis)

На изображениях, сделанных горизонтально или вертикально, можно пропустить сужение угла (в отличие от гониоскопии) по причине изменения конфигурации радужки по всей окружности [12]. Верхний угол является самым узким с наибольшей вероятностью гониосинехий, а нижний — самым широким [29, 30].

С помощью SS-OCT DRI OCT-Triton Plus (Topcon) возможно прогнозирование риска зрачкового блока [31]. С помощью линейного вертикального сканирования Line (V) Anterior seg. 6,0 мм измеряют УПК в верхнем секторе, выполняют мидриатическую пробу и при ширине УПК менее 12 угловых градусов и положительной мидриатической пробе прогнозируют зрачковый блок (рис. 2).

Безусловно, важен тот факт, что ОКТ переднего отрезка глаза позволяет исследовать механизмы не только зрачкового блока. Несмотря на недостатки в идентификации цилиарной борозды, AS-визуализация информативна в диагностике синдрома плоской радужки, или «плато радужки». Параметры радужки, хрусталика и передней камеры (ПК) могут быть независимыми факторами риска закрытия УПК [5].

В исследовании Shabana и соавт. выявлено, что глаза с плоской радужкой имели более глубокую переднюю камеру (ПК) и более нижнее положение свода хрусталика по сравнению с глазами со зрачковым блоком, в то время как глаза со «складчатой радужкой» имели более глубокую ПК на расстоянии в 2000 мкм от склеральной шпоры (рис. 1). Глаза с высоким сводом хрусталика имели более мелкую ПК по сравнению с глазами со зрачковым блоком [32].

### ПРЕДИКТОРЫ ЗАКРЫТИЯ УГЛА ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МЕТОДОМ AS-OCT

Исследователи задаются вопросом, почему в одних глазах с заболеванием закрытого угла возникает приступ повышения офтальмотонуса, а в других нет. В поиске предикторов опираются на следующие ключевые параметры:

- параметры радужки (площадь, толщина, профиль);
- параметры хрусталика (толщина, высота свода — дистанция между передним полюсом хрусталика и горизонтальной линией, соединяющей 2 склеральные шпоры);
- положение хрусталика (lens position — LP) — сумма глубины ПК и  $\frac{1}{2}$  толщины хрусталика;
- относительное положение хрусталика (relative LP) — отношение положения хрусталика (LP) к аксиальной длине глаза [33];
- параметры ПК (глубина, ширина, площадь, объем) (рис. 1).

Wu и соавт. обнаружили, что меньшая площадь и объем ПК в значительной степени ассоциированы с узким углом [34].

Исследование среди сингапурского населения выявило связь между средней шириной ПК и узким углом [35]. По данным Atalay и соавт., самым надежным



**Рис. 4.** Пример AS-OCT визуализации первого кластера на DRI OCT Triton Plus (Topcon)

**Fig. 4.** Example AS-OCT images of the first cluster on DRI OCT Triton Plus (Topcon)

предиктором закрытия угла является дистанция открытия угла передней камеры на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры и увеличение объема радужки при расширении зрачка [36].

Moghimì и соавт., ориентируясь на характеристики изображений AS-OCT, разделили пациентов на кластеры с целью изучения соответствия полученных изображений подтипам заболеваний закрытого угла (рис. 3) [37].

Первый кластер, включающий изображения с мелкой передней камерой и высоким сводом хрусталика, оказался самым многочисленным в группе пациентов с острым приступом закрытия угла. Второй кластер, включающий изображения с толстой радужкой и более глубокой ПК, чаще встречался при ППЗУ и ПЗУГ.

Третий кластер, характеризующийся наибольшей кривизной радужки, чаще соответствовал глазам с острым приступом закрытия угла, поэтому кривизна радужки предложена в качестве индикатора зрачкового блока [38–40].

Кластерный анализ на основании ОКТ-изображений переднего сегмента при ППЗУ провели также Nongriat и соавт. [41]. В результате ими тоже были выделены три кластера, ведущие к пониманию патогенеза первичного закрытия УПК. Пример AS-OCT-визуализации первого кластера на DRI OCT Triton Plus (Topcon) представлен на рисунке 4.

### **ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА ГЛАЗА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ЗАКРЫТОГО УГЛА**

AS-визуализация (визуализация переднего сегмента глаза) позволяет осуществлять качественный и количественный анализ результатов лазерного и хирургического лечения заболеваний первичного закрытия угла и прогнозировать снижение ВГД [42]. После факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ снижение офтальмотонуса у пациентов с узким УПК коррелирует с увеличением дистанции открытия УПК (АОД) (длиной перпендикуляра между задней поверхностью роговицы и передней поверхностью радужки, опущенного из точки, расположенной в 500 мкм от склеральной шпоры) (рис. 1) [43].

Существует множество доказательств значительного увеличения УПК после лазерной иридотомии и лазерной иридопластики при заболеваниях закрытого угла передней камеры по различным параметрам, полученным с помощью AS-визуализации [44–52]. При сравнении результатов лазерной иридотомии и факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ дополнительная оценка эффективности лечения возможна с использованием ОКТ переднего отрезка для определения ширины УПК [53].

Идентификация механизма закрытия угла с использованием AS-визуализации в каждом конкретном случае определяет тактику лечения. Например, зрачковый блок устраним при помощи периферической лазерной иридотомии [54]. В случае плато радужки лазерная иридотомия не эффективна, предпочтительнее периферическая иридопластика [55, 56]. Если закрытие УПК вызвано смещением вперед иридохрусталиковой диафрагмы, то показана факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы [57].

Kwon и соавт. на основе изучения параметров ОКТ переднего отрезка до и после лазерной иридотомии (глубина ПК, высота свода хрусталика и дистанция открытия УПК) пришли к выводу, что лучшие показатели достигаются на глазах со зрачковым блоком и толстой периферической радужкой, в отличие от конфигурации плато радужки и глаз с высоким сводом хрусталика [58].

Han и соавт. считают, что анатомические особенности переднего сегмента, выявленные на ОКТ у пациентов с разными подтипами заболеваний закрытого угла, инициированы разными механизмами, следовательно, план лечения и наблюдения должен соответствовать индивидуальным особенностям подгруппы [59]. Kwon и соавт. пришли к заключению, что, используя ОКТ переднего отрезка и ультразвуковую биомикроскопию, возможно прогнозировать эффект лазерной иридотомии при ПЗУ [60].

Таким образом, патогенез заболеваний закрытого УПК сложен и недостаточно изучен. Вектор современных исследований направлен на дифференцировку механизмов закрытия угла, а применение AS-OCT-визуализации является для этого оптимальным методом. Но анатомические аномалии в переднем сегменте объясняют лишь

треть всех изменений, особенно при остром приступе закрытого угла [39]. Следовательно, другие факторы важны и требуют дальнейшего изучения. Этому будет посвящена вторая часть настоящего обзора.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курышева Н.И. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, поиск и анализ данных, написание текста, подготовка иллюстраций;  
Шарова Г.А. — поиск и анализ данных, написание текста, техническое редактирование, подготовка иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Friedman D.S., Foster P.J., Aung T., He M. Angle closure and angle-closure glaucoma: what we are doing now and what we will be doing in the future. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012 May-Jun;40(4):381–387. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02774.x
3. Foster P.J., Buhrmann R., Quigley H.A., Johnson G.J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):238–242. DOI: 10.1136/bjo.86.2.238
4. Sun X., Dai Y., Chen Y., Yu D.Y., Cringle S.J., Chen J., Kong X., Wang X., Jiang C. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Mar;57:26–45. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.003
5. Chansangpetch S., Rojanapongpun P., Lin S.C. Anterior Segment Imaging for Angle Closure. *Am J Ophthalmol*. 2018 Apr;188:XXVI–XXIX. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.01.006
6. Campbell P., Redmond T., Agarwal R., Marshall L.R., Evans B.J. Repeatability and comparison of clinical techniques for anterior chamber angle assessment. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015 Mar;35(2):170–178. DOI: 10.1111/opo.12200
7. Varma D.K., Simpson S.M., Rai A.S., Ahmed I.I.K. Undetected angle closure in patients with a diagnosis of open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2017 Aug;52(4):373–378. DOI: 10.1016/j.cjco.2016.12.010
8. Varma D.K., Kletke S.N., Rai A.S., Ahmed I.I.K. Proportion of undetected narrow angles or angle closure in cataract surgery referrals. *Can J Ophthalmol*. 2017 Aug;52(4):366–372. DOI: 10.1016/j.cjco.2017.01.008
9. Quigley H.A., Friedman D.S., Hahn S.R. Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the Glaucoma Adherence and Persistency Study. *Ophthalmology*. 2007 Sep;114(9):1599–1606. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.042
10. Hertzog L.H., Albrecht K.G., LaBree L., Lee P.P. Glaucoma care and conformance with preferred practice patterns. Examination of the private, community-based ophthalmologist. *Ophthalmology*. 1996 Jul;103(7):1009–1013. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30573-3
11. Zebardast N., Solus J.F., Quigley H.A., Srikumar D., Ramulu P.Y. Comparison of resident and glaucoma faculty practice patterns in the care of open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2015 Apr 14;15:41. DOI: 10.1186/s12886-015-0027-x
12. Sakata L.M., Lavanya R., Friedman D.S., Aung H.T., Gao H., Kumar R.S., Foster P.J., Aung T. Comparison of gonioscopy and anterior segment ocular coherence tomography in detecting angle closure in different quadrants of the anterior chamber angle. *Ophthalmology*. 2008 May;115(5):769–774. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.06.030
13. Radhakrishnan S., Goldsmith J., Huang D., Westphal V., Dueker D.K., Rollins A.M., Izatt J.A., Smith S.D. Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles. *Arch Ophthalmol*. 2005 14. Aug;123(8):1053–1059. DOI: 10.1001/archophth.123.8.1053
14. Sakata L.M., Lavanya R., Friedman D.S., Aung H.T., Seah S.K., Foster P.J., Aung T. Assessment of the scleral spur in anterior segment optical coherence tomography images. *Arch Ophthalmol*. 2008 Feb;126(2):181–185. DOI: 10.1001/archophth.126.2.179
15. Nolan W.P., See J.L., Chew P.T., Friedman D.S., Smith S.D., Radhakrishnan S., Zheng C., Foster P.J., Aung T. Detection of primary angle closure using anterior segment optical coherence tomography in Asian eyes. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):33–39. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.073
16. Wirbelauer C., Karandish A., Häberle H., Pham D.T. Noncontact gonioscopy with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2005 Feb;123(2):179–185. DOI: 10.1001/archophth.123.2.179
17. Lavanya R., Foster P.J., Sakata L.M., Friedman D.S., Kashiwagi K., Wong T.Y., Aung H.T., Alfred T., Gao H., Ee A.G., Seah S.K., Aung T. Screening for narrow angles in the singapore population: evaluation of new noncontact screening methods. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1720–1727. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.03.015
18. Pekmezci M., Porco T.C., Lin S.C. Anterior segment optical coherence tomography as a screening tool for the assessment of the anterior segment angle. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 Jul-Aug;40(4):389–398. DOI: 10.3928/15428877-200906030-07
19. Wong H.T., Chua J.L., Sakata L.M., Wong M.H., Aung H.T., Aung T. Comparison of slitlamp optical coherence tomography and scanning peripheral anterior chamber depth analyzer to evaluate angle closure in Asian eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 May;127(5):599–603. DOI: 10.1001/archophth.127.5.599
20. Narayanaswamy A., Sakata L.M., He M.G., Friedman D.S., Chan Y.H., Lavanya R., Baskaran M., Foster P.J., Aung T. Diagnostic performance of anterior chamber angle measurements for detecting eyes with narrow angles: an anterior segment OCT study. *Arch Ophthalmol*. 2010 Oct;128(10):1321–1327. DOI: 10.1001/archophth.128.10.1321
21. Grewal D.S., Brar G.S., Jain R., Grewal S.P. Comparison of Scheimpflug imaging and spectral domain anterior segment optical coherence tomography for detection of narrow anterior chamber angles. *Eye (Lond)*. 2011 May;25(5):603–611. DOI: 10.1038/eye.2011.14
22. Nongpiur M.E., Haaland B.A., Friedman D.S., Perera S.A., He M., Foo L.L., Baskaran M., Sakata L.M., Wong T.Y., Aung T. Classification algorithms based on anterior segment optical coherence tomography measurements for detection of angle closure. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):48–54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.005
23. Dabasia P.L., Edgar D.F., Murdoch I.E., Lawrenson J.G. Noncontact Screening Methods for the Detection of Narrow Anterior Chamber Angles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jun;56(6):3929–3935. DOI: 10.1167/iovs.15-16727
24. Melese E.K., Chan J.D., Blieden L.S., Chuang A.Z., Baker L.A., Bell N.P., Feldman R.M. Determination and Validation of Thresholds of Anterior Chamber Parameters by Dedicated Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2016 Sep;169:208–217. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.06.032
25. Baskaran M., Ho S.W., Tun T.A., How A.C., Perera S.A., Friedman D.S., Aung T. Assessment of circumferential angle-closure by the iris-trabecular contact index with swept-source optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2226–2231. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.04.020
26. Lai I., Mak H., Lai G., Yu M., Lam D.S., Leung C.K. Anterior chamber angle imaging with swept-source optical coherence tomography: measuring peripheral anterior synechia in glaucoma. *Ophthalmology*. 2013 Jun;120(6):1144–1149. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.12.006
27. Tun T.A., Baskaran M., Perera S.A., Htoon H.M., Aung T., Husain R. Swept-source optical coherence tomography assessment of iris-trabecular contact after phacoemulsification with or without goniosynechialysis in eyes with primary angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul;99(7):927–931. DOI: 10.1136/bjophthol-2014-306223
28. Grewal D.S., Brar G.S., Jain R., Grewal S.P. Comparison of Scheimpflug imaging and spectral domain anterior segment optical coherence tomography for detection of narrow anterior chamber angles. *Eye (Lond)*. 2011 May;25(5):603–611. DOI: 10.1038/eye.2011.14
29. Razeghinejad M.R., Myers J.S. Contemporary approach to the diagnosis and management of primary angle-closure disease. *Surv Ophthalmol*. 2018 Nov-Dec;63(6):754–768. DOI: 10.1016/j.survophth.2018.05.001
30. Архипова А.Н., Туркина К.И. Объективная оценка угла передней камеры в здоровых глазах с помощью оптической когерентной томографии. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(3):18–21. [Arkhipova A.N., Turkina K.I. Objective anterior chamber angle evaluation of healthy eyes with optical coherence tomography. *Ophthalmology journal = Ophthalmology journal*. 2017;10(3):18–21 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV10318-21
31. Беликова Е.И., Шарова Г.А. Способ прогнозирования функционального ангулярного блока передней камеры глаза на латентной стадии закрытоугольной глаукомы. Патент РФ N2730971, приоритет от 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 N 2730971, priority 19.03.2020 (in Russ.)].
32. Shabana N., Aquino M.C., See J., Ce Z., Tan A.M., Nolan W.P., Hitchings R., Young S.M., Loon S.C., Sng C.C., Wong W., Chew P.T. Quantitative evaluation of anterior chamber parameters using anterior segment optical coherence tomography in primary angle closure mechanisms. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Nov;40(8):792–801. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02805.x
33. Nongpiur M.E., He M., Amerasinghe N., Friedman D.S., Tay W.T., Baskaran M., Smith S.D., Wong T.Y., Aung T. Lens vault, thickness, and position in Chinese subjects with angle closure. *Ophthalmology*. 2011 Mar;118(3):474–479. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.025
34. Wu R.Y., Nongpiur M.E., He M.G., Sakata L.M., Friedman D.S., Chan Y.H., Lavanya R., Wong T.Y., Aung T. Association of narrow angles with anterior chamber area and volume measured with anterior-segment optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2011 May;129(5):569–574. DOI: 10.1001/archophth.129.5.569
35. Nongpiur M.E., Sakata L.M., Friedman D.S., He M., Chan Y.H., Lavanya R., Wong T.Y., Aung T. Novel association of smaller anterior chamber width with angle closure in Singaporeans. *Ophthalmology*. 2010 Oct;117(10):1967–1973. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.007
36. Atalay E., Nongpiur M.E., Baskaran M., Sharma S., Perera S.A., Aung T. Biometric Factors Associated With Acute Primary Angle Closure: Comparison of the Affected and Fellow Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct 1;57(13):5320–5325. DOI: 10.1167/iovs.16-20006
37. Moghimi S., Torkashvand A., Mohammadi M., Yaseri M., Saunders L.J., Lin S.C., Weinreb R.N. Classification of primary angle closure spectrum with hierarchical cluster analysis. *PLoS One*. 2018 Jul 23;13(7):e0199157. DOI: 10.1371/journal.pone.0199157
38. Moghimi S., Zandvakil N., Vahedian Z., Mohammadi M., Fakhraie G., Coleman A.L., Lin S.C. Acute angle closure: qualitative and quantitative evaluation of the anterior segment using anterior segment optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep-Oct;42(7):615–622. DOI: 10.1111/ceo.12285

Н.И. Курышева, Г.А. Шарова

39. Sng C.C.A., Aquino M.C.D., Liao J., Ang M., Zheng C., Loon S.C., Chew P.T.K. Pretreatment anterior segment imaging during acute primary angle closure: insights into angle closure mechanisms in the acute phase. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):119–125. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.004
40. Wang B., Sakata L.M., Friedman D.S., Chan Y.H., He M., Lavanya R., Wong T.Y., Aung T. Quantitative iris parameters and association with narrow angles. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):11–17. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.017
41. Nongpiur M.E., Gong T., Lee H.K., Perera S.A., Cheng L., Foo L.L., He M., Friedman D.S., Aung T. Subgrouping of primary angle-closure suspects based on anterior segment optical coherence tomography parameters. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2525–2531. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.028
42. Huang G., Gonzalez E., Lee R., Chen Y.C., He M., Lin S.C. Association of biometric factors with anterior chamber angle widening and intraocular pressure reduction after uneventful phacoemulsification for cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Jan;38(1):108–116. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.06.037
43. Huang G., Gonzalez E., Peng P.H., Lee R., Leungurasatien T., He M., Porco T., Lin S.C. Anterior chamber depth, iridocorneal angle width, and intraocular pressure changes after phacoemulsification: narrow vs open iridocorneal angles. *Arch Ophthalmol*. 2011 Oct;129(10):1283–1290. DOI: 10.1001/archophthol.2011.272
44. Xu B.Y., Friedman D.S., Foster P.J., Jiang Y., Pardeshi A.A., Jiang Y., Munoz B., Aung T., He M. Anatomical Changes and Predictors of Angle Widening After Laser Peripheral Iridotomy: The Zhongshan Angle Closure Prevention Trial. *Ophthalmology*. 2021 Jan 23;S0161-6420(21)00069-5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.01.021
45. Moghimi S., Chen R., Johari M., F. Bijani, M. Mohammadi. Changes in Anterior Segment Morphology After Laser Peripheral Iridotomy in Acute Primary Angle Closure. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:133–140. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.03.032
46. Friedman D.S., Aung T. Changes in anterior segment morphology after laser peripheral iridotomy: an anterior segment optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1383–1387. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.019
47. Yoong Leong J.C., O'Connor J., Soon Ang G., Wells A.P. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Changes to the Anterior Chamber Angle in the Short-term following Laser Peripheral Iridoplasty. *J Curr Glaucoma Pract*. 2014 Jan-Apr;8(1):1–6. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1152
48. Lee R.Y., Kasuga T., Cui Q.N., Porco T.C., Huang G., He M., Lin S.C. Association between baseline iris thickness and prophylactic laser peripheral iridotomy outcomes in primary angle-closure suspects. *Ophthalmology*. 2014 Jun;121(6):1194–202. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.12.027
49. Lee R.Y., Kasuga T., Cui Q.N., Huang G., He M., Lin S.C. Association between baseline angle width and induced angle opening following prophylactic laser peripheral iridotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 May 1;54(5):3763–3770. DOI: 10.1167/iovs.13-11597
50. Ang B.C., Nongpiur M.E., Aung T., Mizoguchi T., Ozaki M. Changes in Japanese eyes after laser peripheral iridotomy: an anterior segment optical coherence tomography study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Apr;44(3):159–165. DOI: 10.1111/ceo.12673
51. Zebardast N., Kavitha S., Krishnamurthy P., Friedman D.S., Nongpiur M.E., Aung T., Quigley H.A., Ramulu P.Y., Venkatesh R. Changes in Anterior Segment Morphology and Predictors of Angle Widening after Laser Iridotomy in South Indian Eyes. *Ophthalmology*. 2016 Dec;123(12):2519–2526. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.08.020
52. Sung K.R., Lee K.S., Hong J.W. Baseline Anterior Segment Parameters Associated with the Long-term Outcome of Laser Peripheral Iridotomy. *Curr Eye Res*. 2015;40(11):1128–1133. DOI: 10.3109/02713683.2014.986334
53. Беликова Е.И., Шарова Г.А. Персонализированный подход к лечению пациентов с латентной стадией закрытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(3S):566–571 [Belikova E.I., Sharova G.A. A Personalized Approach to the Treatment of Patients with Latent Stage Angle-Closure Glaucoma. *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya*. 2020;17(3S):566–571 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-566-571
54. He M., Friedman D.S., Ge J., Huang W., Jin C., Lee P.S., Khaw P.T., Foster P.J. Laser peripheral iridotomy in primary angle-closure suspects: biometric and gonioscopic outcomes: the Liwan Eye Study. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):494–500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.053
55. Ritch R., Tham C.C., Lam D.S. Long-term success of argon laser peripheral iridoplasty in the management of plateau iris syndrome. *Ophthalmology*. 2004 Jan;111(1):104–108. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.05.001
56. Lam D.S., Lai J.S., Tham C.C., Chua J.K., Poon A.S. Argon laser peripheral iridoplasty versus conventional systemic medical therapy in treatment of acute primary angle-closure glaucoma: a prospective, randomized, controlled trial. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1591–1596. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01158-2
57. Lam D.S., Leung D.Y., Tham C.C., Li F.C., Kwong Y.Y., Chiu T.Y., Fan D.S. Randomized trial of early phacoemulsification versus peripheral iridotomy to prevent intraocular pressure rise after acute primary angle closure. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1134–1140. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.033
58. Kwon J., Sung K.R., Han S. Long-term Changes in Anterior Segment Characteristics of Eyes With Different Primary Angle-Closure Mechanisms. *Am J Ophthalmol*. 2018 Jul;191:54–63. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.04.005
59. Han S, Sung K.R., Lee K.S., Hong J.W. Outcomes of laser peripheral iridotomy in angle closure subgroups according to anterior segment optical coherence tomography parameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Sep 23;55(10):6795–6801. DOI: 10.1167/iovs.14-14714
60. Kwon J., Sung K.R., Han S., Moon Y.J., Shin J.W. Subclassification of Primary Angle Closure Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography and Ultrasound Biomicroscopic Parameters. *Ophthalmology*. 2017 Jul;124(7):1039–1047. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.02.025

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства России, ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России

Курышева Наталия Ивановна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней; заведующая кафедрой офтальмологии; руководитель консультативно-диагностического отдела

Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»

Шарова Галина Аркадьевна  
заведующая диагностическим офтальмологическим отделением, лазерный хирург  
проспект Буденного 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-7163-4858>

## ABOUT THE AUTHORS

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan

Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia

Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Kuryshva Natalia I.

MD, Professor, Head of the Ophthalmology department, head of the Consultative and diagnostic department

Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova

Sharova Galina A.  
head of the Diagnostic ophthalmology department, laser surgeon  
26/2 Budenny ave., Moscow, 105118, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-7163-4858>

## Эхоконтрастирование в диагностике патологии органа зрения: перспективы применения



Т.Н. Киселева



А.Н. Бедретдинов

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

### РЕЗЮМЕ

### Офтальмология. 2021;18(2):216–221

Эхография с контрастным усилением — высокоинформативный метод в дифференциальной диагностике очаговых изменений различных органов и тканей, который позволяет визуализировать сосудистые структуры и получать ранее недоступную для стандартного ультразвукового исследования в В-режиме информацию. После разработки в начале XXI века нового поколения контрастных веществ, состоящих из микропузырьков инертного газа, эхоконтрастирование стало широко применяться для улучшения визуальной оценки сосудов мелкого калибра в диагностике патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства: доброкачественных и злокачественных образований печени, патологических изменений селезенки, воспалительных заболеваний и опухолей поджелудочной железы, дефектов почечной перфузии, опухолевых и кистозных поражений почек. В офтальмологии основными направлениями в изучении информативности ультразвукового исследования с контрастным усилением до сих пор остаются оценка микроциркуляции внутриглазных новообразований и диагностика витреоретинальной патологии. В последние годы возрос интерес относительно применения эхоконтрастов в исследовании перфузии различных типов увеальной меланомы в эксперименте на животных. В генной инженерии перспективным направлением является использование локального воздействия ультразвука с контрастным усилением на клетки сетчатки (ганглиозные, пигментный эпителий) для стимуляции процессов трансфекции (введение нуклеиновой кислоты в ДНК клетки невирусным методом), что представляет собой важный элемент клеточной терапии. Несмотря на достигнутые успехи в исследовании эффективности использования эхоконтрастирования в медицине, вопрос повышения информативности этого метода в диагностике офтальмопатологии требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** эхоконтрастирование, ультразвуковое исследование глаза, микроциркуляция, микропузырьки, увеальная меланома

**Для цитирования:** Киселева Т.Н., Бедретдинов А.Н. Эхоконтрастирование в диагностике патологии органа зрения: перспективы применения. *Офтальмология*. 2021;18(2):216–221. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-216-221>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Ocular Pathology: Application Prospects

T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov

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

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):216–221**

Contrast-enhanced ultrasound is a highly informative method for the differential diagnosis of focal changes in various organs and tissues, which allows to visualize vascular structures and obtain new previously unavailable information when using standard b-scan. At the beginning of the 21st century after the development of a new generation of contrast agents consisting of microbubbles with inert gas contrast-enhanced ultrasound became widely used to improve visual assessment of small-caliber vessels in the diagnosis of the abdominal cavity and retroperitoneal space pathology: benign and malignant liver formations, spleen pathology, inflammatory diseases and tumors of the pancreas, defects in renal perfusion, tumor and cystic lesions of the kidneys. Assessment of intraocular tumors microcirculation and diagnosis of vitreoretinal pathology are still two main directions of using contrast-enhanced ultrasound in ophthalmology. In recent years, there has been a growing interest in the use of contrast-enhanced ultrasound in the study of perfusion of different types of uveal melanoma in an animal experiment. A promising direction in the field of genetic engineering is the use of local contrast-enhanced ultrasound exposure on retinal cells (retinal ganglion cells, retinal pigment epithelium) to promote gene transfection (non-viral nucleic acid delivery into the DNA of a cell), which is an important part of gene therapy. Despite the successes achieved in the study of contrast-enhanced ultrasound effectiveness in medicine, further research is needed to increase the informative value of this method in the diagnosis of ophthalmopathology.

**Keywords:** contrast-enhanced ultrasound, ultrasound of the eye, microcirculation, microbubbles, uveal melanoma

**For citation:** Kiseleva T.N., Bedretdinov A.N. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Ocular Pathology: Application Prospects. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):216–221. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-216-221>

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

**There is no conflict of interests**

Развитие высокотехнологичных инструментальных методов исследования в офтальмологии открывает новые возможности в диагностике и лечении заболеваний органа зрения. Ультразвуковое исследование благодаря своей высокой информативности, неинвазивности, скорости и безопасности проведения является одним из наиболее эффективных методов диагностики. Особое значение ультразвук приобретает при отсутствии возможности проведения биомикроскопии и офтальмоскопии из-за нарушения прозрачности оптических сред глаза, а также для оценки состояния ретробульбарных тканей.

В настоящее время в офтальмологии активно применяются ультразвуковые методики, такие как высокочастотное серошкальное сканирование переднего и заднего отрезка глаза, цветное доплеровское картирование, трехмерная эхография и эхоконтрастирование. Использование контрастных веществ является важным шагом в ультрасонографии с момента развития доплеровских методов и представляет особый интерес. После открытия способности микропузырьков газа усиливать ультразвуковой сигнал началось быстрое развитие эхоконтрастных препаратов.

Впервые применение контрастов в эхографии для визуализации сосудов было представлено R. Gramiak и соавт. в 1969 году. Авторы обнаружили усиление ультразвукового сигнала после введения в кровоток пузырьков воздуха [1]. Позднее, в 70–80-е годы XX века были предприняты попытки введения контрастных веществ для исследования состояния кровотока в камерах сердца

[2, 3]. Однако область применения первых контрастов была ограничена из-за большого размера и нестабильности свободных микропузырьков воздуха.

В 90-е годы было разработано первое поколение эхоконтрастов (ЭК), способных проходить легочный барьер и распространяться по большому кругу кровообращения до паренхиматозных органов (печень, почки, селезенка и др.) [4]. Контрастное вещество представляло собой микропузырьки воздуха (диаметром 3–5 мкм) со стабилизирующей оболочкой белковой, липидной или полимерной природы. ЭК первого поколения использовались преимущественно для усиления доплеровского сигнала в сосудах крупного и среднего калибра с целью улучшения визуальной оценки хода и диаметра артерий и вен, выявления аномалий их просвета. Эти свойства нашли применение в диагностике окклюзионно-стенозированных поражений сосудов, при определении характера внутрисосудистых образований.

Основными недостатками ЭК первого поколения являлись наличие артефактов при болюсном введении (артефакт чрезмерного усиления) и недостаточная визуализация сосудов мелкого калибра (в первую очередь внутриопухолевых).

В последующем десятилетии за счет технического усовершенствования ультразвуковых диагностических систем улучшилась визуализация сосудов с медленным кровотоком и снизилась потребность в усилении эхо-сигнала.

Дальнейшие поиски применения ЭК были связаны с появлением новых режимов серошкального

T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov

Contact information: Bedretdinov Aleksei N. [anbedretdinov@gmail.com](mailto:anbedretdinov@gmail.com)

**Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Ocular Pathology: Application Prospects**

сканирования [5–7]. Принцип получения изображения с эхоконтрастированием основан на регистрации широкополосных высокоинтенсивных сигналов, возникающих при разрыве микропузырьков контраста под воздействием ультразвука с высоким механическим индексом (МИ). Данная технология позволила получать изображение мелких внутрипухоловых сосудов. Однако использование высокого значения МИ, необходимого для разрыва микропузырьков, вызывало уменьшение их количества, что затрудняло сканирование в режиме реального времени.

В связи с этим возникла необходимость разработки ЭК второго поколения с использованием микропузырьков, заполненных инертным газом, обладающих высокой стабильностью и способностью продуцировать интенсивный сигнал даже при воздействии ультразвука с низким МИ ( $МИ < 0,2$ ) [8–10]. Колебания микропузырьков без их разрушения при воздействии ультразвука низкой мощности дают возможность регистрировать серошкальные изображения органов в режиме реального времени. При такой интенсивности ультразвука микропузырьки подвергаются воздействию резонанса, быстро сокращаются и расширяются в ответ на изменение давления звуковых волн. Асимметричные колебания пузырьков приводят к нелинейному эхосигналу, что способствует проведению «недеструктивного» контрастного специфического исследования [11]. Специальные компьютерные программы обеспечивают селективное подавление статического сигнала от фоновых тканей и выделение сигнала от циркулирующих микропузырьков.

Отсутствие внесосудистого распространения — основное отличие ЭК от контрастных веществ, используемых при КТ и МРТ. Благодаря микропузырькам ЭК неоднократно циркулируют в сосудистом русле до полного растворения, что повышает информативность исследования для динамической оценки органного кровообращения [12]. Артериальная фаза при эхоконтрастировании начинается в момент поступления микропузырьков в питающую артерию исследуемого органа (10–15 секунд после внутривенной инъекции) и длится около 40 секунд, затем наступает венозная фаза, которая длится от 3 до 6 минут. Это обеспечивает непрерывное ультразвуковое сканирование области интереса в течение всех сосудистых фаз и минимизирует риск диагностической ошибки, которая возможна при неправильном выборе времени получения изображения в различные фазы при КТ- или МРТ-контрастировании.

В литературе отсутствуют сведения о побочных эффектах после введения ЭК. Ретроспективный анализ результатов применения ЭК второго поколения «Соновью» у 23 188 обследованных лиц выявил лишь 2 случая возникновения осложнений [13]. Следует учитывать возможность появления аллергических реакций на компоненты контрастного вещества.

В настоящее время существует возможность проведения качественной и количественной оценки изображения при контрастном усилении благодаря специальному программному обеспечению. Одним из наиболее популярных программных пакетов обработки видеофрагментов при ЭК является Sonotumor, позволяющий во время исследования автоматически определять основные количественные параметры перфузии.

После разработки в начале XXI века нового поколения контрастных веществ, состоящих из микропузырьков инертного газа, эхоконтрастирование стало широко применяться для улучшения визуальной оценки сосудов мелкого калибра в диагностике патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства: доброкачественных и злокачественных образований печени (гемангиома, аденома, очаговая узловая гиперплазия, карцинома, метастазы), патологических изменений селезенки, воспалительных заболеваний и опухолей поджелудочной железы, дефектов почечной перфузии, опухолевых и кистозных поражений почек [14–23].

В офтальмологии первые экспериментальные работы по применению контрастов в ультразвуковой диагностике появились в середине 1980-х годов. V. Miszalo и соавт. изучали возможность использования контрастного вещества SH U 454 (Эховист®) в эксперименте для улучшения визуализации структур орбиты и глазного яблока у собак [24]. Сразу после введения контраста в сонную артерию регистрировали усиление эхографического сигнала в ретробульбарном пространстве, сосудах орбиты, хориоидеи и цилиарного тела. Во время стадии «вымывания» контрастного вещества (2–10 сек) хорошо визуализировались вены орбиты, при этом остатки ЭК еще длительное время определялись в зоне цилиарного тела.

Ряд публикаций посвящен использованию контрастных веществ для усиления доплеровского сигнала в сосудах глаза с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). K. Brabrand и соавт. [25] изучали влияние контрастного вещества Levovist на визуализацию ретробульбарных артерий у 10 здоровых волонтеров без офтальмопатологии. При оценке показателей кровотока в глазной артерии, задних цилиарных артериях и центральной артерии сетчатки было получено достоверное усиление доплеровского сигнала в сосудах после введения контраста. Наибольшая разница в интенсивности доплеровского сигнала регистрировалась в сосудах малого диаметра (задних коротких цилиарных артериях). Эхоконтрастирование значительно (на 34 %) улучшило качество визуализации ретробульбарных артерий по сравнению со стандартным режимом ЦДК.

Появление в клинической практике ЭК с микропузырьками, наполненными инертным газом, за счет которого обеспечивается их высокая стабильность в кровотоке, позволило проводить ультразвуковые исследования при низких значениях МИ (ниже 0,2). Это открыло новые возможности для эхоконтрастирования

в офтальмологии, поскольку, согласно рекомендациям международных профессиональных организаций (Food and Drug Administration (FDA), Американского института ультразвука в медицине (AIUM)), параметры ультразвукового исследования глазного яблока должны соответствовать следующим нормативам: TI — не более 1,0; MI — не более 0,23; интенсивность ультразвукового потока — не более 50 мВ/см<sup>2</sup> [26, 27]. Одна из первых работ была посвящена применению новых ЭК в режиме серой шкалы при низких значениях МИ (0,2) для оценки увеальной перфузии в эксперименте на кроликах [28]. После введения контраста регистрировали усиление сигнала от орбитальных структур в следующей последовательности: ретробульбарные артерии, хориоидея, экстраокулярные мышцы и зрительный нерв.

В дальнейшем этот метод позволил оценивать состояние внутриглазных структур, содержащих в себе сосуды мелкого калибра. Применение ЭК в офтальмологии проводилось по двум основным направлениям: первое — дифференциальная диагностика отслойки сетчатки, отслойки сосудистой оболочки и задней отслойки стекловидного тела; второе — исследование перфузии увеальной меланомы.

Впервые контрастное усиление в дифференциальной диагностике отслойки сетчатки (ОС) и задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) было использовано корейскими офтальмологами S.S. Han и соавт. в 2001 году [29]. Авторы сравнивали диагностическую информативность В-сканирования, цветового дуплексного сканирования (ЦДС), энергетического доплера и эхоконтрастирования у 32 пациентов, из них 14 — с ОС и 18 — с ЗОСТ. Эхоконтрастирование оказалось наиболее высокоинформативным методом дифференциальной диагностики данных патологических состояний (точность — 97 %) и значительно увеличило частоту обнаружения сосудистых структур и гемодинамики по сравнению с ЦДС и энергетическим доплером (от 57 до 93 %). Недостатком этого исследования явился низкий уровень информативности стандартных ультразвуковых методов — В-сканирования и ЦДС (точность составила 78 и 57 % соответственно) в дифференциальной диагностике ОС и ЗОСТ.

J.J. Labruyere и соавт. [30] изучали возможности различных ультразвуковых методов, включая эхоконтрастирование, в диагностике ОС и ЗОСТ в эксперименте у 2 кошек (2 глаза) и 12 собак (20 глаз). С помощью контрастного усиления точный диагноз был установлен в 100 % случаев: 13 глаз с ОС и 9 глаз — с ЗОСТ. Информативность В-сканирования и ЦДС составила 92,3 и 91 % соответственно.

Высокая информативность эхоконтрастирования была продемонстрирована в дифференциальной диагностике ОС и отслойки сосудистой оболочки (ОСО) у пациентов с гемофтальмом [31]. Комплексное ультразвуковое обследование, включавшее В-сканирование, ЦДС и эхоконтрастирование, выполненное у 31 пациента

с выраженным гемофтальмом неясной этиологии, показало наличие ОС у 13 пациентов, ОСО — у 4 пациентов и сочетание ОС с ОСО — у 3 пациентов. В 8 случаях было обнаружено внутриглазное образование, из них у 4 пациентов с субретинальным кровоизлиянием, 3 — с увеальной меланомой и у 1 пациента с метастазом. Исследование с применением контраста оказалось наиболее информативным в случаях сочетания ОС с ОСО и при наличии внутриглазной «+» ткани. При этом, в отличие от В-сканирования и ЦДС, метод эхоконтрастирования в 100 % случаев позволил определить доброкачественный или злокачественный характер внутриглазного новообразования.

В 2005 году было проведено одно из первых исследований, посвященных применению контрастов нового поколения («Соновью») в диагностике увеальной меланомы [32]. «Соновью» — один из самых известных контрастных препаратов для ультразвукового исследования, использование которого было одобрено Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в 2001 г. Препарат представляет собой суспензию микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов. С помощью контраста «Соновью» авторы исследовали состояние микроциркуляции хориоидальных очагов, предварительно выявленных при проведении стандартизированной эхографии у 25 пациентов (21 — с увеальной меланомой и 4 — с дисциформными очагами). Через 10–15 секунд после введения контраста «Соновью» у пациентов с увеальной меланомой регистрировали выраженный кровоток внутри опухоли с сохранением контрастного усиления в течение 9–11 минут. В одном случае был диагностирован выход контрастного вещества за пределы опухоли в стекловидное тело, после энуклеации с последующим патогистологическим исследованием в стекловидном теле были обнаружены опухолевые клетки и клетки крови. У 12 пациентов через неделю после транспупиллярной термотерапии (ТТТ) ультразвуковое исследование с контрастным усилением не выявило признаков микрокровотока в опухоли. Результаты этого исследования показали, что эхоконтрастирование является высокоинформативным методом в диагностике и оценке эффективности лечения увеальной меланомы, а также в определении «скрытой» диссеминации клеток опухоли в окружающие ткани.

В литературе представлены работы по изучению информативности контрастного усиления для оценки эффективности лечения увеальной меланомы методом радиохирургии. С помощью В-сканирования и эхоконтрастирования M. Venturini и соавт. [33] изучили регресс увеальной меланомы через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Недостоверное повышение параметров эхоконтрастирования, свидетельствующее об усилении внутриопухолевого кровотока, было обнаружено у 8 пациентов при сохранении исходных размеров опухоли через 3 месяца после вмешательства. Через 6 месяцев

у всех 10 пациентов регистрировали достоверное снижение показателей перфузии ЭК, у 6 из 10 пациентов выявили значительное уменьшение размеров опухоли. Через 12 месяцев после радиохирургии регресс опухоли наряду с редукцией внутриопухолевого кровотока отмечался у всех пациентов. Таким образом, авторы установили, что изменение параметров эхоконтрастирования предшествует уменьшению размеров увеальной меланомы, а определение количественных показателей перфузии внутриглазной опухоли с помощью ЭК является эффективным методом в оценке результатов лечения. Особую ценность эхоконтрастирование приобретает в диагностике мелких новообразований, при незначительном увеличении которых возможны серьезные погрешности в точном определении размеров.

Результаты наших предварительных исследований по использованию контраста «Соновью» в диагностике новообразований орбиты и век (базальноклеточный рак, папиллома, гемангиома, невус, лимфома) показали, что ультразвуковые исследования с контрастным усилением позволяют получать больший объем информации для дифференциальной диагностики образований различной локализации [34]. Помимо оценки информативности данного метода, целью нашей работы явился анализ технических и методологических аспектов применения ЭК с разработкой единого алгоритма проведения исследования в русскоязычной терминологии.

До сих пор продолжают изучать роль ЭК в диагностике различных видов увеальной меланомы с использованием экспериментальных моделей у животных (кролики, мыши, крысы) [35–37]. Основным направлением этих исследований является оценка степени и характера васкуляризации различных типов увеальной меланомы при помощи высокочастотных ультразвуковых датчиков (30 МГц) и сопоставление полученных данных с результатами морфологического и морфометрического анализа.

По данным зарубежных авторов ультразвуковое исследование с контрастным усилением высоко информативно для определения гемоциркуляции в опухоли, однако при использовании высокочастотных датчиков в клинических исследованиях имеется существенное ограничение, связанное с визуализацией образований, расположенных в области заднего полюса глаза, поскольку размер человеческого глаза больше, чем у животных.

В последние годы все большее внимание ученых привлекает вопрос, касающийся изучения воздействия ультразвука с контрастом на процессы трансфекции (сонопорации) — одного из основных методов генной инженерии, заключающегося во введении нуклеиновой кислоты в ДНК клетки невирусным методом. Увеличение проницаемости клеточной мембраны под воздействием ультразвука способствует более быстрому проникновению экзогенной ДНК в клетку. В офтальмологии эффект сонопорации исследовали в эксперименте на культурах клеток пигментного эпителия и ганглиозных клеток сетчатки [38–40]. Авторы отмечают достоверное ускорение процессов интеграции фрагментов ДНК в геном клеток сетчатки после кратковременного воздействия (60–120 секунд) ультразвука с контрастным усилением («Соновью»). Полученные результаты открывают новые возможности в разработке методов клеточной терапии таких заболеваний, как пигментный ретинит, амавроз Лебера и витреоретинопатии с повреждением пигментного эпителия.

Несмотря на достигнутые успехи в оценке эффективности использования эхоконтрастирования в медицине, вопрос повышения информативности этого метода в диагностике офтальмопатологии требует дальнейшего изучения.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Киселева Т.Н. — научное редактирование;  
Бедретдинов А.Н. — сбор и обработка материала, написание текста.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gramiak R., Shah P.M. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3:356–366. DOI: 10.1097/00004424-196809000-00011
- Gramiak R., Nanda N.C. New techniques in cardiac imaging with ultrasound: state of the art. *Radiology.* 1979 Dec;133(3 Pt 1):669–675. DOI: 10.1148/133.3.669
- Serruys P.W., Hagemeyer F., Ligtoet C., Roelandt J. Contrast echocardiography in two dimensions and in real time. 1. Ultrasonic techniques. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978 Jun;71(6):600–610.
- Goldberg B.B., Liu J.B., Burns P.N., Merton D.A., Forsberg F. Galactosebased intravenous sonographic contrast agent: experimental studies. *J Ultrasound Med.* 1993;12(8):463–470. DOI: 10.7863/jum.1993.12.8.463
- Albrecht T., Hoffmann C.W., Schettler S., Overberg A., Ilg M., von Behren P.L., Bauer A., Wolf K.J. B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans. *Radiology.* 2000;216(1):273–278. DOI: 10.1148/radiology.216.1.r00j127273
- Harvey C.J., Blomley M.J., Eckersley R.J., Cosgrove D.O. Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol.* 2001;11(4):675–689. DOI: 10.1007/s003300000624
- Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol.* 2002;12(1):151–165. DOI: 10.1007/s003300101022
- Morel D.R., Schwieger I., Hohn L., Terretz J., Llull J.B., Cornioley Y.A., Schneider M. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol.* 2000;35(1):80–85. DOI: 10.1097/00004424-200001000-00009
- Schneider M., Arditi M., Barrau M.B., Brochet J., Broillet A., Ventrone R., Yan F. BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles. *Invest Radiol.* 1995;30(8):451–471. DOI: 10.1097/00004424-199508000-00001
- Bauer A., Solbiati L., Weissman N. Ultrasound imaging with SonoVue: low mechanical index real-time imaging. *Acad Radiol.* 2002;9(Suppl 2):S282–284. DOI: 10.1016/s1076-6332(03)80204-0
- Burns P.N., Wilson S.R. Microbubble contrast for radiological imaging: 1. Principles. *Ultrasound Q.* 2006;22(1):5–13.
- Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol.* 2007;17(8):1995–2008. DOI: 10.1007/s00330-007-0623-0
- Piscaglia F., Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006; 32(9):1369–1375. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031
- Bartolotta T.V., Midiri M., Quaia E., Bertolotto M., Galia M., Cademartiri F., Lagalla R. Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with SonoVue and pulse-inversion US. *Eur Radiol.* 2005;15(4):685–693. DOI: 10.1007/s00330-004-2569-9
- Wang L.Y., Wang J.H., Lin Z.Y., Yu M.L., Lu S.N., Chuang W.L., Chen S.C., Hsieh M.Y., Tsai J.F., Chang W.Y. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging.* 1997;22(2):178–181. DOI: 10.1007/s002619900167
- Ricci P., Cantisani V., D'Onofrio M., Sahani D., Pagliara E., Calliada F., Mehmet E., Sanjeva K., Faccioli N., Pozzi-Mucelli R., D'Ambrosio U., Passariello R. Behavior of hepatocellular adenoma on real-time low-mechanical index contrast-enhanced ultrasonography with a second-generation contrast agent. *J Ultrasound Med.* 2008;27(12):1719–1726. DOI: 10.7863/jum.2008.27.12.1719
- Xu H.X., Lu M.D., Liu G.J., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced

- sonography and SonoVue: initial experience. *J Ultrasound Med.* 2006;25(1):23–33. DOI: 10.7863/jum.2006.25.1.23
18. Bolondi L., Gaiani S., Celli N., Golfieri R., Grigioni W.F., Leoni S., Venturi A.M., Piscaglia F. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(1):27–34. DOI: 10.1002/hep.20728
  19. Tarantino L., Francica G., Sordelli I., Esposito F., Giorgio A., Sorrentino P., de Stefano G., Di Sarno A., Ferraioli G., Sperlongano P. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging.* 2006;31(5):537–544. DOI: 10.1007/s00261-005-0150-x
  20. Park B.K., Kim S.H., Moon M.H., Jung S.I. Imaging features of gray-scale and contrast-enhanced color Doppler US for the differentiation of transient renal arterial ischemia and arterial infarction. *Korean J Radiol.* 2005;6(3):179–184. DOI: 10.3348/kjr.2005.6.3.179
  21. Kim J.H., Eun H.W., Lee H.K., Park S.J., Shin J.H., Hwang J.H., Goo D.E., Choi D.L. Renal perfusion abnormality. Coded harmonic angio US with contrast agent. *Acta Radiol.* 2003;44(2):166–171.
  22. Catalano O., Sandomenico F., Matarazzo I., Siani A. Contrast-enhanced sonography of the spleen. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(4):1150–1156. DOI: 10.2214/ajr.184.4.01841150
  23. D'Onofrio M., Zamboni G., Faccioli N., Capelli P., Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging.* 2007;32(2):171–181. DOI: 10.1007/s00261-006-9010-6
  24. Miszalok V., Fritzsche T., Wollensak J. Contrast echography of the eye and orbit. *Ophthalmologica.* 1986;193(4):231–235. DOI: 10.1159/000309715
  25. Brabrand K., Kerty E., Jakobsen J.A. Contrast-enhanced ultrasound Doppler examination of the retrobulbar arteries. *Acta Radiol.* 2001 Mar;42(2):135–139.
  26. Fowlkes J.B. American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J Ultrasound Med.* 2008 Apr;27(4):503–515. DOI: 10.7863/jum.2008.27.4.503
  27. Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Зайцев М.С. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. *Офтальмология.* 2018; 15(4):447–454. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Lugovkina K.V. The Safety of Diagnostic Ultrasound in Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2018;15(4):447–454 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-447-454
  28. Hirokawa T., Nishikage T., Moroe T., Kajima M., Hayashi M., Naito T., Yamane S., Shiota H. Visualization of uveal perfusion by contrast-enhanced harmonic ultrasonography at a low mechanical index: a pilot animal study. *J Ultrasound Med.* 2002 Mar;21(3):299–307. DOI: 10.7863/jum.2002.21.3.299
  29. Han S.S., Chang S.K., Yoon J.H., Lee Y.J. The use of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the differentiation of retinal detachment from vitreous membrane. *Korean J Radiol.* 2001 Oct-Dec;2(4):197–203. DOI: 10.3348/kjr.2001.2.4.197
  30. Labryere J.J., Hartley C., Holloway A. Contrast-enhanced ultrasonography in the differentiation of retinal detachment and vitreous membrane in dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 2011 Oct;52(10):522–530. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01099.x
  31. Bertolotto M., Serafini G., Sconfienza L.M., Lacelli F., Cavallaro M., Coslovich A., Tognetto D., Cova M.A. The use of CEUS in the diagnosis of retinal/choroidal detachment and associated intraocular masses — preliminary investigation in patients with equivocal findings at conventional ultrasound. *Ultraschall Med.* 2014 Apr;35(2):173–180. DOI: 10.1055/s-0032-1330321
  32. Forte R., Cennamo G., Staibano S., De Rosa G. Echographic examination with new generation contrast agent of choroidal malignant melanomas. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Jun;83(3):347–354. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00428.x
  33. Venturini M., Colantoni C., Modorati G., Di Nicola M., Colucci A., Agostini G., Picozzi P., De Cobelli F., Parmiani G., Mortini P., Bandello F., Del Maschio A. Preliminary results of contrast-enhanced sonography in the evaluation of the response of uveal melanoma to gamma-knife radiosurgery. *J Clin Ultrasound.* 2015 Sep;43(7):421–430. DOI: 10.1002/jcu.22262
  34. Ветшева Н.Н., Фисенко Е.П., Степанова Ю.А., Камалов Ю.Р., Тимина И.Е., Киселева Т.Н., Жестовская С.И. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация.* 2016;(4):132–140. [Vetshva N.N., Stepanova Y.A., Kamalov J.R., Timina I.E., Kiseleva T.N., Zhestovskaya S.I. Contrast Enhanced Ultrasound: Terminology, Technical and Methodological Aspects. *Medical Visualization = Medicinskaya vizualizaciya.* 2016;(4):132–140 (In Russ.)].
  35. Gao M., Tang J., Liu K., Yang M., Liu H. Quantitative Evaluation of Vascular Microcirculation Using Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging In Rabbit Models of Choroidal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Mar 1;59(3):1251–1262. DOI: 10.1167/iovs.17-22197
  36. Kang S.J., Zhang Q., Patel S.R., Berezovsky D., Yang H., Wang Y., Grossniklaus H.E. In vivo high-frequency contrast-enhanced ultrasonography of choroidal melanoma in rabbits: imaging features and histopathologic correlations. *Br J Ophthalmol.* 2013 Jul;97(7):929–933. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303343
  37. Zhang Q., Yang H., Kang S.J., Wang Y., Wang G.D., Coulthard T., Grossniklaus H.E. In vivo high-frequency, contrast-enhanced ultrasonography of uveal melanoma in mice: imaging features and histopathologic correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr 1;52(5):2662–2668. DOI: 10.1167/iovs.10-6794
  38. Sonoda S., Tachibana K., Yamashita T., Shirasawa M., Terasaki H., Uchino E., Suzuki R., Maruyama K. and Sakamoto T. Selective gene transfer to the retina using intravitreal ultrasound irradiation. *J Ophthalmol.* 2012;41:2752. DOI: 10.1155/2012/412752
  39. Xie W., Liu S., Su H., Wang Z., Zheng Y. and Fu Y. Ultrasound microbubbles enhance recombinant adeno-associated virus vector delivery to retinal ganglion cells in vivo. *Acad Radiol.* 2010;17:1242–1248. DOI: 10.1016/j.acra.2010.05.008
  40. Li H., Wan C., Li F. Recombinant adeno-associated virus-, polyethylenimine/plasmid- and lipofectamine/carboxyfluorescein-labeled small interfering RNA-based transfection in retinal pigment epithelial cells with ultrasound and/or SonoVue. *Mol. Med. Rep.* 11 (5) (2015) 3609–3614. DOI: 10.3892/mmr.2015.3219

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бедретдинов Алексей Наилевич  
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  
Kiseleva Tatiana N.  
MD, Professor, head of Ultrasound diagnostic department  
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Bedretdinov Aleksei N.  
PhD, researcher, Ultrasound diagnostic department  
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## Новые качественные методы оценки «жидкости» в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации



М.В. Будзинская



А.А. Плюхова

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):222–227

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является хроническим заболеванием центральной зоны сетчатки и одной из основных причин слепоты у пациентов старше 60 лет в промышленно развитых странах. В настоящее время терапия с применением ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF терапия) стала стандартом лечения неоваскулярной формы ВМД, что привело к предотвращению прогрессирующей потери зрения более чем у 90 % леченных пациентов в течение двухлетнего периода наблюдения. В современном мире произошел переход от количественной оценки «жидкости» по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) — величины толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) к качественной — наличие интратретинальной жидкости (ИРЖ), субретинальной жидкости (СРЖ), жидкости под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ). Несмотря на хорошие функциональные результаты, режим введения препарата 1 раз в 2 месяца приводит не только к колебаниям ИРЖ и СРЖ, но и к серозной отслойке ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ). Существующий качественный и количественный анализ не идеален. Флуктуация — новый качественный маркер изучения активности заболевания — определяется как сумма всех типов жидкости (ИРЖ + СРЖ + жидкость под РПЭ) за определенный временной интервал (при ежемесячном измерении показателя). Индекс флуктуации определялся по нумеративному изменению толщины сетчатки в фовеа (внутренняя пограничная мембрана-ретинальный пигментный эпителий (ВПМ-РПЭ)) с течением времени. Таким образом, жидкость рассматривается как ключевой морфологический критерий активности ВМД и показание к проведению (началу или продолжению) антиангиогенной терапии. При этом появляются данные, что более низкий уровень каждого из типов жидкости (ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ) ассоциирован с лучшими результатами в отношении максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) на фоне анти-VEGF терапии. Стабильность толщины сетчатки на фоне анти-VEGF терапии является не менее важным параметром, чем констатация разрешения жидкости в определенный момент времени. Представляются результаты, что лучший контроль ТЦЗС ассоциирован с более высокими общими показателями NEI VFQ-25 и показателями отдельных шкал, отражающих важную повседневную активность пациента.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, анти-VEGF терапия, интратретинальная жидкость, субретинальная жидкость, толщина центральной зоны сетчатки, флуктуация, вариабельность

**Для цитирования:** Будзинская М.В. Плюхова А.А. Новые качественные методы оценки «жидкости» в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2021;18(2):222–227. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-222-227>

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

**Конфликт интересов отсутствует**

## New Qualitative Methods for Assessing the “Fluid” in the Retina in Age-Related Macular Degeneration

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova

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



**ABSTRACT****Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):222–227**

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic disease of the central retina and one of the main causes of blindness in patients over 60 years of age in industrialized countries. Currently, anti-vascular endothelial growth factor therapy (anti-VEGF therapy) has become the standard of neovascular AMD treatment, leading to the prevention of progressive vision loss in more than 90 % of treated patients during a two-year follow-up period. In the modern world there are transition from quantitative assessment of “fluid” according to optical coherence tomography (OCT) — the thickness of the central retinal zone, to qualitative — the presence of IRF, SRF, fluid under RPE. The data obtained by Zinkernagel have shown that, despite good functional results (an increase in visual acuity), the administration of the drug once every 2 months leads not only to fluctuations in IRF and SRF, but also to serous PED [4]. The existing qualitative and quantitative analysis is not perfect. Fluctuation is a new qualitative marker of the study of disease activity, it is defined as the sum of all types of fluid (IRF + SRF + fluid under RPE) in a certain time interval (with monthly measurement of the indicator). The fluctuation index was determined from the cumulative change in the thickness of the retina in the fovea over time [6]. Thus, the fluid is considered as a key morphological criterion for the activity of nVMD and an indication for (initiation or continuation) of antiangiogenic therapy. At the same time, there is evidence that a lower level of each type of fluid (IRF, SRF, fluid under RPE) is associated with better BCVA results against the background of anti-VEGF therapy [17]. The stability of retinal thickness during anti-VEGF therapy is no less important parameter than the statement of fluid resolution at a certain time, and it appears that better control of the central retinal thickness was associated with higher overall NEI VFQ-25 scores and individual scales reflecting important daily activities of the patient [16].

**Keywords:** age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, intraretinal fluid, subretinal fluid, central retinal thickness, fluctuation, variability

**For citation:** Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A. New Qualitative Methods for Assessing the “Fluid” in the Retina in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):222–227. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-222-227>

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

**There is no conflict of interests**

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является хроническим заболеванием центральной зоны сетчатки и одной из основных причин слепоты у пациентов старше 60 лет в промышленно развитых странах [1]. Наиболее быстрое и выраженное снижение зрительных функций происходит при неоваскулярной форме ВМД, связанной с ростом новообразованных сосудов и трансудацией жидкости в нейросенсорную часть сетчатки. В дальнейшем возможно накопление интратинальной жидкости (ИРЖ), жидкости под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ), субретинальной жидкости (СРЖ) — между нейросенсорной частью сетчатки и РПЭ [2–4].

В настоящее время терапия с применением ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF терапия) стала стандартом лечения неоваскулярной формы ВМД, что привело к предотвращению прогрессирующей потери зрения более чем у 90 % леченых пациентов в течение двухлетнего периода наблюдения [5]. Терапия анти-VEGF препаратами обычно состоит из ежемесячных загрузочных интравитреальных инъекций в первые 3 месяца (фаза загрузки), за которой следует поддерживающая фаза, которая может продолжаться в течение всей жизни больного. Повторное лечение назначают либо с фиксированными интервалами дозирования, либо в виде гибких схем с увеличением интервалов [5, 6]. Основным параметром, на который ориентируется офтальмолог при выборе схемы терапии, служит активность новообразованных сосудов, маркером которой является наличие «жидкости» в сетчатке. В настоящее время произошел переход от количественной оценки «жидкости» по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), что отражается в величине толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС), к качественной оценке — по наличию ИРЖ, СРЖ, жидкости под РПЭ.

Данные, полученные M.S. Zinkernagel и соавт., показывают, что, несмотря на хорошие функциональные результаты (увеличение показателей остроты зрения), режим введения препарата 1 раз в 2 месяца приводит не только к колебаниям ИРЖ и СРЖ, но и к серозной отслойке ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ). Авторы продемонстрировали, что на фоне лечения СРЖ достаточно быстро резорбировалась и не появлялась вновь при увеличении межинъекционных интервалов. Колебания ИРЖ происходили в большей степени, что, по-видимому, было характерно для 2Q8 режима. Однако значительных различий в показателях остроты зрения у пациентов с повторно накапливающейся жидкостью и без нее после фазы загрузки найдено не было. Было показано наличие адекватного ответа на лечение у пациентов с серозной ОРПЭ без признаков формирования разрывов РПЭ. Однако, как и в случае с ИРЖ, двухмесячный интервал лечения приводит к рецидиву серозной ОРПЭ. Наоборот, у пациентов с фиброваскулярной ОРПЭ наблюдалось уменьшение высоты отслойки во время фазы загрузки и отсутствие колебаний высоты сетчатки при увеличении интервала. Следовательно, так называемое «высушивание» макулярной зоны (резорбция всех типов жидкости) является одним из основных критериев эффективности лечения неоваскулярной формы ВМД [4].

Несмотря на это, существующий качественный и количественный анализ состояния сетчатки не идеален. В исследованиях по сравнению эффективности различных режимов введения анти-VEGF препаратов колебания толщины центральной зоны сетчатки, возникающие при увеличении интервала между повторными курсами лечения, не выявили влияния на показатели остроты зрения через 2 года после начала лечения. Причиной этого может быть анализ только средних результатов

толщины сетчатки и отсутствие анализа выраженности флуктуации, а также связи между снижением остроты зрения и наличием флуктуаций. Флуктуация — новый качественный маркер при изучении активности заболевания и определяется как сумма всех типов жидкости (ИРЖ + СРЖ + жидкость под РПЭ) в определенный временной интервал (при ежемесячном измерении показателя). Стандартное отклонение (СО) по показателям ОКТ, измеренное во время нескольких посещений, можно рассматривать как маркер повторяющихся циклов истончения и утолщения сетчатки, отражающий серьезность колебаний толщины во времени [6].

Предложенный метод использования стандартного отклонения (СО) на ОКТ, полученной во время нескольких посещений, был впервые представлен в метаанализе исследований САТТ и IVAN. В обобщенных результатах авторы использовали СО толщины центральной зоны фовеа, основываясь на данных нескольких посещений, охватывающих 2-летний период наблюдения, и продемонстрировали более низкие показатели остроты зрения в группе с наибольшим колебанием толщины центральной зоны фовеа по сравнению с данными, полученными на глазах с менее значимыми колебаниями [6–8]. В большинстве исследований САТТ и IVAN измерения ЦТС при ОКТ были ограничены только точечным измерением толщины сетчатки в фовеа. Результаты, полученные другими авторами, подтверждают выводы по результатам метаанализа САТТ и IVAN, в соответствии с которыми колебания толщины сетчатки из-за прерывистых циклов покоя и активности поражения оказывали неблагоприятное влияние на остроту зрения к 24-му месяцу [6, 8].

В 2021 г. в исследовании U. Chakravarthy и соавт. с помощью ОКТ была изучена взаимосвязь между показателями активности заболевания: ИРЖ, СРЖ, ОРПЭ и изменениями в толщине центральной зоны сетчатки. Производным показателем была флуктуация (общий объем жидкости), которая определялась как сумма всех видов жидкости на фоне поддерживающей фазы анти-VEGF терапии по окончании 2-летнего периода наблюдения и лечения. В рамках исследования пациенты были разделены по квартилям (Q), где квартиль 1 (Q1) отражает отсутствие «жидкости» в сетчатке или очень низкие уровни колебаний толщины сетчатки, а четвертый квартиль (Q4) отражает эпизодическое утолщение сетчатки из-за повторного накопления жидкости во время повторных посещений пациентом клиники. В данном исследовании использовали количественную оценку ОКТ-маркеров активности заболевания на фоне анти-VEGF терапии и связанную с ней флуктуацию сетчатки. Индекс флуктуации определяли по кумулятивному изменению толщины сетчатки в фовеа (ВПМ-РПЭ) с течением времени. Величину каждого изменения толщины сетчатки (от уменьшения к повышению и наоборот) измеряли в мкм и прибавляли к индексу флуктуации. Если изменение было менее 50 мкм, оно считалось клинически незначимым, и его не прибавляли к индексу флуктуации [6].

Полученные результаты подтверждают мнение о значительном снижении зрения (примерно на две строки) после 2 лет лечения анти-VEGF препаратами в глазах, в которых имелись наибольшие колебания толщины центральной зоны сетчатки (наибольший показатель индекса флуктуации). Колебания, связанные с наличием ИРЖ, оказали наибольшее влияние на остроту зрения. В глазах, вошедших в Q3 и Q4, в большем количестве случаев присутствовала как интратретинальная, так и субретинальная жидкость [6].

У пациентов в первых двух квартилях интратретинальная жидкость при регулярном динамическом наблюдении определялась редко в отличие от 4-го квартиля, в котором данный тип жидкости встречался при каждом 4-м посещении. Интересно, что процент обнаружения субретинальной жидкости увеличивался вплоть до 3-го квартиля, но снижался в 4-м квартале, а это позволяет предположить, что СРЖ не является основной причиной значительных или стойких колебаний толщины сетчатки. Выраженное снижение остроты зрения встречалось в 3-м и 4-м квартилях и ассоциировалось с колебаниями высоты отслойки РПЭ. Была выдвинута гипотеза, согласно которой при отсутствии значительных колебаний высоты ОРПЭ небольшое изменение высоты РПЭ не влечет за собой потерю зрения.

При анализе полученных данных было выявлено существенная разница в значениях остроты зрения до начала и после окончания исследования (6 букв), причем разница плавно увеличивалась в зависимости от квартиля. Наибольшее снижение остроты зрения на 24-м месяце наблюдения (примерно на 2 строчки) отмечено в 4-м квартале. Флуктуация является маркером наличия различных типов жидкости (интратретинальной, субретинальной и жидкости под РПЭ). Примечательно, что острота зрения была на 2 строчки ниже в 4-м квартале по сравнению с первым. В результате проведенного исследования было показано, что значительные колебания толщины сетчатки за счет скопления различных типов жидкости неблагоприятно влияют на остроту зрения [6, 9].

Дальнейшие работы по качественной оценке данных ОКТ требуют детального изучения снимков. В ранних исследованиях, таких как САТТ и EXCITE, было показано, что наличие ИРЖ является индикатором более позднего снижения остроты зрения [10]. Однако ИРЖ не следует рассматривать как единственное проявление заболевания, необходимо анализировать ее состояние с точки зрения макулярной неоваскуляризации 1, 2 или 3-го типа (МНВ). Так, жидкость под РПЭ встречается преимущественно при МНВ 1-го типа или при ПХВ, тогда как СРЖ и ИРЖ чаще встречаются при МНВ 2-го типа. Образование СРЖ при МНВ 2-го типа происходит на ранней стадии, но после того, как барьер в виде наружной пограничной мембраны перестает выполнять свои защитные функции, при этом жидкость просачивается в интратретинальное пространство. В связи с этим локализация жидкости косвенно указывает

на стадию заболевания. Наличие ИРЖ, приводящее к более позднему снижению остроты зрения, относится к запущенной стадии заболевания. Однако при МНВ 3-го типа (ретиальная ангиоматозная пролиферация сетчатки (РАП)) данный тип жидкости встречается на ранних стадиях [11, 12].

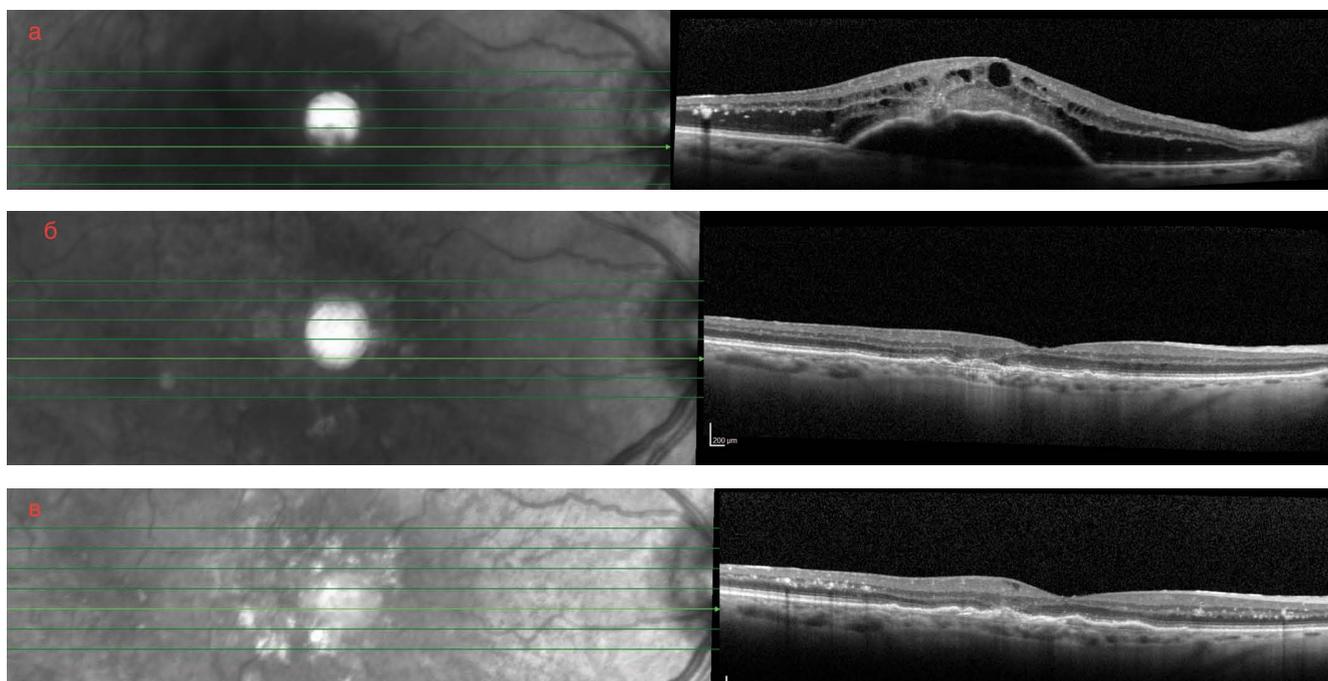
Еще одним новым качественным методом оценки «жидкости» в сетчатке можно считать вариабельность. Вариабельность/стабильность ТЦЗС измеряется с помощью расчета стандартного отклонения (SD) ТЦЗС от исходной. В США 7 октября 2019 года была зарегистрирована и одобрена FDA новая анти-VEGF молекула — бролуцизумаб, которая одобрена более чем в 50 странах, включая Российскую Федерацию. Бролуцизумаб — одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела (ScFv, single-chain variable fragment), который с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Бролуцизумаб является наименьшей функциональной единицей антитела с молекулярной массой 26 кДа, в то время как молекулярная масса афлиберцепта — 115 кДа, а ранибизумаба — 48 кДа [13]. Малая масса бролуцизумаба позволяет создавать большую молярную концентрацию в единице объема, вводимого при интравитреальной инъекции, с потенциальной возможностью более высокой пенетрации тканей, более длительного действия, что подтверждается доклиническими данными [14, 15]. Эффективность

и безопасность бролуцизумаба были продемонстрированы в двух рандомизированных многоцентровых двойных маскированных исследованиях III фазы (HAWK и HARRIER) у пациентов с нВМД, в которых наряду с достижением первичной конечной точки (non-inferiority по приросту МКОЗ на 48 нед.), получены достоверные данные о более выраженной резорбции жидкости в сетчатке при терапии бролуцизумабом по сравнению с афлиберцептом [15]. В ретроспективном анализе данных исследований оценивали взаимосвязь показателей качества жизни, связанного со зрением, по опроснику NEI VFQ-25 и вариабельностью толщины центральной зоны сетчатки. Вариабельность измеряли как стандартное отклонение от исходной ТЦЗС к 96 нед., а также с 12 по 96 нед. (чтобы исключить влияние загрузочной фазы) [16]. Если ТЦЗС была меньше 27 мкм, то пациент входил в 1-й квартиль (Q1), 27–44 мкм — в Q2, 44–68 мкм — в Q3 и больше 63 мкм — в Q4. У пациентов с меньшей вариабельностью ТЦЗС (Q1) наблюдалось большее улучшение среднего показателя NEI VFQ-25 от исходного уровня к 96-й неделе [9].

Наш центр также принимал участие в исследовании HARRIER, в котором у пациентов в группе, получавшей бролуцизумаб, мы наблюдали незначительные колебания толщины центральной зоны сетчатки на протяжении всего срока наблюдения, что сопровождалось стабильно высокой остротой зрения.

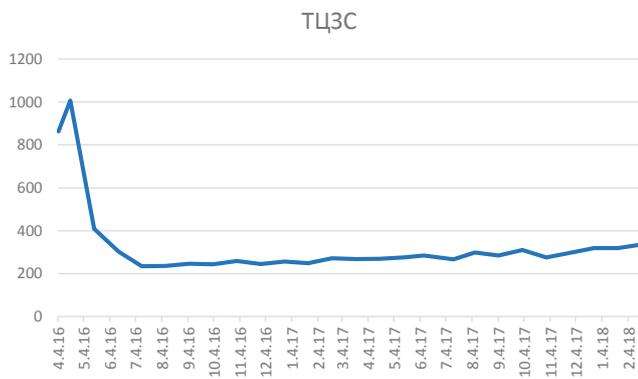
Таким образом, жидкость в сетчатке рассматривается как ключевой морфологический критерий активности

**Пациент 1.** Индекс флуктуации 6037 (96-я неделя). Первый квартиль.



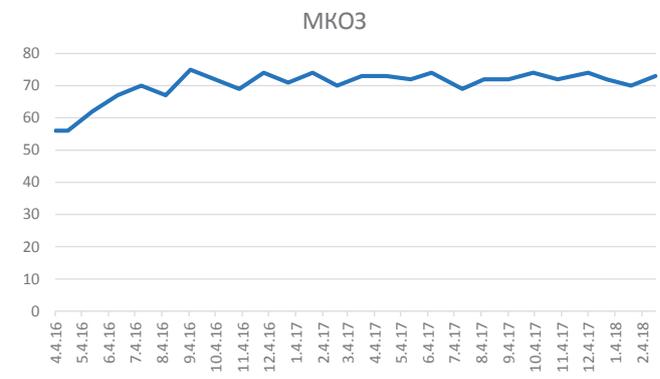
**Рис. 1.** Оптическая когерентная томография пациента 1: а — до начала терапии; б — 12-я неделя от начала лечения; в — 92-я неделя от начала лечения

**Fig. 1.** Optical coherence tomography of the patient 1: а — before the start of therapy; б — 12 weeks from the start of treatment; в — 92 weeks from the start of treatment



**График 1.** Изменение толщины центральной зоны сетчатки за 2 года наблюдения у пациента 1. После загрузочных инъекций ТЦЗС составила 235 мкм, с максимальным отклонением до 335 мкм

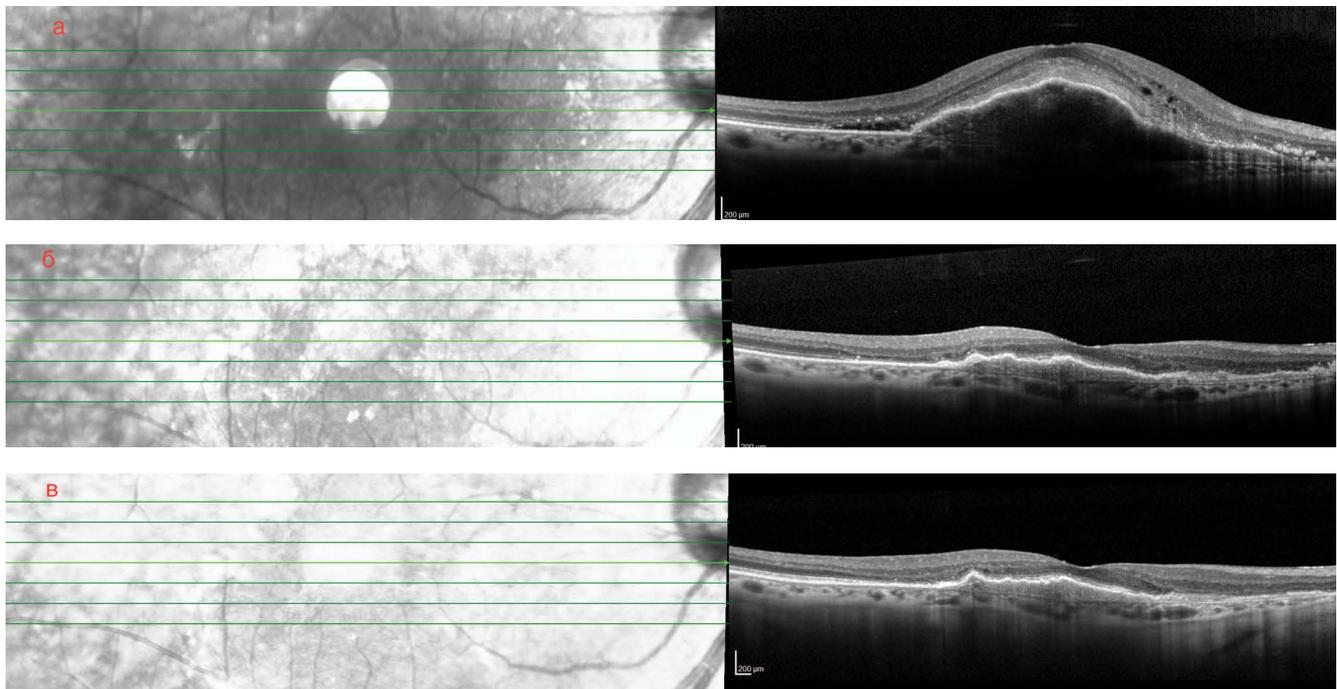
**Graph 1.** Change in the thickness of the central zone of the retina over 2 years of observation in patient 1. After loading injections, TCGS was 235  $\mu\text{m}$ , with a maximum deviation of up to 335  $\mu\text{m}$



**График 2.** Изменение центральной остроты зрения за 2 года наблюдения у пациента 1.

**Graph 2.** Changes in central visual acuity over 2 years of follow-up in patient 1.

**Пациент 2.** Индекс флуктуации 6456 (96-я неделя). Первый квартал.

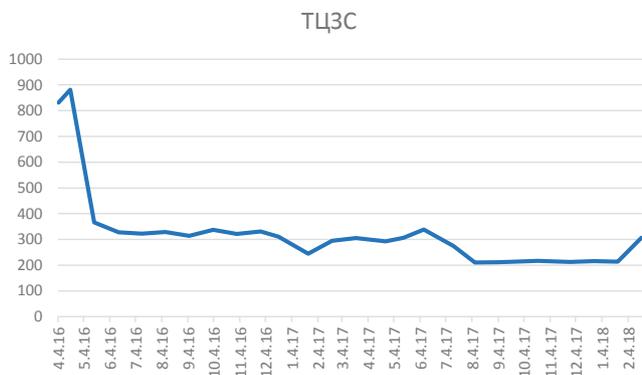


**Рис. 2.** Оптическая когерентная томография пациента 2: а — до начала терапии; б — 12-я неделя от начала лечения; в — 92-я неделя от начала лечения

**Fig. 2.** Optical coherence tomography of the patient 2: а — before the start of therapy; б — 12 weeks from the start of treatment; в — 92 weeks from the start of treatment

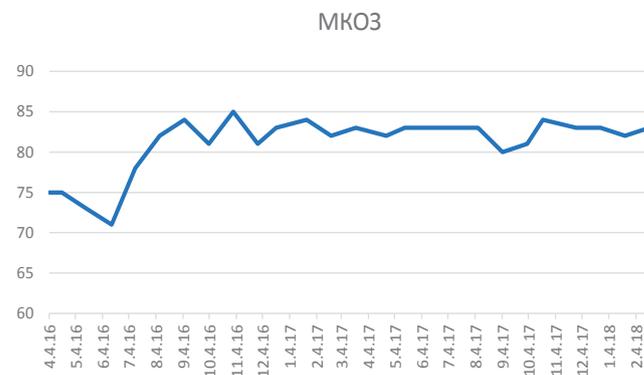
нВМД и показание к проведению (началу или продолжению) антиангиогенной терапии. Имеются данные, что более низкий уровень каждого из типов жидкости (ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ) ассоциирован с лучшими результатами по МКОЗ на фоне анти-VEGF терапии [17]. В фазу поддерживающей терапии лечение анти-VEGF препаратами приводит к регрессии жидкости, но возможна и повторная аккумуляция ее с возникновением флуктуаций/колебаний толщины центральной зоны сетчатки. Изменение параметров флуктуаций

является наиболее точным прогностическим критерием для оценки эффективности проводимой терапии. Таким образом, стабильность толщины сетчатки на фоне анти-VEGF терапии является не менее важным параметром, чем констатация разрешения жидкости в определенный момент времени. Результаты свидетельствуют, что лучший контроль ТЦЗС ассоциируется с более высокими общими показателями NEI VFQ-25 и показателями отдельных шкал, отражающих важную повседневную активность пациента [16].



**График 3.** Изменение толщины центральной зоны сетчатки за 2 года наблюдения у пациента 2. После загрузочных инъекций ТЦЗС составила 322 мкм, с максимальным отклонением до 338 мкм

**Graph 3.** Change in the thickness of the central zone of the retina over 2 years of observation in patient 2. After loading injections, TCZS was 322  $\mu\text{m}$ , with a maximum deviation of up to 338  $\mu\text{m}$



**График 4.** Изменение центральной остроты зрения за 2 года наблюдения у пациента 2

**Graph 4.** Changes in central visual acuity over 2 years of follow-up in patient 2

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Будзинская М.В. — научное редактирование; подготовка иллюстраций;

Плюхова А.А. — написание текста; техническое редактирование, оформление библиографии; подготовка иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 2003;290:2057–2060. DOI: 10.1001/jama.290.15.2057
- Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., Brown D.M., Chong V., Nguyen Q.D., Ho A.C., Ogura Y., Simader C., Jaffe G.J., Slakter J.S., Yan-copoulos G.D., Stahl N., Vittori R., Berliner A.J., Soo Y., Anderesi M., Sowade O., Zeitz O., Nrenberg C., Sandbrink R., Heier J.S. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the view studies. *Ophthalmology* 2014;121:193–201. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011
- Heier J.S., Brown D.M., Chong V., Korobelnik J.F., Kaiser P.K., Nguyen Q.D., Kirchhof B., Ho A., Ogura Y., Yancopoulos G.D., Stahl N., Vittori R., Berliner A.J., Soo Y., Anderesi M., Groetzbach G., Sommerauer B., Sandbrink R., Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537–2548. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
- Zinkernagel M.S., Wolf S., Ebner A. Fluctuations in Pigment Epithelial Detachment and Retinal Fluid Using a Bimonthly Treatment Regimen with Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2016;235(1):42–48. DOI: 10.1159/000441428
- Alexandru M.R., Alexandra N.M. Wet age related macular degeneration management and follow-up. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60:9–13.
- Chakravarthy, U., Havilio, M., Syntosi, A. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye* published 07.01.2021. DOI: 10.1038/s41433-020-01354-4
- Шермет Н.Л., Микаелян А.А., Андреев А.Ю., Киселев С.Л. Возможности лечения заболеваний сетчатки, сопровождающихся повреждением ретинального пигментного эпителия. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5-2):226–234. [Sheremet N.L., Mikaelyan A.A., Andreev A.Yu., Kiselev S.L. Possibilities of treating retinal diseases in patients with damaged retinal pigment epithelium. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2019;135(5-2):226–234 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913505226
- Evans R.N., Reeves B.C., Maguire M.G., Martin D.F., Muldrew A., Peto T. Associations of variation in retinal thickness with visual acuity and anatomic outcomes in eyes with neovascular age-related macular degeneration lesions treated with anti-vascular endothelial growth factor agents. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:1043–1051. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3001
- Haveri C.D. Data presented at ASRS Annual Meeting, July 26–30, 2019, Chicago, USA.
- German Society of Ophthalmology (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, DOG); German Retina Society (Retinologische Gesellschaft e. V., RG); Professional Association of German Ophthalmologists (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., BVA), Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the German Retina Society (GRS), and the Professional Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: Status February 2020. *Ophthalmologie*. 2021 Jan;118(Suppl 1):31–39. DOI: 10.1007/s00347-020-01188-1
- Schmidt-Erfurth U., Bogunovic H., Sadeghipour A., Schlegl T., Langs G., Gerendas B.S. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retin*. 2018;2:24–30. DOI: 10.1016/j.oret.2017.03.015
- Chakravarthy U., Kap, E., Pillai, N., Syntosi, A., Sagkriotis, A. Association between changes in anatomical, functional outcomes and physicians' decisions to treat patients with licensed anti-VEGFs for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in the UK. *EURETINA*; Free Paper Session 20: AMD IV Paris, 2019. DOI: 10.1038/s41433-020-0799-y
- R.Tadayoni, L. Sararols, G. Weissgerber. Brolicizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2021;244(2):93–101. DOI: 10.1159/000513048. Online ahead of print.
- Nguyen B. Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jul;127(7):963–976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031
- Dugel P.U. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2021;128(1):89–99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028
- Dugel P.U., Khanani A.M., Wyckoff C.C. Association of CST variability and VFQ-25 scores in nAMD: 96-week pooled analyses in HAWK and HARRIER trials. ARVO Annual Meeting, 3–7 May 2020, Baltimore, MD.
- Schmidt E., Erfurth U. A comparison of the therapeutic response between brolicizumab and aflibercept in the HAWK & HARRIER trials using deep learning-based OCT analysis. ARVO Annual Meeting, 3–7 May 2020, Baltimore, MD.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Будзинская Мария Владимировна  
доктор медицинских наук, заведующая отделом клинических исследований в офтальмологии, заместитель директора по научной работе  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Плюхова Анна Анатольевна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

## ABOUT THE AUTHORS

Scientific Research Institute of Eye Diseases  
Budzinskaya Maria V.  
MD, head of the Department of clinical trials in ophthalmology, deputy director for research  
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Scientific Research Institute of Eye Diseases  
Plyukhova Anna A.  
PhD, research officer  
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova

Contact information: Plyukhova Anna A. [anna.plyukhova@gmail.com](mailto:anna.plyukhova@gmail.com)

New Qualitative Methods for Assessing the "Fluid" in the Retina in Age-Related Macular Degeneration

## Влияние гемодиализа на течение диабетической ретинопатии

И.В. Воробьева<sup>1</sup>А.В. Пинчук<sup>2,3,4</sup>Е.В. Булава<sup>1</sup>К.Е. Лазарева<sup>2,3</sup>Н.С. Журавель<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
Департамента здравоохранения Москвы»  
Большая Сухаревская пл., 3, Москва, 129090, Российская Федерация

<sup>3</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения Москвы»  
ул. Большая Татарская, 30, Москва, 115184, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

### Офтальмология. 2021;18(2):228–233

Сахарный диабет — серьезная проблема здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Ожидается, что к 2040 г. заболеваемость сахарным диабетом в мире возрастет до 642 млн человек. С увеличением заболеваемости сахарным диабетом увеличивается частота диабетических сосудистых осложнений, которые ухудшают качество жизни больных и втрое увеличивают риск смерти. Диабетическая ретинопатия — одно из самых частых микрососудистых осложнений сахарного диабета, ведущего к прогрессирующей утрате зрительных функций. Диабетическая ретинопатия протекает совместно с диабетической нефропатией. Данный факт связан с анатомической схожестью гематоретинального барьера и барьера клубочковой фильтрации, а также с общими патогенетическими механизмами влияния гипергликемии на периферическую микроциркуляцию. В среднем через 10–15 лет у пациентов с декомпенсированным течением сахарного диабета развивается терминальная почечная недостаточность, требующая проведения заместительной почечной терапии, такой как перитонеальный диализ, программный гемодиализ и трансплантация почки. В данной статье освещены последние данные о влиянии программного гемодиализа на морфофункциональное состояние сетчатки у пациентов с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, оптическая когерентная томография, программный гемодиализ

**Для цитирования:** Воробьева И.В., Пинчук А.В., Булава Е.В., Лазарева К.Е., Журавель Н.С. Влияние гемодиализа на течение диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2021;18(2):228–233. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-228-233>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Effect of Hemodialysis on Diabetic Retinopathy

I.V. Vorobyeva<sup>1</sup>, A.V. Pinchuk<sup>2,3,4</sup>, E.V. Bulava<sup>1</sup>, K.E. Lazareva<sup>2,3</sup>, N.S. Zhuravel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>2</sup> The department of kidney and pancreas transplantation of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine  
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation

<sup>3</sup> Academic department of Transplantology and artificial organs of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management  
Bolshaya Tatarskaya str., 30, Moscow, 115184, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):228–233

Diabetes mellitus is a serious health problem in both developed and developing countries. It is expected that by 2040 the incidence of diabetes mellitus in the world will increase to 642 million people. With the increase in the incidence of diabetes mellitus, the incidence of diabetic vascular complications increases, which worsen the quality of life of patients and triple the risk of death. Diabetic retinopathy is one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus, leading to progressive loss of visual function. Diabetic retinopathy occurs in conjunction with diabetic nephropathy. This fact is associated with the anatomical similarity of the blood-retinal barrier and the glomerular filtration barrier, as well as with the general pathogenetic mechanisms of the effect of hyperglycemia on peripheral microcirculation. On average, after 10–15 years, patients with decompensated diabetes mellitus develop end-stage renal failure, requiring renal replacement therapy, such as peritoneal dialysis, programmed hemodialysis, and kidney transplantation. This article highlights the latest data on the effect of programmed hemodialysis on the morphofunctional state of the retina in patients with diabetes mellitus.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, optical coherence tomography, programmed hemodialysis

**For citation:** Vorobyeva I.V., Pinchuk A.V., Bulava E.V., Lazareva K.E., Zhuravel N.S. Effect of Hemodialysis on Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):228–233. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-228-233>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — серьезная проблема здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. В 2015 г. у 8,8 % (415 млн) населения земли диагностирован СД, что почти вдвое больше, чем в 2000 г., — 4,6 % (151 млн). Ожидается, что к 2040 г. данный показатель увеличится до 10,4 % (642 млн) [2]. С увеличением заболеваемости СД увеличивается частота его сосудистых осложнений, что ухудшает качество жизни больных и втрое повышает риск смерти [3].

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из самых частых микрососудистых осложнений СД [4]. По мировым данным, развитие ретинопатии отмечается у каждого третьего больного с СД, а у каждого десятого развивается угроза потери зрения [5]. По данным Федерального регистра СД, количество пациентов с ДР в России составляет около 580 тыс. человек [6].

Как правило, течение ДР при СД протекает совместно с диабетической нефропатией (ДН). Данный факт связан с анатомической схожестью гематоретинального барьера и барьера клубочковой фильтрации [7], а также с общими патогенетическими механизмами влияния гипергликемии на периферическую микроциркуляцию [8]. ДН, в свою очередь, является одной из частых причин смерти пациентов с декомпенсированным течением СД. В среднем через 10–15 лет у таких пациентов развивается терминальная почечная недостаточность (ТПН),

требующая проведения заместительной почечной терапии, такой как перитонеальный диализ, программный гемодиализ и трансплантация почки [9]. В данной статье освещены последние данные о влиянии программного гемодиализа на морфофункциональное состояние сетчатки у пациентов с СД.

### Связь ретинопатии и нефропатии при сахарном диабете

ДР — ведущая причина слепоты у людей трудоспособного возраста [10]. В основе развития ДР лежат патологические изменения сосудистого русла сетчатки, которые фиксируются при офтальмоскопии у пациентов с СД. Типичные признаки диабетического поражения сетчатки были определены в исследовании по раннему лечению диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) как микроаневризмы, кровоизлияния, твердый и мягкий экссудат, венозные аномалии, интратретинальные сосудистые аномалии и новообразованные сосуды. На основании данных изменений сетчатки ДР классифицируют по трем основным стадиям: непролиферативная (НПДР), препролиферативная (ППДР) и пролиферативная (ПДР) [11].

ДН — специфическое поражение почек при СД, характеризующееся развитием гломерулосклероза, который ведет к нарушению функции почек и развитию хронической почечной недостаточности [12]. Самым ранним клиническим признаком ДН является

микроальбуминурия. Прогрессирование от микроальбуминурии до протеинурии происходит у 20–40 % пациентов в течение 10-летнего заболевания СД, причем примерно у 20 % этих пациентов возникает ТПН. ТПН развивается у 50 % больных СД 1-го типа в течение 10 лет. При СД 2-го типа большая часть пациентов имеет микроальбуминурию или даже протеинурию в начале заболевания или вскоре после постановки диагноза [13].

Многие исследования продемонстрировали наличие связи между ДР и ДН. Было обнаружено, что микроальбуминурия является предиктором развития ДР [14], в то время как ретинопатия связана с более высокой частотой развития ДН, определяемой снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением уровня креатинина в сыворотке крови [15–17]. Также было обнаружено, что у пациентов с ДН на стадиях III–V (СКФ от 59 до <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) чаще встречается ПДР по сравнению со стадиями ДН I и II (СКФ >90 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [18]. Эти результаты свидетельствуют о том, что ДР и ДН являются общим проявлением влияния хронической гипергликемии на периферическое сосудистое русло.

Развитию ДР и ДН могут способствовать несколько общих механизмов, обусловленных хронической гипергликемией [19]. Так, ангиотензин II, запускающий воспалительные реакции через генерацию активных форм кислорода в клубочковом аппарате почек при ДН [20], был обнаружен в высоких концентрациях в глазах с ДР [21]. Помимо этого, доказано, что конечные продукты гликирования (AGEs), образующиеся во время окислительного стресса и при гипергликемии, в почках приводят к клеточной гипертрофии, апоптозу и активации провоспалительных маркеров [22]. В глазу перicyты сетчатки являются основной мишенью AGEs, которые вызывают повышенный окислительный стресс, кальцификацию и апоптоз клеток [23]. Данные свидетельствуют о том, что высокие уровни AGEs в сыворотке, обнаруженные у пациентов с ДН, могут способствовать развитию и прогрессированию ДР [24]. Кроме того, при ДН наблюдается дефицит витамина D [25]. Было высказано предположение, что промежуточный продукт превращения витамина D 25-гидроксикальциферол принимает участие в ингибировании неоваскуляризации сетчатки, лежащей в основе ПДР [26]. Кроме того, повышенный уровень цистатина С — раннего биомаркера ДН — связан с более высоким риском развития ДР и может играть причинную роль в этой патологии, способствуя ангиогенезу сетчатки, управляемому VEGF [27].

### Гемодиализ

Гемодиализ — метод внепочечного очищения крови при остром и хроническом нарушении функции почек. Процедура гемодиализа обеспечивает удаление из организма токсических продуктов обмена веществ и нормализацию нарушений водно-электролитного баланса [28].

Первые попытки по очищению крови были проведены канадским физиологом J.J. Abel в 1913 г. Широкое

применение гемодиализ получил с 60-х гг. прошлого века, когда была решена проблема сосудистого доступа для подключения больных к аппарату. Принцип работы гемодиализа заключается в том, что артериальная кровь проходит через аппарат искусственной почки и возвращается напрямую в вену пациента. Ток крови в аппарате происходит через микроскопические каналы, которые окружены тонкой мембраной. По другую сторону мембраны находится диализный раствор. Диализная жидкость содержит те же компоненты и в похожих концентрациях, что и плазма, однако вещества, подлежащие удалению из плазмы, в растворе отсутствуют. Тем самым эти вещества покидают кровь через мембрану аппарата, а в вену поступает очищенная кровь [29].

Показанием к проведению гемодиализа является выраженное нарушение функции почек вследствие инфекционно-воспалительных заболеваний и деструктивного процесса, например при СД, различных интоксикациях, что приводит к тяжелым нарушениям электролитного состава крови. Гемодиализ позволяет выиграть время в ожидании почечного трансплантата. Абсолютным противопоказанием к проведению гемодиализа является невозможность обеспечить сосудистый доступ, относительными противопоказаниями: затрудненный сосудистый доступ, сердечная недостаточность и коагулопатии [30].

### Эффект гемодиализа в отношении морфофункционального состояния сетчатки

Во время гемодиализа осмотически активные вещества удаляются путем диффузии, что приводит к потере жидкости в организме и снижению осмолярности крови [31]. В связи с этим гемодиализ может повлиять на параметры, характеризующие состояние глаза, такие как: центральная толщина сетчатки, толщина слоя нервных волокон сетчатки, толщина хориоидеи и внутриглазное давление [32–34].

Имеются сообщения об уменьшении диабетического макулярного отека (ДМО) и рассасывании твердых экссудатов у пациентов, получающих программный гемодиализ, на основании данных флюоресцентной ангиографии [35, 36]. В то же время в аналогичных исследованиях сообщалось о том, что гемодиализ не влияет на регресс ДМО [37]. Данные этих исследований можно поставить под сомнение, так как флюоресцентная ангиография не является методом, позволяющим провести количественную оценку изменений сетчатки [38].

Наиболее информативным методом диагностики ДМО является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая позволяет количественно определять степень отека макулярной зоны [39]. Основываясь на данных ОКТ, ряд исследователей представили также противоречивые результаты [40–43]. Так, по данным одних авторов, у пациентов, получавших программный гемодиализ, наблюдалось уменьшение показателей центральной толщины сетчатки [40, 41], а по данным других авторов, программный

гемодиализ не продемонстрировал никакого влияния на изменение толщины сетчатки в макуле [42, 43]. D. Pahor и соавт. [40] сообщили о значительном уменьшении центральной толщины сетчатки у пациентов, которым по разным причинам потребовался гемодиализ, по сравнению с пациентами из контрольной группы. Снижение толщины сетчатки наблюдалось во всех квадрантах и коррелировало с возрастом пациентов. P.G. Theodossiadis и соавт. обнаружили, что лечение с помощью программного гемодиализа привело к уменьшению центральной толщины сетчатки у пациентов с СД и ДМО и с менее выраженным эффектом у пациентов с СД без ДМО [41]. I. Auyanet и соавт. изучали изменение толщины фовеа с помощью ОКТ до и после процедуры гемодиализа у пациентов с СД 2-го типа, только у одного из них был отек макулы [42]. Толщина фовеа в исследовании не изменились в 25 глазах. N. Azem и соавт. также не обнаружили значительного влияния программного гемодиализа на толщину сетчатки у пациентов с СД как с ДМО, так и без него [43]. В группе с ДМО наблюдалась незначительная тенденция к уменьшению толщины сетчатки в фовеальной области после процедуры гемодиализа, а в группе без ДМО, наоборот, имелись противоположные изменения. В своих работах авторы не обнаружили связь между изменением толщины сетчатки и изменением массы тела, среднего артериального давления, уровня альбумина, гликированного гемоглобина [41, 43].

S.J. Yang и соавт. [44] и F. Ulaş и соавт. [45] оценили изменения хориоидеи до и после процедуры гемодиализа в основном у пациентов, не страдающих СД. Они продемонстрировали уменьшение толщины хориоидеи без каких-либо изменений толщины сетчатки.

В приведенных работах оценивали ОКТ-параметры сетчатки и хориоидеи после одного сеанса программного гемодиализа, что не позволяет судить о его возможном накопительном терапевтическом эффекте в отношении ДР.

H. Hwang и соавт. сообщили о значительном уменьшении центральной толщины сетчатки через 1 месяц после первой процедуры гемодиализа [46]. Y. Takamura и соавт. [47] показали эффективность программного гемодиализа в лечении рефрактерных случаев ДМО в комплексе с анти-VEGF терапией. Они продемонстрировали значительное снижение центральной толщины сетчатки при ДМО, который купировался через 6 месяцев после начала программного гемодиализа. Помимо этого, они зафиксировали улучшение максимальной корригируемой остроты зрения уже через 1 месяц после начала гемодиализа, в результате авторы пришли к выводу об анатомическом и функциональном улучшении состояния сетчатки у пациентов, получающих программный гемодиализ. В этом исследовании, как и в работах предыдущих авторов, не отмечалось значительной взаимосвязи между изменениями центральной толщины сетчатки и максимальной корригируемой остроты зрения с системными значениями на исходном уровне, включая

значения креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации, липидов, артериального давления и гликированного гемоглобина.

M.J. Janssen и соавт. сообщили о повышенном риске внутриорганных кровоизлияний, в том числе кровоизлияний в стекловидное тело, у гемодиализных пациентов, поскольку программный гемодиализ требует системной антикоагулянтной терапии [48]. Y. Kameda и соавт. [49] провели ретроспективное исследование с целью выяснения наличия связи между гемодиализом и кровоизлиянием в стекловидное тело у пациентов с СД и ПДР. Авторы сравнили частоту кровоизлияний в стекловидное тело у пациентов, находящихся на программном гемодиализе и перитонеальном диализе (т.е. сравнили частоту кровоизлияний в стекловидное тело на основании использования или отсутствия антикоагулянтной терапии во время диализа), оценили частоту кровоизлияний в стекловидное тело до и после начала диализной терапии и определили факторы риска гемофтальма у диализных пациентов. В результате авторы не нашли статистически значимой разницы в частоте кровоизлияний в стекловидное тело у пациентов, получавших программный гемодиализ (23,4 %) и перитонеальный диализ (22,2 %), а это говорит о том, что применение антикоагулянтной терапии при программном гемодиализе не влияет на развитие гемофтальма. Частота кровоизлияний в стекловидное тело в течение 12-месячного периода программного гемодиализа (23,4 %) была значительно ниже, чем в течение 12-месячного периода до него (35,2 %). Противоречивым фактором риска развития гемофтальма, выявленном у пациентов, получавших программный гемодиализ, было применение панретинальной лазерной коагуляции сетчатки в течение 6 месяцев непосредственно перед началом гемодиализа. Таким образом, вопрос о проведении панретинальной лазерной коагуляции сетчатки перед гемодиализом требует дальнейшего изучения. Данные наблюдений Y. Kameda и соавт. позволили судить о стабильном течении ПДР у пациентов, получивших программный гемодиализ, в 76,6 % случаев. Аналогичные результаты в своей работе приводят С.J. Diskin и соавт., которые сообщили о стабильном течении ДР на всех стадиях у 80 % гемодиализных пациентов [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время информация о состоянии ДР у гемодиализных пациентов является противоречивой. Требуется изучение проблемы на более репрезентативной расширенной выборке пациентов с изучением состояния ретинального сосудистого русла, светочувствительности сетчатки и уровня иммунологических маркеров патогенеза ДР. Данные современных инструментальных и лабораторных методов исследования могут расширить представление о морфофункциональном состоянии сетчатки у пациентов, получающих программный гемодиализ.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Воробьева И.В. — идея и концепция публикации, сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии;  
Пинчук А.В. — идея и концепция публикации, сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии;

Булава Е.В. — сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии;  
Лазарева К.Е. — сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии;  
Журавель Н.С. — сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Zimmet P.Z., Magliano D.J., Herman W.H., Shaw J.E. Diabetes: a 21st century challenge. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(1):56–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70112-8
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 7th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917–928. DOI: 10.2337/dci18-0007
- Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., Sobrin L., Sun J.K., VanderBeek B.L., Wyckoff C.C., Gardner T.W. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–418. DOI: 10.2337/dc16-2641
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8664
- Wong C.W., Wong T.Y., Cheng C.Y., Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney International*. 2014;85(6):1290–1302. DOI: 10.1038/ki.2013.491
- Park S., Kang H.J., Jeon J.H., Kim M.J., Lee I.K. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Archives of Pharmacal Research*. 2019;42(3):252–262. DOI: 10.1007/s12272-019-01130-3
- Готье С.В. Сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия: возможности трансплантологии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(1):54–60. [Got'e S.V. Type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy: transplantology potential. *Annals of the Russian academy of medical sciences = Vestnik Rossiyskoy akademii medicinskih nauk*. 2012;67(1):54–60 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.111
- Wong T.Y., Cheung C.M., Larsen M., Sharma S., Simó R. Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16012. DOI: 10.1038/nrdp.2016.12
- Wilkinson C.P., Ferris F.L. 3rd, Klein R.E., Lee P.P., Agardh C.D., Davis M., Dills D., Kampik A., Parajasegaram R., Vedaguer J.T., Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–1682. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5
- Umanath K., Lewis J.B. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *The American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(6):884–895. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026
- Reutens A.T., Atkins R.C. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contributions to Nephrology*. 2011;170:1–7. DOI: 10.1159/000324934
- Chen Y.H., Chen H.S., Targ D.C. More impact of microalbuminuria on retinopathy than moderately reduced GFR among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2012;35(4):803–808. DOI: 10.2337/dci11-1955
- Wong T.Y., Coresh J., Klein R., Muntner P., Couper D.J., Sharrett A.R., Klein B.E., Heiss G., Hubbard L.D., Duncan B.B. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(9):2469–2476. DOI: 10.1097/01.ASN.0000136133.28194.E4
- Edwards M.S., Wilson D.B., Craven T.E., Stafford J., Fried L.F., Wong T.Y., Klein R., Burke G.L., Hansen K.J. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(2):214–224. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.05.005
- Yip W., Ong P.G., Teo B.W., Cheung C.Y., Tai E.S., Cheng C.Y., Lamoureux E., Wong T.Y., Sabanayagam C. Retinal Vascular Imaging Markers and Incident Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9374. DOI: 10.1038/s41598-017-09204-2
- Deva R., Alias M.A., Colville D., Tow F.K., Ooi Q.L., Chew S., Mohamad N., Hutchinson A., Koukouras I., Power D.A., Savage J. Vision-threatening retinal abnormalities in chronic kidney disease stages 3 to 5. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(8):1866–1871. DOI: 10.2215/CJN.10321110
- Nowotny K., Jung T., Höhn A., Weber D., Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194–222. DOI: 10.3390/biom5010194
- Benigni A., Cassis P., Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Molecular Medicine*. 2010;2(7):247–257. DOI: 10.1002/emmm.201000080
- Yokota H., Nagaoka T., Tani T., Takahashi A., Sato E., Kato Y., Yoshida A. Higher levels of prorenin predict development of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011;12(3):290–294. DOI: 10.1177/1470320310391327
- Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. *International Urology and Nephrology*. 2017;49(5):837–844. DOI: 10.1007/s11255-016-1488-4
- Sahajpal N.S., Goel R.K., Chaubey A., Aurora R., Jain S.K. Pathological Perturbations in Diabetic Retinopathy: Hyperglycemia, AGEs, Oxidative Stress and Inflammatory Pathways. *Current Protein & Peptide Science*. 2019;20(1):92–110. DOI: 10.2174/1389203719666180928123449. PMID: 30264677
- Ahsan H. Diabetic retinopathy-biomolecules and multiple pathophysiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2015;9(1):51–54. DOI: 10.1016/j.dsx.2014.09.011
- Afarid M., Ghattavi N., Johari M. Serum Levels of Vitamin D in Diabetic Patients With and Without Retinopathy. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2020;15(2):172–177. DOI: 10.18502/jovr.v15i2.6734
- Payne J.F., Ray R., Watson D.G., Delille C., Rimler E., Cleveland J., Lynn M.J., Tangpricha V., Srivastava S.K. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocrine Practice*. 2012;18(2):185–193. DOI: 10.4158/EP11147.OR
- Zhou B., Zou H., Xu G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41(6):919–928. DOI: 10.1159/000452593
- Canaud B., Chazot C., Koopmans J., Collins A. Fluid and hemodynamic management in hemodialysis patients: challenges and opportunities. *The Brazilian Journal of Nephrology*. 2019;41(4):550–559. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0135
- Mineshima M. The past, present and future of the dialyzer. *Contributions to Nephrology*. 2015;185:8–14. DOI: 10.1159/000380965
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(5):884–930. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015
- Schneditz D., Schilcher G., Ribitsch W., Zierler E., Jantscher A. Sensitivity of Hematocrit to Osmotic Effects Induced by Changes in Dialysate Conductivity: Implications for Relative Blood Volume Measurement and Control. *ASAIO Journal*. 2015;61(5):583–588. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000056
- Pahor D. Retinal light sensitivity in haemodialysis patients. *Eye*. 2003;17(2):177–1782. DOI: 10.1038/sj.eye.6700292
- Tomazzoli L., De Natale R., Lupo A., Parolini B. Visual acuity disturbances in chronic renal failure. *Ophthalmologica*. 2000;214(6):403–405. DOI: 10.1159/000027533
- Pelit A., Zümürtdal A., Akova Y. The effect of hemodialysis on visual field test in patients with chronic renal failure. *Current Eye Research*. 2003;26(5):303–306. DOI: 10.1076/ceyr.26.4.303.15425
- Matsuo T. Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction. *Acta Medica Okayama*. 2006;60(3):201–205. DOI: 10.18926/AMO/30746
- Perkovich B.T., Meyers S.M. Systemic factors affecting diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 1988;105(2):211–212. DOI: 10.1016/0002-9394(88)90190-0
- Tokuyama T., Ikeda T., Sato K. Effects of haemodialysis on diabetic macular leakage. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(12):1397–1400. DOI: 10.1136/bjo.84.12.1397
- Moreira R.O., Trujillo F.R., Meirelles R.M., Ellinger V.C., Zagury L. Use of optical coherence tomography (OCT) and indirect ophthalmoscopy in the diagnosis of macular edema in diabetic patients. *International Ophthalmology*. 2001;24(6):331–336. DOI: 10.1023/b:inte.0000006784.52885.e9
- Kwan C.C., Fawzi A.A. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(10):95. DOI: 10.1007/s11892-019-1226-2
- Pahor D., Gracner B., Gracner T., Hojs R. Optische Kohärenztomografie bei hämodialysierten Patienten. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*. 2008;225(8):713–717. DOI: 10.1055/s-2007-963761
- Theodossiadis P.G., Theodoropoulou S., Neamonitou G., Grigoropoulos V., Liarakos V., Triantou E., Theodossiadis G.P., Vlahakos D.V. Hemodialysis-induced alterations in macular thickness measured by optical coherence tomography in diabetic patients with end-stage renal disease. *Ophthalmologica*. 2012;227(2):90–94. DOI: 10.1159/000331321
- Ayanet I., Rodríguez L.J., Bosch E., Sánchez A.Y., Esparza N., Lago M.M., Ramirez A., Checa M.D. Measurement of foveal thickness by optical coherence tomography in adult haemodialysis patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia*. 2011;31(1):66–69. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10392
- Azem N., Spierer O., Shaked M., Neudorfer M. Effect of Hemodialysis on Retinal Thickness in Patients with Diabetic Retinopathy, with and without Macular Edema, Using Optical Coherence Tomography. *Journal of Ophthalmology*. 2014;2014:709862. DOI: 10.1155/2014/709862
- Yang S.J., Han Y.H., Song G.I., Lee C.H., Sohn S.W. Changes of choroidal thickness, intraocular pressure and other optical coherence tomographic parameters after haemodialysis. *Clinical and Experimental Optometry*. 2013;96(5):494–499. DOI: 10.1111/cox.12056

45. Ulaş F, Doğan Ü, Keleş A., Ertılav M., Tekke H., Celebi S. Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements using optical coherence tomography in non-diabetic haemodialysis patients. *International Ophthalmology*. 2013;33(5):533–539. DOI: 10.1007/s10792-013-9740-8
46. Hwang H., Chae J.B., Kim J.Y., Moon B.G., Kim D.Y. Changes in optical coherence tomography findings in patients with chronic renal failure undergoing dialysis for the first time. *Retina*. 2019;39(12):2360–2368. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002312
47. Takamura Y., Matsumura T., Ohkoshi K., Takei T., Ishikawa K., Shimura M., Ueda T., Sugimoto M., Hirano T., Takayama K., Gozawa M., Yamada Y., Morioka M., Iwano M., Inatani M. Functional and anatomical changes in diabetic macular edema after hemodialysis initiation: One-year follow-up multicenter study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):7788. DOI: 10.1038/s41598-020-64798-4
48. Janssen M.J., van der Meulen J. The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients. *The Netherlands Journal of Medicine*. 1996;48(5):198–207. DOI: 10.1016/0300-2977(96)00005-8
49. Kameda Y., Hanai K., Uchigata Y., Babazono T., Kitano S. Vitreous hemorrhage in diabetes patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing hemodialysis. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(3):688–692. DOI: 10.1111/jdi.13161
50. Diskin C.J., Stokes T.J., Dansby L.M., Radcliff L., Carter T.B. A hypothesis: can erythropoietin administration affect the severity of retinopathy in diabetic patients with renal failure? *The American Journal of the Medical Sciences*. 2007;334(4):260–264. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3180a5e8ed. PMID: 18030182

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Воробыева Ирина Витальевна  
доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-2707-8417>

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», отделение трансплантации почки и поджелудочной железы  
Кафедра трансплантологии и искусственных органов, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы»  
Пинчук Алексей Валерьевич  
доктор медицинских наук, зав. научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов;  
Большая Сухаревская пл., 3, Москва, 129090, Российская Федерация  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация  
ул. Большая Татарская, 30, Москва, 115184, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-9019-9567>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Булава Евгений Валерьевич  
аспирант кафедры офтальмологии  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-7201-3885>

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», отделение трансплантации почки и поджелудочной железы  
Кафедра трансплантологии и искусственных органов, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Лазарева Ксения Евгеньевна  
кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
Большая Сухаревская пл., 3, Москва, 129090, Российская Федерация  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-0473-9932>

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», отделение трансплантации почки и поджелудочной железы  
Журавель Никита Сергеевич  
врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы  
Большая Сухаревская пл., 3, Москва, 129090, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-0156-2107>

## ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Vorobyeva Irina V.  
MD, Associate Professor of Ophthalmology department  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-2707-8417>

The department of kidney and pancreas transplantation of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine  
Academic department of Transplantology and artificial organs of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management  
Pinchuk Aleksey V.  
MD, Associate Professor of Transplantology and artificial organs department, head of the Scientific department of kidney and pancreas transplantation  
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation  
Bolshaya Tatarskaya str., 30, Moscow, 115184, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-9019-9567>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Bulava Evgeny V.  
postgraduate  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-7201-3885>

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine  
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Lazareva Ksenia E.  
PhD, endocrinologist  
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-0473-9932>

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine  
Zhuravel Nikita S.  
surgeon  
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-0156-2107>

## Участие мелатонина в физиологии глаза и его значение при лечении офтальмологических заболеваний (обзор)

Н.С. Ходжаев<sup>1</sup>А.А. Стадников<sup>2</sup>А.Д. Чупров<sup>3</sup>С.М. Ким<sup>3</sup>О.В. Маршинская<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. М. Горького, 45, Оренбург, 460000, Российская Федерация

<sup>3</sup> Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Салмышская, 17, Оренбург, 460047, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий» Российской академии наук  
ул. 9 Января, 29, Оренбург, 460000, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):234–239

Мелатонин является гормоном эпифиза и регулятором циркадных ритмов живых организмов, который оказывает влияние на ряд важных физиологических процессов. Синтез мелатонина также обнаружен и в других органах, в частности в различных структурах глазного яблока. Ряд исследований показывает, что мелатонин играет важную роль в ряде биохимических и физиологических процессов, обеспечивающих функционирование зрительного анализатора. В данном обзоре представлена информация о синтезе мелатонина, его секреции и метаболизме. Рассмотрены основные сведения о мелатониновых рецепторах (MT1, MT2 и MT3), их локализации в различных структурах глаза и сродстве к мелатонину. В последние годы внимание исследователей привлечено к терапевтическим свойствам мелатонина при лечении возрастных заболеваний. Агрессивные воздействия солнечного излучения и токсикантов окружающей среды подвергают орган зрения окислительным атакам. Накоплено большое количество доказательств участия оксидативного стресса в развитии многих глазных заболеваний, в результате которых происходит дисбаланс между генерацией активных форм кислорода и экспрессией антиоксидантных ферментов. Мелатонин, обладающий антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, регулирующий митохондриальные функции, может представлять мощный инструмент для противодействия возрастным изменениям. В глобальном масштабе число людей всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 миллионов. Катаракта и возрастная макулярная дегенерация являются ведущими причинами потери зрения у людей по всему миру. ВМД и катаракта часто сосуществуют у пациентов, поэтому есть опасения, что хирургия возрастной катаракты повышает риск заболеваемости и прогрессирования ВМД. Патогенез как катаракты, так и ВМД до конца еще не ясен, хотя выдвинут ряд теорий, в том числе окислительного стресса, возрастных изменений, воспалительных процессов и т.д. Анализ научных достижений, современной отечественной и зарубежной литературы показывает перспективность применения мелатонина в качестве профилактического и терапевтического средства при лечении офтальмологических заболеваний различного генеза.

**Ключевые слова:** мелатонин, рецепторы мелатонина, возрастные изменения, катаракта, возрастная макулярная дегенерация

**Для цитирования:** Ходжаев Н.С., Стадников А.А., Чупров А.Д., Ким С.М., Маршинская О.В. Участие мелатонина в физиологии глаза и его значение при лечении офтальмологических заболеваний (обзор). *Офтальмология*. 2021;18(2):234–239. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-234-239>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Role of Melatonin in Human Eye Physiology and Its Implications for Ophthalmic Diseases Treatment (Review)

N.S. Khodzhaev<sup>1</sup>, A.A. Stadnikov<sup>2</sup>, A.D. Chuprov<sup>3</sup>, S.M. Kim<sup>3</sup>, O.V. Marshinskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

<sup>2</sup> Orenburg State Medical University  
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russian Federation

<sup>3</sup> Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Salmyshskaya str., 17, Orenburg, 460047, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences  
9<sup>th</sup> Yanvarya str., 29, Orenburg, 460000, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):234–239

Melatonin is a hormone of the epiphysis and a regulator of circadian rhythms of living organisms, which affects a number of important physiological processes. Melatonin synthesis has also been found in other organs, in particular in various structural systems of the eye-ball. A number of studies demonstrate that melatonin plays an important role in a variety of biochemical and physiological processes that ensure functioning of visual analyzer. This review provides information on the synthesis of melatonin, its secretion and metabolism, considers key information about melatonin receptors (MT1, MT2 and MT3), their localization in various eye's structures, and their affinity to melatonin. Over the last years, researchers' attention has been drawn to the therapeutic properties of melatonin, relevant for treatment of age-related diseases. The aggressive effects of solar radiation and environmental toxicants expose the organ of vision to oxidative attacks. A large amount of evidence has been accumulated of the participation of oxidative stress in the development of many eye diseases, resulting in an imbalance between the generation of reactive oxygen species and the expression of antioxidant enzymes. Melatonin, which has antioxidant and anti-inflammatory properties and regulates mitochondrial functions, can be a powerful tool to counter age-related changes. Globally, the number of people of all ages with visual impairment is estimated at 285 million. Cataract and age-related macular degeneration (AMD) are the leading causes of vision loss around the world. AMD and cataracts often coexist in patients, so there is a concern that age-related cataract surgery increases the risk of morbidity and progression of AMD. The pathogenesis of both cataracts and AMD is still unclear, although a number of theories have been put forward, including oxidative stress, age-related changes, inflammatory processes, etc. Analysis of modern domestic and foreign literature shows good perspectives of using melatonin as preventive and therapeutic agent in the treatment of ophthalmic diseases of various origins.

**Keywords:** melatonin, melatonin receptors, age-related changes, cataract, age-related macular degeneration

**For citation:** Khodzhaev N.S., Stadnikov A.A., Chuprov A.D., Kim S.M., Marshinskaya O.V. Role of Melatonin in Human Eye Physiology and Its Implications for Ophthalmic Diseases Treatment (Review). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):234–239. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-234-239>

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

**There is no conflict of interests**

Мелатонин является нейрогормоном, который секретируется главным образом шишковидной железой и оказывает влияние на большинство биологических и физиологических процессов [1]. Мелатонин образуется из триптофана в клетках эпифиза — пинеалоцитах. Под действием фермента триптофангидроксилазы триптофан превращается в 5-гидрокситриптофан, который декарбоксилируется с образованием серотонина. Синтез мелатонина из серотонина катализируется с участием двух ключевых ферментов: N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-метилтрансферазы [2]. Секреция мелатонина подчинена суточному ритму. Информация об освещенности передается от сетчатки на шишковидную железу через супрахиазматическое ядро гипоталамуса и симпатическую нервную систему. Нейроны передают железе сигнал в виде норэпинефрина, что приводит к выделению мелатонина. В дневное время суток клетки фоторецепторов сетчатки гиперполяризованы, что ингибирует высвобождение норадреналина, продукцию N-ацетилтрансферазы и, следовательно, мелатонина

[3]. С наступлением темноты фоторецепторы активируют синтез норадреналина, тем самым активируя всю систему через  $\alpha 1$ - и  $\beta 1$ -адренорецепторы эпифиза, затем следует увеличение активности N-ацетилтрансферазы в 30–70 раз и, как следствие, увеличивается синтез и выделение мелатонина. Таким образом, синтез и секреция мелатонина стимулируются в темноте и тормозятся на свету. Сразу после синтеза гормон поступает в кровь путем пассивной диффузии. Концентрация мелатонина в сыворотке значительно различается в зависимости от возраста. Максимальный уровень мелатонина наблюдается у новорожденных, с возрастом его количество уменьшается, и наименьшие значения фиксируются у пожилых людей [4]. Этот факт, возможно, объясняется ухудшением работы супрахиазматического ядра [5]. Классический путь метаболизма мелатонина происходит в печени в результате гидролиза с дальнейшей экскрецией с мочой, основным метаболитом является 6-гидрокси-мелатонин-сульфат, содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом

[4]. Также существует альтернативный индолный путь (с образованием 5-метоксииндол уксусной кислоты или 5-метокситриптофола) и кинураминовый путь (конечным продуктом которого является N1-ацетил-N2-формил-5-метилкинурамин).

Однако мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, его синтез обнаружен почти во всех органах. Он обнаружен в желудочно-кишечном тракте, тимусе, глазном яблоке, сердце, половых железах, антральных фолликулах.

У млекопитающих действие мелатонина осуществляется посредством активации высокоаффинных рецепторов, связанных с G-белками, — MT1 и MT2 и, возможно, рецептора MT3 [6]. Мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 отрицательно связаны с аденилатциклазой и являются наиболее изученными [7]. О структуре рецептора мелатонина MT3 информации недостаточно. Вероятно, он связан с фосфолипазой C [8], однако в одном из последних исследований высказано предположение, что рецептор MT3 является цитозольным ферментом (хинонредуктазой 2) [9].

Рецептор MT1 был впервые обнаружен почти 20 лет назад группой ученых из Бостона у лягушек [10]. Эта же исследовательская группа была первой, кто нашел рецептор MT1 у млекопитающих (включая людей) [11]. Рецептор MT1 имеет длину в 350 аминокислот, связан с G-белком и кодируется геном *MTNR1A* [8]. Рецептор MT2 был обнаружен ученым из США Реппертом и соавт. в организме человека; рецептор состоит из 363 аминокислот, гомологичен на 60 % рецептору MT1, связан с G-белком и кодируется геном *MTNR1B* [12].

Рецептор MT3 на данный момент обнаружен только в организме хомяка и в сетчатке кролика [13]. В отличие от MT1 и MT2, MT3 не связывается с G-белками [8], имеет 95 % гомологию с человеческой хинонредуктазой 2 — цитозольным ферментом, который катализирует восстановление хинонов, таких как менадион и кофермент Q [14].

Данные рецепторы показывают различное сродство к мелатонину: MT2 имеет в 5 раз более высокое сродство, чем MT1, как у человека, так и у других организмов [15]. MT3 обладает более низкой аффинностью к мелатонину [8]. Рецепторы мелатонина встречаются в разных участках глаза. Обобщение ряда проведенных исследований на разных живых организмах (птицы, кролики, крысы, человек) позволило предположить следующее распределение мелатониновых рецепторов в структуре глаза: в роговице встречаются все три вида рецепторов; в хрусталике MT2 и MT3; в цилиарном теле MT2; в склере MT1 и MT2; в сосудистой оболочке MT1; в сетчатке расположены все три вида рецепторов, их соотношение зависит от слоя сетчатки [16].

Известно, что удаление рецепторов MT1 у лабораторных животных приводит к небольшому (3–4 мм рт. ст.) повышению уровня внутриглазного давления в течение ночи, а также значительной потере (25–30 %) клеток ганглиозного слоя сетчатки в процессе старения [17].

Совместное исследование ученых из Франции и США, проведенное на мышах, свидетельствует о том, что нарушение MT1/MT2 индуцирует уменьшение количества фоторецепторов в процессе старения [18].

Окислительный стресс является естественным компонентом физиологии и биохимии человека, который влечет за собой образование активных форм кислорода (АФК), которые вызывают повреждение клеток и ДНК в живом организме. Данный процесс происходит ежедневно, однако избыточное количество свободных радикалов, выходящее за пределы способности организма нейтрализовать эти молекулы с помощью антиоксидантов и ферментов, вызывает различные заболевания. Мелатонин обладает антиоксидантной и противовоспалительной активностью и может действовать через механизмы, не опосредованные рецепторами (например, служить в качестве поглотителя активных форм кислорода и активных видов азота) [3]. В первую очередь мелатонин способен обезвреживать гидроксильный радикал (HO<sup>•</sup>), перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), оксид азота (NO<sup>•</sup>) и различные другие вещества [19]. Мелатонин, помимо того, что является антиоксидантом широкого спектра действия, может также активировать цитопротекторные ферменты [20]. С помощью общего транскрипционного механизма он может подавлять экспрессию провоспалительных генов, к которым, например, относят циклооксигеназу-2 (COX2) и индуцибельную изоформу синтазы оксида азота (iNOS) [21]. Мелатонин активирует Nrf2-фактор и тем самым увеличивает экспрессию антиоксидантных ферментов [22].

Наряду с экзогенными источниками активных форм кислорода (УФ-свет, видимый свет, ионизирующее излучение, химиотерапевтические препараты, токсины окружающей среды и т.д.), митохондрии, возможно, также вносят значительный вклад в производство активных форм кислорода [23]. Мелатонин, в свою очередь, способен поддерживать оптимальный мембранный потенциал митохондрий, сохранять митохондриальные функции и улучшать митохондриальный биогенез [24]. В физиологических и фармакологических концентрациях мелатонин ослабляет или противодействует окислительному стрессу и регулирует клеточный метаболизм [25]. Некоторые из этих защитных эффектов мелатонина связаны с его метаболитом N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин, который образуется в результате кинураминового пути метаболизма мелатонина [26].

Мелатонин, обладающий антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, регулирующий циркадный ритм и митохондриальные функции, может представлять мощный инструмент для противодействия возрастным изменениям, в том числе болезням глаз [27–29]. Мелатонин синтезируется в фоторецепторных клетках сетчатки, хрусталике и цилиарном теле [16, 30]. Кроме того, специфические рецепторы мелатонина расположены в ряде других структур глаза, что еще раз подчеркивает важную роль мелатонина в биохимических

и физиологических процессах органа зрения [31]. Агрессивные воздействия солнечного излучения и токсикантов окружающей среды подвергают орган зрения окислительным атакам. В настоящее время накоплено большое количество доказательств участия оксидативного стресса в развитии многих глазных заболеваний, включая катаракту, глаукому, возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) и диабетическую ретинопатию [32]. Все эти патологические состояния связаны с возрастом, и, следовательно, они могут быть результатом дисбаланса между генерацией активных форм кислорода и экспрессией антиоксидантных ферментов. В этом контексте, с одной стороны, митохондрии глазного аппарата являются источником антиоксидантного и белкового восстановления системы, но с другой стороны, основным эндогенным источником АФК [23]. Кроме того, активные формы кислорода, продуцируемые поврежденными митохондриями, индуцируют процесс аутофагии в глазу [33]. Аутофагия играет важную роль в поддержании нормальной клеточной функции, поэтому изменения в процессе аутофагии способствуют развитию возрастных глазных заболеваний [34].

В глобальном масштабе число людей всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 миллионов. По данным Всемирной организации здравоохранения, катаракта ответственна за 33 % нарушений зрения и 51 % слепоты во всем мире [35]. По мере того, как хрусталик стареет, происходит активное образование свободных радикалов, по этой причине имеет место образование и накопление токсических соединений, которые вызывают необратимые изменения в структуре белка хрусталика — кристаллина. Агрегированные и конденсированные белки снижают остроту зрения, препятствуя передаче и фокусировке света на сетчатку [36]. В помутнении хрусталика важную роль играет митохондриальная дисфункция и дисбаланс активных форм кислорода [23]. В митохондриях существуют восстановительные системы, которые используют доноры электронов, таких как глутатион, тиоредоксин, NADPH, NADH, FADH<sub>2</sub> и некоторые аминокислоты (метионин и цистеин) [23]. В глазу именно глутатион является основным защитником хрусталика, роговицы и сетчатки от активных форм кислорода [37]. При формировании катаракты наблюдается истощение запасов глутатиона, снижение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также окисление остатков метионина и цистеина [37]. Таким образом, клеточный окислительно-восстановительный баланс нарушается и восстановительные системы выходят из строя [23]. Одновременно процессы аутофагии и митофагии пытаются восстановить гомеостаз хрусталика, что может приводить к появлению еще большего количества АФК, окислению и, наконец, образованию катаракты [38].

В одном из последних исследований впервые было описано присутствие фотопигмента меланопсина в клетках хрусталика человека. Данный фотопигмент впервые

обнаружен в сетчатке глаза в 1998 году. В настоящее время считается, что он участвует в регуляции циркадных ритмов, ингибировании синтеза мелатонина, зрачковом рефлексе и формировании зрительных образов. Обнаружение меланопсина в тканях хрусталика доказывает, что мелатонин глаза синтезируется и присутствует не только в сетчатке и цилиарном теле, но и в хрусталике [16].

В исследовании турецких ученых было выявлено, что внутрибрюшинное введение мелатонина лабораторным крысам (4 мг/кг ежедневно в течение 1 недели) после воздействия УФ-лучами может защитить от развития катаракты путем прямого обезвреживания липидных пероксидов и опосредованного увеличения продукции эндогенного антиоксиданта глутатиона [39]. Ряд других исследований также подтверждает, что мелатонин способен подавлять развитие катаракты в эксперименте с лабораторными животными [40, 41]. Bai Jie и соавт. показали, что в дополнение к функционированию в качестве прямого поглотителя свободных радикалов мелатонин может активировать клеточные сигнальные пути, которые защищают от катаракты, вызванной окислительным стрессом [42]. Один из этих сигнальных путей — путь PI3K/Akt, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и киназы АКТ. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток и метаболизм [43]. Также предполагают, что коннексины (мембранные белки, которые являются компонентами щелевых контактов, образующих межклеточные каналы, и обеспечивающие диффузию низкомолекулярных соединений между соседними клетками) и митоген-активируемая протеинкиназа (контролирует транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы) играют важную роль в гомеостазе хрусталика [44]. Имеются сведения, что мелатонин также может регулировать экспрессию коннексина и таким образом управлять межклеточной связью, опосредованной щелевыми переходами [21]. Активные формы кислорода способны стимулировать разрушение теломер, что помогает процессу клеточного старения [45]. В этом контексте было продемонстрировано, что окислительный стресс увеличивает скорость укорочения теломер, поэтому их длина в клетках хрусталика человека является отражением старения и катарактогенеза [46]. Мелатонин как мощный антиоксидант и индуктор активности теломеразы (а также сиртуинов) может предотвращать преждевременное сокращение теломер [47].

Возрастная макулярная дегенерация является одной из ведущих причин потери зрения у пожилых людей по всему миру. Данное заболевание характеризуется поражением центральной части сетчатки и имеет многофакторный этиопатогенез [48]. По классификации ВОЗ средний возраст пациентов с катарактой и ВМД варьирует на границе между пожилым и старческим.

Следовательно, ВМД и катаракта часто сосуществуют у пациентов, поэтому есть опасения, что хирургия возрастной катаракты повышает риск заболеваемости и прогрессирование ВМД. Патогенез ВМД до конца еще не ясен, хотя выдвинут ряд теорий, в том числе окислительного стресса, возрастных изменений, воспалительных процессов и т.д. [49]. По этой причине перспектива применения мелатонина в профилактике и лечении ВМД также активно обсуждается. Н.А. Стефанова и соавт. проводили исследование на крысах линии ОХУС (ключевая характеристика животных данной линии — врожденная гиперпродукция кислородных радикалов). В результате офтальмоскопического исследования было показано, что мелатонин (препарат Melaxen в дозе, эквивалентной рекомендуемой для людей) предотвращал структурно-функциональные изменения в клетках пигментного эпителия сетчатки и снижал выраженность микроциркуляторных нарушений. Важно отметить, что мелатонин предотвращал разрушение нейросенсорных клеток, ассоциативных и ганглиолярных нейронов

в сетчатке [27]. В исследовании китайских ученых также была показана эффективность использования экзогенного мелатонина, предварительные исследования показали, что ежедневное применение 3 мг мелатонина в течение 3 месяцев защищает сетчатку глаза и задерживает дегенерацию желтого пятна [50].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ литературы показывает, что мелатонин играет важную роль в ряде биохимических и физиологических процессов, обеспечивающих функционирование зрительного анализатора. Следовательно, изменение его активности и концентрации может играть роль в патогенезе катаракты, ВМД и ряда других офтальмологических заболеваний.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Ходжаев Н.С. — научное редактирование;  
 Стадников А.А. — научное редактирование;  
 Чупров А.Д. — написание текста, научное редактирование;  
 Ким С.М. — написание текста, техническое редактирование;  
 Маршинская О.В. — написание текста, оформление библиографии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tök L., Naziroğlu M., Doğan S., Kahya M.C., Tök O. Effects of melatonin on Wt-Fi-induced oxidative stress in lens of rats. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014;62(1):12–15. DOI: 10.4103/0301-4738.126166
- Itoh M.T., Takahashi N., Abe M., Shimizu K. Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in the rat lens. *Journal of Pineal Research*. 2007;42(1):92–96. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00389.x
- Lo Sardo F., Muti P., Blandino G., Strano S. Melatonin and Hippo Pathway: Is There Existing Cross-Talk? *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1–26. DOI: 10.3390/ijms18091913
- Farajnia S., Michel S., Deboer T., vanderLeest HT, Houben T., Rohling JH., Ramkisoensing A., Yassenkov R., Meijer JH. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *Journal of Neuroscience*. 2012. 32(17):5891–5899. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0469-12.2012
- Schernhammer E.S., Rosner B., Willett W.C., Laden F., Colditz G.A., Hankinson S.E. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004;13(6):936–943.
- Baba K., Mazzoni F., Owino S., Contreras-Alcantara S., Strettoi E., Tosini G. Age-Related Changes in the Daily Rhythm of Photoreceptor Functioning and Circuitry in a Melatonin-Proficient Mouse Strain. *Public Library of Science*. 2012;7(5):1–7. DOI: 10.1371/journal.pone.0037799
- Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V., Spence D.W., Maestroni G.J., Zisapel N., Cardinali D.P. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology*. 2008;85(3):335–353. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.001
- Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;351(2):152–166. DOI: 10.1016/j.mce.2012.01.004
- Vincent L., Cohen W., Delagrangé P., Boutin J.A., Nosjean O. Molecular and cellular pharmacological properties of 5-methoxy-carbonylamino-N-acetyltryptamine (MCA-NAT): a nonspecific MT3 ligand. *Journal of Pineal Research*. 2010;48(3):222–229. DOI: 10.1111/j.1600-079X
- Ebisawa T., Karne S., Lerner M.R., Reppert S.M. Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(13):6133–6137. DOI: 10.1073/pnas.91.13.6133
- Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*. 1994;13(5):1177–1185. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90055-8
- Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R., Slaughterhaupt S.A., Gusella J.F. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(19):8734–8738. DOI: 10.1073/pnas.92.19.8734
- Nosjean O., Nicolas J.P., Klupsch F., Delagrangé P., Canet E., Boutin J.A. Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2. *Biochemical Pharmacology*. 2001;61(11):1369–1379. DOI: 10.1016/S0006-2952(01)00615-3
- Maillet F., Ferry G., Vella F. Organs from mice deleted for NRH:quinone oxidoreductase 2 are deprived of the melatonin binding site MT3. *FEBS Lett*. 2004;578:116–120. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.10.083
- Legros C., Devavry S., Caignard S., Tessier C., Delagrangé P., Ouvre C., Boutin J.A., Nosjean O. Melatonin MT1 and MT2 receptors display different molecular pharmacologies only in the G-protein coupled state. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(1):186–201. DOI: 10.1111/bph.12457
- Alkozi H.A., Wang X., Perez de Lara M.J., Pintor J. Presence of melanopsin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Experimental Eye Research*. 2017;154:168–176. DOI: 10.1016/j.exer.2016.11.019
- Sengupta A., Baba K., Mazzoni F., Pozdeyev N.V., Strettoi E., Iuvone P.M., Tosini G. Localization of melatonin receptor 1 in mouse retina and its role in the circadian regulation of the electroretinogram and dopamine levels. *Public Library of Science*. 2011;6(9):1–7. DOI: 10.1371/journal.pone.0024483
- Gianesini C., Hiragaki S., Laurent V., Hicks D., Tosini G. Cone Viability Is Affected by Disruption of Melatonin Receptors Signaling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(1):94–104. DOI: 10.1167/iovs.15-18235
- Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *Journal of Pineal Research*. 2011;51(1):1–16. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00916.x
- Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martín V., Reiter R.J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2004;36(1):1–9. DOI: 10.1046/j.1600-079x.2003.00092.x
- Crooke A., Huete-Toral F., Colligris B., Pintor J. The role and therapeutic potential of melatonin in age-related ocular diseases. *Journal of Pineal Research*. 2017;63(2):1–25. DOI: 10.1111/jpi.12430
- Jung K.H., Hong S.W., Zheng H.M., Lee D.H., Hong S.S. Melatonin downregulates nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB during prevention of oxidative liver injury in a dimethylnitrosamine model. *Journal of Pineal Research*. 2009;47(2):173–183. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00698.x
- Brennan L.A., Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations. *Experimental Eye Research*. 2009;88(2):195–203. DOI: 10.1016/j.exer.2008.05.018
- Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2124. DOI: 10.3390/ijms17122124
- Korkmaz A., Topal T., Tan D.X., Reiter R.J. Role of melatonin in metabolic regulation. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2009;10(4):261–270. DOI: 10.1007/s11554-009-9117-5
- Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of Pineal Research*. 2013;54(3):245–257. DOI: 10.1111/jpi.12010
- Stefanova N.A., Zhdarkina A.A., Fursova A.Zh., Kolosova N.G. Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: experimental study. *Advances in Gerontology*. 2013;26(1):122–129. DOI: 10.1134/S2079057013040073
- Khorsand M., Akmal M., Sharzad S., Beheshtitabar M. Melatonin Reduces Cataract Formation and Aldose Reductase Activity in Lenses of Streptozotocin-induced Diabetic Rat. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2016;41(4):305–313.
- Liang F.Q., Aleman T.S., Yang Z., Cideciyan A.V., Jacobson S.G., Bennett J. Melatonin delays photoreceptor degeneration in the rds/rds mouse. *Neuroreport*. 2002;12:1011–1014. DOI: 10.1097/00001756-200104170-00029
- Crooke A., Huete-Toral F., Martínez-Águila A., Colligris B., Pintor J. Ocular disorders and the utility of animal models in the discovery of melatoninergic drugs with

- therapeutic potential. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2012;7(10):989–1001. DOI: 10.1517/17460441.2012.714769
31. Tosini G., Baba K., Hwang C.K., Iuvone P.M. Melatonin: An Underappreciated Player in Retinal Physiology and Pathophysiology. *Experimental Eye Research*. 2012;103:82–89. DOI: 10.1016/j.exer.2012.08.009
  32. Hollyfield J.G., Bonilha V.L., Rayborn M.E., Yang X., Shadrach K.G., Lu L., Ufret R.L., Salomon R.G., Perez V.L. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nature Medicine*. 2008;14(2):194–198. DOI: 10.1038/nm1709
  33. Pulliero A., Seydel A., Camoirano A., Saccà S.C., Sandri M., Izzotti A. Oxidative damage and autophagy in the human trabecular meshwork as related with ageing. *PLoS ONE* 9(6): e98106. DOI: 10.1371/journal.pone.0098106
  34. Frost L.S., Mitchell C.H., Boesze-Battaglia K. Autophagy in the eye: implications for ocular cell health. *Experimental Eye Research*. 2014;124:56–66. DOI: 10.1016/j.exer.2014.04.010
  35. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(5):614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
  36. Simpanya M.F., Ansari R.R., Suh K., Leverenz V.R., Giblin F.J. Aggregation of lens crystallins in an in vivo hyperbaric oxygen guinea pig model of nuclear cataract: dynamic light-scattering and HPLC analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(12):4641–4651. DOI: 10.1167/iops.05-0843
  37. Ganea E., Harding J.J. Glutathione-related enzymes and the eye. *Current Eye Research*. 2006;31(1):1–11. DOI: 10.1080/02713680500477347
  38. Costello M.J., Brennan L.A., Basu S., Chaus D., Mohamed A., Gilliland K.O., Johnson S., Menko S., Kantorow M. Autophagy and mitophagy participate in ocular lens organelle degradation. *Experimental Eye Research*. 2013;116:141–150. DOI: 10.1016/j.exer.2013.08.017
  39. Bardak Y., Ozertürk Y., Özgüner F., Durmus M., Delibaş N. Effect of melatonin against oxidative stress in ultraviolet-B exposed ratlens. *Current Eye Research*. 2000;20(3):225–230. DOI: 10.1076/0271-3683(200003)2031-9FT225
  40. Anwar M.M., Moustafa M.A. The effect of melatonin on eye lens of rats exposed to ultraviolet radiation. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2001;129(1):57–63. DOI: 10.1016/s1532-0456(01)00180-6
  41. Kiliç A., Selek S., Erel O., Aksoy N. Protective effects of melatonin on oxidative-antioxidative balance and cataract formation in rats. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2008;40(1):22–27.
  42. Bai J., Dong L., Song Z., Ge H., Cai X., Wang G., Liu P. The role of melatonin as an antioxidant in human lens epithelial cells. *Free Radical Research*. 2013;47(8):635–642. DOI: 10.3109/10715762.2013.808743
  43. McCubrey J.A., Steelman L.S., Chappell W.H., Abrams S., Montalto G., Cervello M., Nicoletti F., Fagone P., Malaponte G., Mazzarino M.C., Candido S., Libra M., Bäscke J., Mijatovic S.A., Maksimovic-Ivanic D., Milella M., Tafuri A., Chiarini F., Evangelisti C., Cocco L., Martelli A.M. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget*. 2012;3(9):954–987. DOI: 10.18632/oncotarget.652
  44. Shakespeare T.I., Sellitto C., Li L., Rubinos C., Gong X., Srinivas M., White T.W. Interaction between Connexin50 and mitogen-activated protein kinase signaling in lens homeostasis. *Molecular and Cellular Biology*. 2009;29(10):2582–2592. DOI: 10.1091/mbc.e08-12-1257
  45. Richter T., Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. *Experimental Gerontology*. 2007;42(11):1039–1042. DOI: 10.1016/j.exger.2007.08.005
  46. Babizhayev M.A., Vishnyakova K.S., Yegorov Y.E. Telomere-dependent senescent phenotype of lens epithelial cells as a biological marker of aging and cataractogenesis: the role of oxidative stress intensity and specific mechanism of phospholipid hydroperoxide toxicity in lens and aqueous. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2011;25(2):139–162. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00829.x
  47. Hardeband R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *Journal of Pineal Research*. 2013;55(4):325–356. DOI: 10.1111/jpi.12090
  48. Bandello F., Sacconi R., Querques L., Corbelli E., Cicinelli M.V., Querques G. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review. *F1000Research*. 2017;6:245. DOI: 10.12688/f1000research.10664.1
  49. Hogg R., Chakravarthy U. AMD and micronutrient antioxidants. *Current Eye Research*. 2004;29(6):387–401. DOI: 10.1080/02713680490517890
  50. Yi C., Pan X., Yan H., Guo M., Pierpaoli W. Effects of melatonin in age-related macular degeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1057:384–392. DOI: 10.1196/annals.1356.029

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию  
Бескудниковский бульвар, 59а, 127486, Москва, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Стадников Александр Абрамович  
доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии  
ул. М. Горького, 45, Оренбург, 460000, Российская Федерация

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Чупров Александр Дмитриевич  
доктор медицинских наук, профессор, директор  
ул. Салмышская, 17, Оренбург, 460047, Российская Федерация

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Ким Светлана Михайловна  
заведующая IV офтальмологическим отделением  
ул. Салмышская, 17, Оренбург, 460047, Российская Федерация

ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий» Российской академии наук  
Маршинская Ольга Владимировна  
младший научный сотрудник  
ул. 9 Января, 29, Оренбург, 460000, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Khodzhaev Nazrullah S.  
MD, Professor, deputy director  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Orenburg State Medical University  
Stadnikov Alexander A.  
Doctor of biological sciences, Professor, head of the Histology, cytology and embryology department  
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russian Federation

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Chuprov Alexander D.  
MD, Professor, director  
Salmyskaya str., 17, Orenburg, 460047, Russian Federation

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Kim Svetlana M.  
head of IV Ophthalmology department  
Salmyskaya str., 17, Orenburg, 460047, Russian Federation

Centre of Biological Systems and Agrotechnologies  
Marshinskaya Olga.V.  
research assistant  
9<sup>th</sup> Yanvarya str., 29, Orenburg, 460000, Russian Federation

## Первые клинические результаты имплантации модульной интраокулярной линзы



Е.Н. Батьков



Т.Ф. Артемьева



Н.П. Паштаев



Н.А. Поздеева

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
проспект Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):240–244

**Введение.** Популяционные исследования последних лет показывают устойчивый рост вторичной замены интраокулярной линзы (ИОЛ), в том числе по рефракционным и иным оптическим показаниям. Для снижения рисков осложнений, связанных с заменой ИОЛ, нами предложена модель модульной ИОЛ со сменной оптикой. **Цель:** предварительный анализ клинических результатов имплантации модульной ИОЛ. **Пациенты и методы.** В период с августа 2018 по февраль 2020 г. были прооперированы 5 пациентов с различными формами катаракты с использованием модульной ИОЛ новой конструкции. Модульная ИОЛ состоит из двух частей — гаптической и оптической, выполненных из одного эластичного материала на основе акрила с гидрофобными свойствами. Гаптическая часть представлена замкнутым кольцом и двумя разомкнутыми равноудаленными петлями, составляющими монолитный комплекс. Гаптическое кольцо с выступами служит ложем для фиксации оптической части. В рамках исследования оценивали процедуру имплантации и сборки ИОЛ, развитие возможных интра- и ранних послеоперационных осложнений. **Результаты.** Первая имплантация модульной ИОЛ, выполненная с использованием стандартных расходных материалов и инструментов, прошла без осложнений. Нами не было отмечено царапин, отрывов и других механических повреждений ни гаптической, ни оптической части. При одномоментной имплантации оптический диск, фиксированный в гаптическом кольце, сохранял нужное положение после прохождения через узкий канал инжектора. В раннем послеоперационном периоде специфических осложнений, связанных с модульной линзой, отмечено не было. Оптический диск занимал правильное положение, ограниченный фиксирующими элементами гаптического кольца. **Заключение.** Первые результаты клинического применения новой модульной ИОЛ продемонстрировали возможность успешной безопасной имплантации сборной ИОЛ как в раздельном, так и в собранном *ex vivo* виде.

**Ключевые слова:** интраокулярная коррекция, хирургия катаракты, эксплантация ИОЛ, замена ИОЛ, рефракционная ошибка

**Для цитирования:** Батьков Е.Н., Артемьева Т.Ф., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А. Первые клинические результаты имплантации модульной интраокулярной линзы. *Офтальмология*. 2021;18(2):240–244. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-240-244>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# First Clinical Results of Modular Intraocular Lens Implantation

E.N. Batkov, T.F. Artemyeva, N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva  
Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Traktorstroitelei ave., 10, Cheboksary, 42808, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):240-244

**Introduction.** Recent population studies reveal steady growth in intraocular lens (IOL) exchanges including those for refractive and other optical reasons. To lower complication risks related to IOL exchange, we introduced a modular IOL model with replaceable optical part. **Purpose:** preliminary analysis of modular IOL implantation clinical results. **Patients and methods.** From August 2018 to February 2020, five patients as part of their surgical treatment for various forms of cataract received newly designed modular IOLs. The modular IOL is composed of two separate parts — haptic and optic, manufactured from the same elastic acrylic material with hydrophobic properties. The haptic includes a closed ring and a pair of open equally distant loops in a unified design. The haptic ring with projections serves as a base for optical disk. The current study evaluated characteristics of the IOL implantation and assembly process, as well as possible development of intra- and early postoperative complications. **Results.** First implantations of the modular IOL accomplished using standard surgical instrumentation and disposables passed without complications. We did not observe scratches, breaks or any other mechanical damage to neither haptic, nor optical parts. During simultaneous implantation, optical disks fixated in haptic rings preserved their due positioning after transiting through slender injector channel. There were no specific, modular-IOL related complications in the early postoperative period. The optical disk maintained correct location, delimited by fixation leaflets of the haptic ring. **Conclusion.** Early results for clinical application of the novel modular IOL demonstrated feasibility of its safe implantation in disassembled and preassembled modes.

**Keywords:** intraocular correction, cataract surgery, IOL explantation, IOL exchange, refractive error

**For citation:** E.N. Batkov, Artemyeva T.F., Pashtayev N.P., Pozdeyeva N.A. First Clinical Results of Modular Intraocular Lens Implantation. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):240-244. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-240-244>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Популяционные исследования последних лет показывают, что относительная частота замены ИОЛ в мировой офтальмологической практике постепенно снижается [1, 2]. Однако в абсолютном выражении за счет роста числа первичной имплантации наблюдается устойчивый рост вторичной замены ИОЛ. И хотя в большинстве случаев поводом для замены заднекамерной ИОЛ служит децентрация/дислокация, второй по значимости причиной остаются рефракционные ошибки [1–5]. За счет роста ожиданий со стороны пациента и хирурга в отношении соблюдения требования не быть зависимым от очков при большем распространении мультифокальной коррекции наблюдается расширение показаний к замене ИОЛ по рефракционным соображениям [5, 6]. Кроме того, массовое признание кераторефракционной хирургии увеличило долю катарактальных пациентов, частота достижения рефракционных целей у которых объективно ниже. Для снижения риска осложнений, связанных с заменой ИОЛ, нами была предложена модель модульной ИОЛ со сменной оптикой (патент RU 2629543, приоритет от 06.10.2016). В статье приведены первые результаты клинического применения данной линзы.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Пациенты

Критериями включения пациентов в исследование было наличие зрительной значимой катаракты, возможность получения информированного добровольного согласия. К имплантации не допускались случаи

клинически значимой дистрофии роговицы, слабости зонулярного аппарата, интраоперационных осложнений, препятствующих безопасной эндокапсулярной фиксации ИОЛ. Всего в работе отражены результаты имплантации модульной ИОЛ у 5 пациентов. Их возраст-половой состав и сопутствующая офтальмопатология приведены в таблице. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 204/29082019 от 29.08.2019).

### ИОЛ

Модульная ИОЛ состоит из двух частей — гаптической и оптической, выполненных из одного эластичного материала на основе акрила с гидрофобными свойствами (рис.). Гаптическая часть состоит из замкнутого кольца и двух разомкнутых равноудаленных петель, составляющих монолитный комплекс. Поперечное сечение гаптического кольца характеризуется одинаковым по величине по всей окружности кольца выступом по задней поверхности и наличием лепесткообразных выступов по передней поверхности. Гаптическое кольцо с выступами служит ложем для фиксации оптической части. На периферии оптической части имеются два отверстия для упрощения манипуляций. Общий диаметр импланта — 13 мм, оптического диска — 5,5 мм. Производитель модульной ИОЛ — ООО «Репер-НН» (Н. Новгород, Россия).

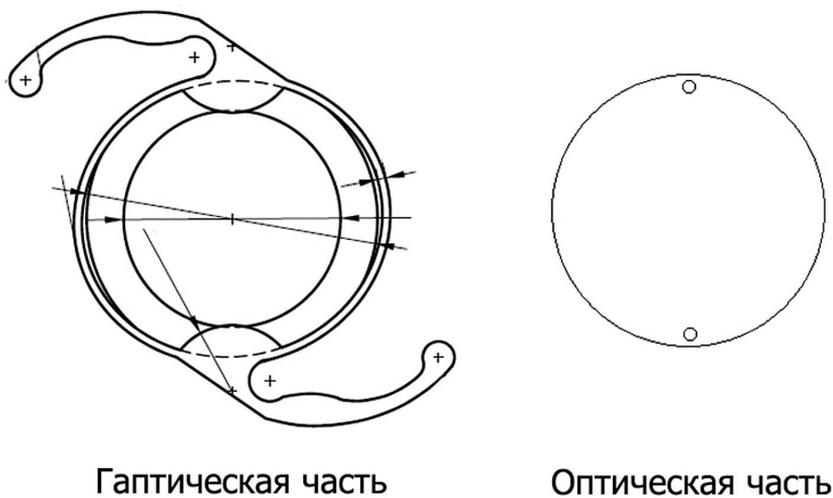
### Имплантация

Имплантацию ИОЛ выполняли в ходе рутинной операции ультразвуковой факоэмульсификации катаракты. После эвакуации хрусталикового вещества из капсульной сумки в переднюю камеру, заполненную

E.N. Batkov, T.F. Artemyeva, N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva

Contact information: Batkov Yevgeniy N. [ybatkov@ya.ru](mailto:ybatkov@ya.ru)

First Clinical Results of Modular Intraocular Lens Implantation



**Рис.** Схематическое изображение компонентов модульной ИОЛ

**Fig.** Schematic representation of modular IOL components (haptic and optical parts)

вискоэластичным хирургическим раствором «Визитон-ПЭГ» (ООО «НЭП Микрохирургия глаза», Россия), с помощью инжектора Comport C (RET Inc, Южная Корея) через роговичный тоннель 2,4 мм ИОЛ имплантировали в капсульную сумку. В ходе первых трех случаев имплантации гаптическую и оптическую часть вводили отдельно друг от друга. Первым этапом инъецировали гаптическую часть. Во всех случаях соблюдалась переднезадняя полярность импланта таким образом, чтобы фиксационные лепестки гаптической части были ближе к переднему полюсу глазного яблока. После ее корректного расправления в капсульном мешке в переднюю камеру инжектором имплантировали оптический диск и проводили интраокулярную сборку ИОЛ. Для этого крючком-манипулятором Sinskey подгибали один фиксационный лепесток и под него вводили край оптического диска. Противоположный край оптики также укладывали под временно отогнутый второй фиксационный лепесток. Удаление вискоэластика и герметизацию разрезов проводили обычным способом.

В последних двух случаях модульную ИОЛ имплантировали одномоментно в собранном виде. Для имплантации использовали расходные материалы, указанные для раздельной имплантации. Сборку линзы проводили *ex vivo* на картридже инжектора перед имплантацией.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первые имплантации модульной ИОЛ, выполненные с использованием стандартных расходных материалов и инструментов, прошли без осложнений. Нами не было отмечено царапин, отрывов и других механических повреждений ни гаптической, ни оптической части. При одномоментной имплантации задействованные оптические диски силой 18 и 20 диоптрий, фиксированные в гаптическом кольце, сохранили нужное положение после прохождения через узкий канал инжектора. Дополнительные интраокулярные манипуля-

ции для репозиции оптического диска в данных случаях не потребовались.

Среднее время, затраченное на сборку импланта, составило 2–3 минуты, что в общем временном регламенте вмешательства не занимало существенной доли.

В раннем послеоперационном периоде специфических осложнений, связанных с модульной линзой, отмечено не было. На трех глазах в первые 1–2 дня наблюдалась незначительная воспалительная реакция в виде небольшой взвеси клеток, что полностью объяснялось тяжестью перенесенного вмешательства и было купировано инстилляционной терапией. Оптический диск занимал правильное положение, ограниченное фиксирующими элементами гаптического кольца.

Оценка зрительных результатов не входила в рамки данной работы, поскольку при отборе пациентов на имплантацию не исключали пациентов с сопутствующей патологией (табл.).

Большинство клинических наблюдений было ограничено моментом выписки или 2-месячным сроком после имплантации. Единственный случай со сроком наблюдения в один год при клиническом обследовании продемонстрировал наличие преципитатов на поверхности ИОЛ, а также незначительного фиброза задней капсулы хрусталика. Подобное наблюдение само по себе не может положительно характеризовать имплант, тем не менее сопутствующий активный хронический увеит объясняет возникновение преципитатов, а в сочетании с относительно молодым для катарактальной хирургии возрастом пациента вполне оправдывает помутнение задней капсулы. Дальнейшее наблюдение за другими пациентами и привлечение новых позволит провести более точную оценку увеальной и капсульной биосовместимости модульной ИОЛ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основная цель данной работы состояла в демонстрации возможности безопасной имплантации новой двухкомпонентной модели ИОЛ. На этапе раннего послеоперационного периода нами была показана клиническая состоятельность ИОЛ предложенного дизайна.

Идея сборного интраокулярного имплантата, упрощающего при необходимости коррекцию рефракционного результата, не является ни новой, ни уникальной [7]. На данный момент стадии клинической реализации достигли следующие модели. Мультикомпонентная ИОЛ Theodore Werblin [7] стала идеологическим продолжением принципа одномоментной имплантации piggy-back. Автор предложил объединить не два, а целых три импланта в одном, при этом к базовой линзе крепятся еще два дополнительных оптических элемента

**Таблица.** Клинико-демографическая характеристика пациентов

Пол	Возраст, лет	Сопутствующий диагноз	Острота зрения при выписке	Сроки отдаленного наблюдения	Особенности	Острота зрения на момент последнего наблюдения
ж	29	Хронический вялотекущий увеит, макулярный отек, эпиретинальный фиброз	0,09 sph +2,00D = 0,2	12 месяцев	Преципитаты на поверхности ИОЛ, небольшой фиброз задней капсулы	0,03 sph +1,75D = 0,08
ж	79	Первичная закрытоугольная II–IIIa-b под медикаментами глаукома, сенильная макулодистрофия	0,5 н/к	2 дня	-	-
м	70	Оперированный макулярный разрыв, диабетическая ретинопатия, гипертоническая ангиопатия сетчатки	0,5 н/к	1 день	-	-
м	89	Подвывих хрусталика, первичная открытоугольная IIa под медикаментами глаукома	0,05–0,06 эксц. н/к	2 месяца	Без особенностей	0,1 эксц. sph +2,00D cyl -2,00D ax 81° = 0,32
ж	79	Возрастная макулярная дегенерация, частичная атрофия зрительного нерва	0,8 н/к	1 день	-	-

Примечание: ж — женский, м — мужской, sph — сфера, cyl — цилиндр, ax — ось, D — диоптрия, н/к — не корригирует, эксц. — эксцентрично.

**Table.** Clinical and demographic characteristics of the patients

Gender	Age, years	Concurrent diagnosis	Visual acuity at discharge (decimal)	Follow-up duration	Details	Visual acuity at last follow-up (decimal)
F	29	Chronic uveitis, macular edema, epiretinal fibrosis	0.09 sph +2.00D = 0.2	12 moths	Precipitates on IOL surface, limited fibrosis of the posterior capsule	0.03 sph +1.75D = 0.08
F	79	Primary angle closure glaucoma, age-related macular degeneration	0.5	2 days	None	-
M	70	S/p macular hole surgery, diabetic and hypertensive retinopathy	0.5	1 day	None	-
M	89	Lens subluxation, primary open angle glaucoma	0.05–0.06 eccentric	2 months	None	0.1 sph +2.00D cyl -2.00D ax 81° = 0.32 eccentric
F	79	Age-related macular degeneration, partial optic nerve atrophy	0.8	1 day	None	-

Note: F — female, M — male, sph — sphere, cyl — cylinder, ax — axis, D — diopter, s/p — status post.

для тонкой настройки рефракции. В последующем была реализована и доведена до клинической практики модель с двумя оптическими элементами на базе гидрофильного акрилового материала [8]. Количество описанных в литературе клинических наблюдений пока ограничено, но во всех случаях сообщается об отсутствии интралинтарного помутнения и стабильной фиксации дополнительного оптического компонента. На 25 глазах была успешно продемонстрирована возможность замены фронтальной оптики без серьезных осложнений на сроке 3 месяца после первичной имплантации [9].

Гидрофобная акриловая модульная линза Harmoni Total имеет гаптический элемент и съемную оптическую часть, что полностью исключает риски интралинтарного помутнения. Продукт компании ClarVista Medical прошел масштабную экспериментальную проверку, выявившую биосовместимость, стабильность фиксации и возможность безопасной замены оптического компонента [10–12].

В клиническом исследовании линзы Harmoni Total сообщается о 114 имплантациях, вошедших в итоговые результаты. 65 человек (II когорты) из этой группы через 3 месяца после первичной имплантации приняли решение о замене оптики для улучшения рефракционного результата. Нужно отметить, что процент попадания в 0,5 D от целевой рефракции у всех пациентов перед решением о замене или сохранении исходной оптики составил не характерные для обычной практики 19,6 %,

в пределах 1,0 D — 52,7 %. Через 1 год после замены оптического компонента во II когорте доля достигших первой (77,4 %) и второй (95,2 %) цели предсказуемо увеличилась. В то же время соответствующие параметры для парного глаза, в который была имплантирована стандартная монолитная ИОЛ, через 1 год после имплантации составляли 72,2 и 97,2 %<sup>1</sup>. При отсутствии результатов формальной статистической обработки невозможно говорить о строгой научной значимости, полученной авторами в отношении различий между группами, но очевидно, что рефракционная точность со стандартной ИОЛ не отличается от таковой у пациентов с замененной оптикой настолько, чтобы оправдать использование нестандартной ИОЛ в этой группе пациентов, по всей видимости, не отягощенной факторами риска рефракционных ошибок.

Более жизнеутверждающей выглядит статистика осложнений: один случай разрыва задней капсулы в I когорте (модульная линза, без замены), по одному случаю эндофтальмита и субретинальной неоваскулярной мембраны на парном глазу со стандартной ИОЛ можно отнести к фоновому уровню. Несколькостораживающей может показаться частота синдрома сухого глаза — 9,2 % во II когорте, 3,92 % — в I и 4,39 % на парном глазу. Вероятно, это можно объяснить более длительной

<sup>1</sup> ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT02521766, A Clinical Investigation of the ClarVista HARMONI™ Modular Intraocular Lens Implant Following Cataract Surgery; 2020 May 14 [cited 2020 Jun 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02521766>

инстилляцией лекарственных препаратов после двух идущих друг за другом вмешательств.

Полученные нами клинические результаты на данном этапе являются предварительными и не обладают необходимой глубиной охвата ключевых вопросов, раскрытых в исследованиях с моделями линз схожей конструкции. С учетом ограниченного периода и количества наблюдений в настоящее время невозможно вынести однозначное мнение по поводу долгосрочной стабильности положения сменного оптического диска в гаптическом кольце и рефракционного результата, легкости и атравматичности замены оптического компонента на отдаленных после первичной имплантации сроках.

Вместе с тем наши первые результаты продемонстрировали принципиальную возможность имплантации новой модели ИОЛ модульной конструкции. Выглядит перспективной осуществимость имплантации линзы в собранном виде. Сборку ИОЛ вне глаза следует

считать предпочтительной, поскольку такой подход уменьшает объем и время интраокулярных манипуляций. Дальнейшая работа продемонстрирует наличие или отсутствие потенциальных диоптрийных ограничений при имплантации собранной *ex vivo* линзы: диски высокой диоптрийности из-за большей жесткости могут выпадать из гаптического кольца при инъектировании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые результаты клинического применения новой модульной ИОЛ продемонстрировали возможность успешной безопасной имплантации сборной ИОЛ как в раздельном, так и в собранном виде.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Батьков Е.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;  
Артемьева Т.Ф. — сбор и обработка материала, написание текста;  
Паштаев Н.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование;  
Поздеева Н.А. — редактирование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Szigiato A.A., Schlenker M.B., Ahmed I.I. Population-based analysis of intraocular lens exchange and repositioning. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2017 Jun 1;43(6):754–760. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.03.040
- Bothun E.D., Cavalcante L.C., Hodge D.O., Patel S.V. Population-based incidence of intraocular lens exchange in Olmsted County, Minnesota. *American journal of ophthalmology*. 2018 Mar 1;187:80–86. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.12.016
- Leysen I., Bartholomeeusen E., Coeckelbergh T., Tassignon M.J. Surgical outcomes of intraocular lens exchange: five-year study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2009 Jun 1;35(6):1013–1018. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.01.024
- Jin G.J., Crandall A.S., Jones J.J. Changing indications for and improving outcomes of intraocular lens exchange. *American journal of ophthalmology*. 2005 Oct 1;140(4):688–e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.05.015
- Jones J.J., Jones Y.J., Jin G.J. Indications and outcomes of intraocular lens exchange during a recent 5-year period. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Jan 1;157(1):154–162. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.019
- Fernández-Buenaga R., Alió J.L., Pinilla-Cortés L., Barraquer R.I. Perioperative complications and clinical outcomes of intraocular lens exchange in patients with opacified lenses. *Græf's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013 Sep 1;251(9):2141–2146. DOI: 10.1007/s00417-013-2411-7
- Werblin T.P. Multicomponent intraocular lens. *J Refract Surg*. 1996;12(1):187–189. DOI: 10.3928/1081-597X-19960101-33
- Portaliou D.M., Grentzelos M.A., Pallikaris I.G. Multicomponent intraocular lens implantation: two-year follow-up. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013;39(4):578–584. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.11.020
- Uy H.S., Tesone-Coelho C., Ginis H. Enhancement-procedure outcomes in patients implanted with the Precisight multicomponent intraocular lens. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2019;13:107. DOI: 10.2147/OPTH.S188383
- SooHoo J.R., Lane S.S., Cionni R.J., Berdahl J.P., Sussman G.R., Kahook M.Y. Comparison of stability between a modular intraocular lens system and a single-piece hydrophobic acrylic intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016 Dec 1;42(12):1821–1825. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.09.022
- Guan J.J., Kramer G.D., MacLean K., Farukhi A., Li H., Reiter N.E., Werner L., Mamalis N. Optic replacement in a novel modular intraocular lens system. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2016 Dec;44(9):817–823. DOI: 10.1111/ceo.12786
- Ludlow J., Nguyen J., Aliancy J., Masino B., Ha L., Werner L., Mamalis N. Long-term uveal and capsular biocompatibility of a novel modular intraocular lens system. *Acta ophthalmologica*. 2018 Jun;96(4):e427–433. DOI: 10.1111/aos.13674

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Батьков Евгений Николаевич кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-клинической работе просп. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация <https://orcid.org/0000-0003-1384-8142>

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Артемьева Татьяна Федоровна врач-офтальмолог просп. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Паштаев Николай Петрович доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе просп. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация <https://orcid.org/0000-0001-7941-2996>

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Поздеева Надежда Александровна доктор медицинских наук, директор просп. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

## ABOUT THE AUTHORS

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Batkov Yevgeniy N. PhD, deputy clinical director Traktorstroitelei ave., 10, Cheboksary, 42808, Russian Federation <https://orcid.org/0000-0003-1384-8142>

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Artemyeva Tatyana F. ophthalmologist Traktorstroitelei ave., 10, Cheboksary, 42808, Russian Federation

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Pashtayev Nikolay P. MD, Professor, deputy director for science Traktorstroitelei ave., 10, Cheboksary, 42808, Russian Federation <https://orcid.org/0000-0001-7941-2996>

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Pozdeyeva Nadezhda A. MD, director Traktorstroitelei ave., 10, Cheboksary, 42808, Russian Federation <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

## Профилактика лазерных повреждений ИОЛ у детей при ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты



Н.Н. Арестова



Н.С. Егиян



Т.Б. Круглова

Р.В. Калиниченко

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):245–252

В последние годы участились случаи обращения детей из разных регионов России с множественными повреждениями ИОЛ, полученными при ИАГ-лазерном удалении вторичной катаракты по месту жительства. **Цель:** проанализировать причины лазерных повреждений ИОЛ, возникающих у детей при ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты и определить пути их предупреждения. **Пациенты и методы.** Изучена частота лазерных повреждений ИОЛ из акрила при ИАГ-лазерной деструкции в 593 случаях вторичной катаракты, образовавшейся после удаления врожденной, посттравматической и постувеальной катаракты у детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет (1/3 детей до 3 лет). Все лазерные операции были выполнены с использованием идентичных ИАГ-лазерных установок, по единой методике, одним лазерным хирургом. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что у детей основным достоверным фактором предупреждения лазерных повреждений ИОЛ в ходе ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты является точная фокусировка лазерного луча. Уменьшение в 4,5 раза частоты лазерных повреждений ИОЛ при деструкции вторичной катаракты за последние 10 лет (с 2007 до 2018 г.) обусловлено увеличением частоты выполнения этих лазерных операций под наркозом (с 43,8 % в 2007–2008 гг. до 65,8 % к 2018 г.) со снижением числа лазерных повреждений ИОЛ с 5,9 до 1,3 % при аналогичной возрастной структуре пациентов ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Для эффективной профилактики лазерных повреждений ИОЛ в ходе ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты необходимо выполнение лазерных операций под наркозом детям до 5-летнего возраста, неконтактным детям более старшего возраста и детям с нистагмом, патологией ЦНС, задержкой психомоторного развития. Недопустимо выполнение без наркоза лазерной деструкции вторичной катаракты у детей любого возраста, не способных фиксировать взор. Обязательно следует использовать контактные линзы для дополнительного обездвиживания глаза ребенка, подбирать индивидуальный щадящий метод и технику выполнения лазерной операции, использовать одиночные импульсы с минимальной эффективной энергией, строго соблюдать разработанные безопасные энергетические режимы (энергия импульса не более 2,4 мДж, число импульсов до 100).

**Ключевые слова:** ИАГ-лазерная офтальмохирургия, зрачковые мембраны, вторичная катаракта, артифания, лазерное повреждение ИОЛ, дети

**Для цитирования:** Арестова Н.Н., Егиян Н.С., Круглова Т.Б., Калиниченко Р.В. Профилактика лазерных повреждений ИОЛ у детей при ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты. *Офтальмология*. 2021;18(2):245–252. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-245-252>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Prevention of IOL Laser Damage after YAG Laser Destruction in Children with Secondary Cataract

N.N. Arestova, N.S. Egijan, T.B. Kruglova, R.V. Kalinichenko  
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):245–252

**Background.** In recent years there is a tendency to more often admission in our institution children with multiple IOL damage caused by laser treatment of secondary cataract operated at local hospitals. **Purpose.** To analyze the causes of laser damage to IOL in children underwent YAG laser destruction of secondary cataract and find best ways to prevent them. Patients and methods. We analyzed the frequency of acrylic IOL damage after YAG-laser destruction in 593 children with congenital, posttraumatic and postuveal cataract at age from 6 months to 17 years (one third of patients were less than 3 years old). All laser operations were performed on identical YAG-laser, by the same protocol and by one surgeon. **Results.** We confirmed that main reliable prevention factor of damage to IOL in children is the precise focus of laser beam. In past 10 years in our institution, we managed to decrease frequency of laser damage to IOL in children with secondary cataract in 4.5 times due to performing operations under general anesthesia (43.8 % in 2007–2008, 65.8 % in 2018). Thus, decreasing frequency from 5.9 % to 1.3 % in the same age group of patients. **Conclusion.** To achieve the effective prevention of laser damage to IOL in cases of YAG laser destruction of secondary cataract it is essential to use general anesthesia in following conditions: children 5 or below age, non-contact children of older age, children with nystagmus, CNS pathology, psychomotor development delay. It is unacceptable to perform this operations without general anesthesia in children that can't fix the gaze. Furthermore it is important to use contact lenses to fix the eyes of a child, select the individual less invasive method and technique of laser operation, utilize single short impulses with minimal effective energy, thoroughly follow standard safe energy modes (impulse energy shouldn't be more than 2.4 mJ, impulse number should be not more than 100).

**Keywords:** YAG laser ophthalmosurgery, pupil adhesions, secondary cataract, pseudophakia, laser damage IOL, children

**For citation:** Arestova N.N., Egijan N.S., Kruglova T.B., Kalinichenko R.V. Prevention of IOL Laser Damage after YAG Laser Destruction in Children with Secondary Cataract. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):245–252. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-245-252>

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

## ВВЕДЕНИЕ

В современной хирургии врожденной катаракты у детей интраокулярная коррекция признана наиболее физиологичным и эффективным методом коррекции афакии [1, 2].

Однако у большинства детей (80,0–99,7 %) уже в первые 2 года после первичной операции по удалению катаракты с имплантацией ИОЛ формируются зрачковые мембраны или вторичная катаракта в виде зрачковых экссудативных мембран, пигментных наложений и преципитатов на передней поверхности ИОЛ или фиброзного помутнения задней капсулы, образования характерных для детей «регенеративных форм» — пролиферации и/или трансформации хрусталиковых эпителиальных клеток, остающихся в капсульном мешке после удаления катаракты, а также нередкого сочетания этих факторов [1–8].

В последние годы у детей, как и у взрослых, для удаления вторичной катаракты широко используются ИАГ-лазерные методы [9–14]. Наиболее частыми осложнениями, возникающим при ИАГ-лазерной операции при задней капсулотомии (ЗКТ) и деструкции зрачковых мембран (ДЗМ), являются лазериндуцированные, «дистантные» повреждения ИОЛ, которые отмечаются у взрослых пациентов в 0,9–91 % всех операций, в среднем до 20 % [10, 16].

Это осложнение характеризуется образованием ямок, выбоин, кратеров («штреков» или «треков»), трещин, сколов на задней поверхности ИОЛ, иногда многочисленных, захватывающих центральную зону [10, 15–17].

При «чистке» ИОЛ (удаление пигментных наложений, преципитатов, рассечение экссудативных мембран на передней и задней поверхности, в том числе сращенных с ИОЛ) лазериндуцированные повреждения возникают у 14 % больных [18, 19]; среди детей — в 3,1–41,7 % случаев [9].

ИОЛ любого типа может быть повреждена импульсным излучением ИАГ-лазера. Характер повреждения определяется степенью прочности материала, из которого изготовлена ИОЛ (при поверхностных повреждениях образуются сколы, при более глубоких — трещины или треки с оплавлением материала) [10, 15, 20].

Экспериментально установлено, что частота, характер и глубина дистантного повреждения ИОЛ в первую очередь зависят от материала, из которого она изготовлена (ПММА, силикон, акрил) [10, 21, 22].

Так, частота лазерного повреждения ИОЛ из ПММА составляет 56,8–65,5 %, из силикона — 91,7–95,1 % (линзы двояковыпуклые, наименее прочные и наименее лазероустойчивые, причем в 49,1 % отмечаются не единичные, а множественные треки), из акрила — 42,3 % (наиболее лазероустойчивые). Менее подвержены лазерному повреждению современные ИОЛ из гидрогеля и акрила [10, 23].

Имеет значение и способ изготовления ИОЛ: точечное, литье, штамповка — литые и штампованные линзы более подвержены повреждению, чем точечные [10, 15], а также дизайн ИОЛ.

Увеличение уровня лазерной энергии ведет к достоверному повышению частоты и степени риска лазерного повреждения ИОЛ [16, 21]. Некоторые авторы отмечают формирование треков только при большой мощности (4–5 мДж) и большом диаметре фокусного пятна (более 7 мкм), которые требуются при плотной ЗК, при этом обычно более чем в половине случаев возникают точечные повреждения ИОЛ [20].

Оптимальным уровнем энергии, гарантирующим относительную безопасность лазерного вмешательства для ИОЛ из ПММА и акрила, считают 2,5–3,5 мДж, для силиконовых ИОЛ — 1,3–2,0 мДж (в зависимости от дистанции между ИОЛ и ЗК) [23].

Достоверными факторами риска дистантного повреждения ИОЛ лазерным излучением у взрослых пациентов являются: низкая сопротивляемость лазерному излучению ИОЛ из силикона (95,1 %) по сравнению с ИОЛ из ПММА и акрила, при которых она составляет 65,5 и 42,3 % соответственно; отсутствие безопасной дистанции между задней капсулой и ИОЛ (особенно силиконовых ИОЛ, в меньшей степени ИОЛ из акрила и ПММА); высокая плотность помутнений задней капсулы, необходимость увеличения энергии импульса при рассечении плотной фиброзной вторичной катаракты (повреждение ИОЛ до 62 %, а «мягких» — до 53 %); наличие сопутствующей патологии (дислокация ИОЛ, иридохрусталиковые сращения, эктопия зрачка) [10, 23].

Дискутабельным остается вопрос о влиянии повреждений ИОЛ на функциональный результат. Так, в экспериментальных и клинических исследованиях, а также с помощью математических расчетов доказано, что единичные повреждения ИОЛ ИАГ-лазером, неизбежно возникающие в процессе выполнения лазерной операции, не вызывают нарушений оптических свойств линзы, не оказывают выраженного влияния на визуальный эффект операции при использовании эластичной ИОЛ как у взрослых, так и у детей [17].

Дистантные повреждения ИОЛ (из ПММА и силикона) в парацентральной зоне не вызывают каких-либо значительных изменений в оптически активной зоне, хотя могут снижать прочность линзы. Значительные по площади повреждения в оптически активной центральной зоне ИОЛ способны значительно ограничивать световой поток за счет эффекта светорассеяния [10, 23].

Однако согласно другим экспериментальным данным, полученным при проведении лазерной интерферометрии, даже единичные дефекты вызывают снижение контраста интерференционной картины, т.е. обуславливают снижение зрительных функций. Отмечены случаи, когда дефекты, особенно трещины (crack), на оптической

части твердой ИОЛ приводили к снижению остроты зрения на 0,05–0,2<sup>1</sup>.

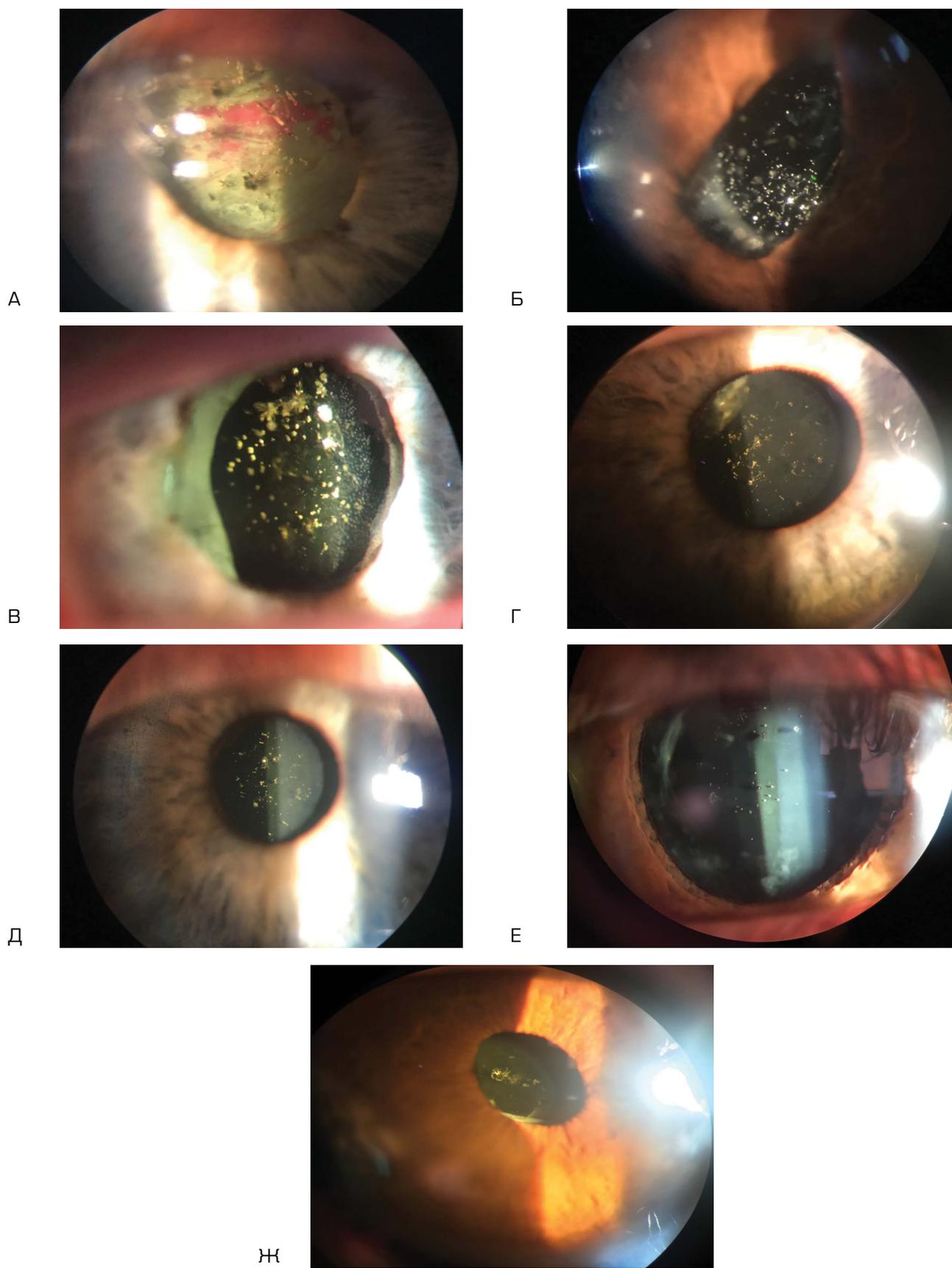
Отдел патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России имеет 27-летний опыт лазерных реконструктивных операций у детей. Всего было выполнено более 5000 лазерных реконструктивных операций у детей с врожденной, посттравматической и поствоспалительной патологией глаз. Анализ данных позволил с учетом особенностей патологии глаз у детей и реакции глаз на лазерные операции разработать и внедрить систему ИАГ-лазерных реконструкций у детей любого возраста (детям младшей возрастной группы под наркозом), включающую перечень заболеваний, подлежащих лазерной реконструкции, методы лазерных и лазерно-инструментальных операций, показания, противопоказания, факторы риска, меры профилактики осложнений, в том числе и повреждений ИОЛ, программу диспансеризации и функциональной реабилитации [11, 13].

Комплексные клиничко-функциональные исследования лазероперированных и парных глаз, выполненные до и в сроки до 19 лет после операции, доказали безопасность вмешательства при строгом соблюдении отработанных методических приемов и энергетических параметров лазерных операций [11, 13].

Однако, к сожалению, в последние годы участились случаи обращения в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России детей из разных регионов России с множественными повреждениями ИОЛ, полученными при лазерном удалении вторичной катаракты по месту жительства. Эти дети перенесли многократные лазерные вмешательства, результатом которых стали множественные лазерные повреждения ИОЛ — от ямок и треков до расколов, занимающих большую площадь оптической части ИОЛ. На рисунке 1, А–Е представлены множественные треки и трещины ИОЛ из акрила, на рисунке 2 — «оплавленные» треки на линзе из силикона. Как выяснилось, все эти лазерные повреждения ИОЛ получены у детей при выполнении операций высококвалифицированными специалистами, но все операции были проведены под местной анестезией, без использования наркоза.

Возникло подозрение, что причиной столь частых повреждений ИОЛ у детей, помимо изложенных, характерных для пациентов любого возраста, является неточная фокусировка лазерного луча из-за неадекватного поведения детей, отсутствия фиксации взора ребенка во время лазерной операции. Не всегда лазерные хирурги, работающие со взрослыми пациентами, учитывают специфику детского контингента, пытаются детям любого возраста и «контактности» выполнить лазерную операцию, как и у взрослых, под местной анестезией, причем нередко без использования контактной линзы.

<sup>1</sup> Южакова О.И. Оптимизация лазерной дисцизии вторичной катаракты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев; 1991:1–23.



**Рис. 1, А-Е.** Лазерные повреждения ИОЛ из акрила с множественными треками и трещинами у детей

**Fig. 1, A-E.** Laser damage of Acrylic IOL with multiple tracks and fissures in children

**Н.Н. Арестова, Н.С. Егиян, Т.Б. Круглова, Р.В. Калиниченко**

Контактная информация: Арестова Наталья Николаевна arestovann@gmail.com

Цель — проанализировать причины лазерных повреждений ИОЛ, возникающих у детей при ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты, и наметить пути их предупреждения.

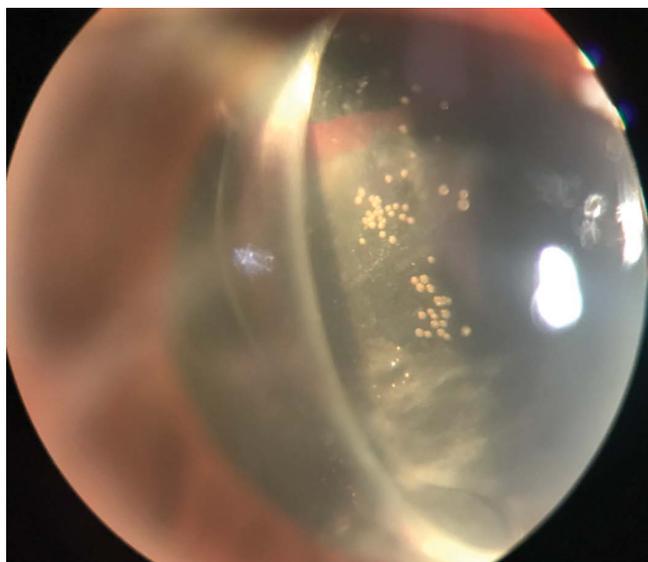
## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен сравнительный анализ частоты лазерных повреждений ИОЛ из акрила при деструкции вторичной катаракты, выполненной в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России в последние годы (2017–2018 гг.) по сравнению с аналогичными данными 2007–2008 гг. Вторичная катаракта образовалась у детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет (1/3 детей до 3 лет) после удаления врожденной, посттравматической и постувеальной катаракты с имплантацией ИОЛ из акрила. Важно отметить, что во всех случаях лазерная деструкция вторичной катаракты были выполнена на идентичных лазерных установках, по единой методике, одним лазерным хирургом.

Для проведения лазерной деструкции вторичной катаракты был использован ИАГ-лазер (длина волны 1064 нм) (комбинированные лазерные установки Visulas-YAG-Argon-II; Combi III, Zeiss, Германия; YAG YC-1800+диод GYC-1000, NIDEC, Япония). Аргоновый или диодный лазерный коагулятор (длина волны 532 нм) применяли для сопутствующих вмешательств (коагуляции васкуляризированных зрачковых мембран, иридокорнеопластики и пр.). При этом использовали как традиционные лазерные методики, адаптированные для детей, так и разработанные нами и запатентованные методики [11, 13].

Более половины лазерных операций (62 %) были выполнены под наркозом. Помимо премедикации (атропин, реланиум в возрастных дозировках, антигистаминные, гормональные препараты, церукал по показаниям), были использованы разные методы наркоза в зависимости от возраста, сопутствующей соматической патологии и объема лазерного вмешательства: ингаляционная анестезия (севоран) с использованием ларингеальной маски, внутривенная (пропофол или кетамин) или внутримышечная (кетамин).

Энергетические режимы лазерного вмешательства зависели от толщины, васкуляризации вторичной катаракты, наличия преципитатов на ИОЛ, прозрачности роговицы и других факторов. Для воздействия использовали одиночные импульсы с минимальной эффективной энергией. При удалении («сдувании») преципитатов с передней поверхности ИОЛ применяли расфокусированное излучение (фокус на 250 мкм впереди от передней поверхности ИОЛ, энергия импульса — от 0,4 до 1,2 мДж ( $0,79 \pm 0,03$ )). Для задней капсулотомии при 1–3-й степенях помутнения у детей было достаточно энергии импульса 0,57–1,46 мДж, для швартообразных прехрусталиковых или ретрохрусталиковых мембран считали безопасной для детского глаза энергию импульса до 2,4 мДж при оптимальном числе импульсов до 100 [11, 13].



**Рис. 2.** Лазерные повреждения ИОЛ из силикона с «оплавленными» треками

**Fig. 2.** Silicone IOL with “fused” tracks

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ частоты лазерных повреждений ИОЛ при деструкции вторичной катаракты в последние годы (2017–2018) по сравнению с 2007–2008 гг. показал, что за последние 10 лет частота лазерных повреждений ИОЛ уменьшилась с 5,9 до 1,3 %. Нашей задачей было выяснить, чем обусловлено снижение частоты лазерных повреждений ИОЛ за последние 10 лет.

На частоту лазерных повреждений ИОЛ не оказывал влияние материал линзы (в анализ включены только глаза с ИОЛ из акрила), а также методика операции и опыт лазерного хирурга, поскольку все операции выполнены на идентичных лазерных установках, по единой методике и только одним лазерным хирургом [13].

Безусловно, что, как и у взрослых пациентов (по данным литературы), основным бесспорным фактором риска дистантных лазерных повреждений ИОЛ является необходимость увеличения лазерной энергии из-за большой плотности и толщины вторичной катаракты, особенно васкуляризированной, сращенной с ИОЛ, а также при дислокации ИОЛ или наличии иридохрусталиковых сращений. Поэтому важной мерой предупреждения лазерных повреждений ИОЛ при необходимости использования чрезмерных энергетических режимов и проведения многократных повторных сеансов, особенно под наркозом, по нашему опыту, является отказ от лазерной операции в пользу инструментальной.

Однако, как показал наш многолетний опыт, основным, специфическим для детского контингента фактором, определяющим риск повреждения ИОЛ в ходе операции, является неадекватное поведение ребенка во время лазерной операции.

Возрастные рамки «контактности» ребенка чрезвычайно различны. Детям в возрасте до 6 лет только

в единичных случаях удается под местной анестезией качественно выполнить лазерную деструкцию зрачковой мембраны на артефактичных глазах. Если лазерную иридотомию или переднюю синехотомию получается выполнить без наркоза даже ребенку 4–5-летнего возраста, то устранить вторичную катаракту на артефактичных глазах без риска повреждения ИОЛ у многих детей бывает невозможно даже в 10-летнем возрасте.

Точность зрения зависит от психоневрологического состояния ребенка, его типа нервной системы, воспитания и пр. На обеспечение фиксированного зрения, неподвижности глаза и головы ребенка, по нашему опыту, можно рассчитывать у детей старше 5-летнего возраста, но только при их разумном, сознательном поведении, позволяющим надеть контактную линзу на глаз для качественного выполнения лазерной операции. Использование контактных линз у всех детей строго обязательно для точной фокусировки лазерного луча и дополнительного обездвиживания глаза ребенка.

Наш опыт показал, что у детей только наркозный сон, в отличие от местной анестезии, обеспечивает почти полное обездвиживание глаза, возможность точной фокусировки лазерного луча, что создает необходимые условия для качественного и полного выполнения любой технически сложной задачи, стоящей перед лазерным хирургом (иссечение толстых васкуляризированных объемных прехрусталиковых и ретрохрусталиковых зрачковых мембран, сращенных с радужкой, стекловидным телом).

Сравнительный анализ частоты лазерных повреждений ИОЛ в ходе ИАГ-лазерной деструкции у 593 детей с вторичной катарактой, выполненной в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России в разные годы показал, что увеличение частоты выполнения операций под наркозом (при аналогичной возрастной структуре пациентов,  $p > 0,05$ ), ведет к достоверному ( $p < 0,05$ ) снижению частоты лазерных повреждений ИОЛ. Если в 2007–2008 гг. под наркозом было выполнено 43,8 % лазерных

деструкций вторичной катаракты, то к 2018 г. — 65,8 %, что сопровождалось снижением числа лазерных повреждений ИОЛ с 5,9 до 1,3 % ( $p < 0,05$ ).

Причем мы наблюдали только единичные треки, не оказывающие достоверного влияния на визуальный эффект операции ( $p > 0,05$ ), сколов, трещин на поверхности ИОЛ не было отмечено. При появлении 1–2 треков лазерную операцию под местной анестезией немедленно прекращали, а затем выполняли под наркозом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определяющим фактором успешного и безопасного выполнения любой лазерной операции у детей является обеспечение точной фокусировки лазерного луча (под наркозом или без него). Детям до 5-летнего возраста и неконтактным детям более старшего возраста, а также при наличии нистагма, патологии ЦНС, задержке психомоторного развития необходим наркоз для качественного безопасного выполнения любых лазерных реконструктивных вмешательств.

Поскольку поведение детей не во всех случаях адекватно коррелирует с возрастом, необходим индивидуальный подход к каждому ребенку, терпение врача, навыки общения с детьми. Надо затратить время и усилия на снятие эмоционального напряжения, страха, позиционного дискомфорта ребенка, использовать при этом психолого-педагогические приемы, которые повышают доверие ребенка, контактность, позволяют многим детям (до 40 %) выполнить операцию без наркоза.

Учитывая многолетний опыт лазерных операций у детей [11, 13], рекомендуем следующие меры эффективной профилактики лазерных повреждений ИОЛ в ходе деструкции зрачковых мембран (вторичная катаракта) и задней капсулэктомии при фиброзе задней капсулы:

- обязательное использование контактной линзы для точной фокусировки лазерного луча и дополнительного обездвиживания глаза ребенка, даже в условиях наркоза;
- отказ от лазерной операции в пользу инструментальной при необходимости использования чрезмерных

**Таблица.** Частота лазерных повреждений ИОЛ в ходе ИАГ-лазерной деструкции вторичной катаракты, выполненной под наркозом и без него в 2007–2018 гг.

**Table.** The frequency of laser damage to the IOL during the YAG laser destruction of secondary cataract performed under anesthesia and without in 2007–2018

Годы Years	Число артефактичных глаз детей, перенесших ИАГ-лазерную деструкцию вторичной катаракты Number of artifact eyes of children undergoing YAG laser destruction of secondary cataract			Число лазерных повреждений ИОЛ / % от числа лазерных операций Number of laser damage to the IOL / % of the number of laser operations
	всего total	из них: число операций / % от числа лазерных операций of them: the number of operations / % of the number of laser operations		
		без наркоза / without general anesthesia	под наркозом / under general anesthesia	
2007–2008	153	86/56,2 %	67/43,8 %	9/5,9 %
2017	212	79/37,3 %	133/62,7 %	4/1,9 %
2018	228	78/34,2 %	150/65,8 %	3/1,3 %*

Примечание:  $p$  — достоверность различий показателя по сравнению с группой 2007–2008 гг.; \* —  $p < 0,05$ .  
Note:  $p$  — the significance of differences in the indicator compared with the 2007–2008 group; \* —  $p < 0,05$ .

энергетических режимов и проведения многократных сеансов, особенно под наркозом;

- индивидуальный выбор щадящего метода и техники выполнения лазерной операции, использование одиночных импульсов с минимальной эффективной энергией, строгое соблюдение разработанных энергетических режимов с учетом особенностей патологии у ребенка;

- при среднем оптимальном количестве импульсов излучения ИАГ-лазера в количестве до 100 безопасной для детского глаза является энергия импульса не более 2,4 мДж, суммарная энергия за сеанс — не выше 450 мДж;

- при появлении единичных треков (1–2) в ходе лазерной операции следует переходить от местной анестезии к общему обезболиванию.

Множественные треки, трещины, даже расколы, затрагивающие центральную оптическую зону

(рис. 1, 2), значительно снижают остроту зрения, делают невозможной оценку состояния глазного дна, уменьшают прочность ИОЛ, могут вести к необходимости замены ИОЛ, что у детей проблематично из-за адгезивного процесса в капсульном мешке, и чаще — невыполнимо. Считаем недопустимым проведение лазерных операций ценой повреждений ИОЛ только потому, что ребенок не может фиксировать взор из-за малого возраста, нистагма или психосоматических расстройств.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Арестова Н.Н. — концепция исследования, выполнение лазерных операций, анализ клинических данных, написание текста;

Егиян Н.С. — дизайн исследования, обработка материала, написание текста;

Круглова Т.Б. — научное редактирование; оформление библиографии;

Калиниченко Р.В. — диспансерное наблюдение детей после лазерных операций, подготовка иллюстраций (фоторегистрация).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Азнабаев М.Т., Азнабаев Р.А., Кинзыбулатова О.Ю., Зайнуллин И.С. Результаты первичной имплантации интраокулярных линз после удаления врожденных катаракт у детей первых двух лет жизни. *Вестник офтальмологии*. 2005;1:10–12. [Aznabaev M.T., Aznabaev R.A., Kinzybulatova O.Yu., Zaynulilin I.S. Results of primary implantation of intraocular lenses after removal of congenital cataracts in children of the first two years of life. *Annals of Ophthalmology = Vestnik Ophthalmologii*. 2005;1:10–12 (In Russ.).]
2. Круглова Т.Б., Катаргина Л.А., Егиян Н.С., Арестова Н.Н. Хирургическая тактика и особенности интраокулярной коррекции у детей с врожденными катарактами первого года жизни. *Офтальмохирургия*. 2018;1:13–18. [Kruglova T.B., Katargina L.A., Egiyan N.S., Arestova N.N. Surgical tactics and features of intraocular correction in children with congenital cataracts of the first year of life. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthalmokhirurgiya*. 2018;1:13–18 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2018-1-13-18
3. Боброва Н.Ф., Романова Т.В., Хмарук А.Н., Тронина С.А. Закономерности развития вторичной катаракты при детской псевдофакии. *Российская педиатрическая офтальмология* 2006;1:25–29. [Bobrova N.F., Romanova T.V., Khmaruk A.N., Tronina S.A. Patterns of development of secondary cataract in childhood pseudophakia. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2006;1:25–29 (In Russ.).]
4. Боброва Н.Ф., Скрипниченко З.М. Катаракты — токсические, врожденные, вторичные. Одесса: Феникс; 2017. 320 с. [Bobrova N.F., Skripnichenko Z.M. *Cataracts — toxic, congenital, secondary*. Odessa: Feniks; 2017. 320 p. (In Russ.).]
5. Kappelhof J.P., Vrensen G.F. The pathology of after-cataract. A minireview. *Acta Ophthalmol. Suppl.* 1992;205:13–24.
6. Idaraki N., Ohara K., Miyamoto T. Membranous outgrowth suggesting lens epithelial cells proliferation in pseudophakic eyes. *Amer. J. Ophthalmol.* 2002;119:706–711.
7. Zetterstrom C., Kugelberg M. Paediatric cataract surgery. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007;85(7):698–710. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.01007.x
8. Vasavada A.R., Praveen M.R., Tassignon M.J., Shah S.K., Vasavada V., Vasavada V.A., Van Loorenen J., De Veuster I., Trivedi R.H. Posterior capsule management in congenital cataract surgery. *J. Cataract Refract Surg.* 2011;37(1):173–193. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.10.036
9. Зубарева Л.Н., Магарамов Д.А., Хватов В.Н. Применение ИАГ-лазера в хирургии задней капсулы хрусталика у детей. В кн.: *Лазерные методы лечения заболеваний глаз*. М.; 1990. С. 34–36. [Zubareva L.N., Magaramov D.A., Khvatov V.N. Application of a YAG laser in surgery of the posterior lens capsule in children. In: *Laser treatments for eye diseases*. Moscow; 1990. P. 34–36 (In Russ.).]
10. Гамидов А.А., Большунов А.В. Лазерная микрохирургия зрачковых мембран: Иллюстрированное руководство. М.: Памятники исторической мысли; 2008. 80 с. [Hamidov A.A., Bolshunov A.V. *Laser Microsurgery of the Pupillary Membranes: An Illustrated Guide*. Moscow: Monuments of historical thought; 2008. 80 p. (In Russ.).]
11. Арестова Н.Н. Результаты, показания и оптимальные сроки ИАГ-лазерной реконструктивной хирургии переднего отдела глаза у детей. *Вестник офтальмологии*. 2009;125(3):38–45. [Arestova N.N. Results, indications and optimal timing of YAG-laser reconstructive surgery of the anterior eye in children. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2009;125(3):38–45 (In Russ.).]
12. Арестова Н.Н., Егиян Н.С., Круглова Т.Б. Показания к реконструктивной лазерной хирургии при патологии глаз у детей: итоги многолетних наблюдений. *Офтальмохирургия*. 2018;2:52–57. [Arestova N.N., Egiyan N.S., Kruglova T.B. Indications for reconstructive laser surgery for eye pathology in children: the results of many years of observation. *Ophthalmosurgery = Ophthalmokhirurgiya*. 2018;2:52–57 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2018-2-52-57
13. Нероев В.В., Арестова Н.Н. Лазерные реконструктивные операции при заболеваниях глаз у детей. М.: Изд. РАН; 2018. 304 с. [Neroev V.V., Arestova N.N. *Laser reconstructive surgery for eye diseases in children*. Moscow: RAN Publ.; 2018. 304 p. (In Russ.).]
14. Fankhauser F., Kwasniewska S. *Laser in ophthalmology. Basic, diagnostic and surgical aspects*. Hague: Netherlands; 2003. 452 p.
15. Bath P.E., Boerner C.F., Dang Y. Pathology and physics of YAG — laser intraocular lens damage. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1987;13(1):47–49.
16. Bath P.E., Brown P., Romberger A. Quantitative concepts in avoiding intraocular lens damage from the Nd: YAG laser in posterior capsulotomy. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1986;12:262–266. DOI: 10.1016/S0886-3350(86)80005-0
17. Flohr M.J., Robin A.L., Kelly J.S. Early complications following Q-switched neodymium: YAG laser posterior capsulotomy. *Ophthalmology*. 1985;92(3):360–363. DOI: 10.1016/S0161-6420(85)34026-5
18. Степанов А.В., Иванов А.Н. Чистка интраокулярных линз (ИОЛ) с помощью ИАГ-лазера. В кн.: *Патология оптических сред*. М.; 1989. С. 50–52. [Stepanov A.V., Ivanov A.N. Cleaning of intraocular lenses (IOL) using a YAG laser. In *Pathology of optical media*. Moscow; 1989. P. 50–52 (In Russ.).]
19. Haut J. Cleaning of implants with the nanosecond YAG laser. *Bull. Soc. Ophthalmol. Franc.* 1988;88(11):1287–1288.
20. Bath P.E., Hofer K.J., Aron-Rosa D.S. Glare disability secondary to YAG laser intraocular lens damage. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1987;13:309–313. DOI: 10.1016/S0886-3350(87)80076-7
21. Joo C.K., Kirn J.H. Effect of neodymium: YAG laser photodisruption on intraocular lenses in vitro. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1992;18(6):562–566. DOI: 10.1016/S0886-3350(13)80443-9
22. Weiblinger R.P., Spring S., Maryland P. Review of the clinical literature on the use of the Nd: YAG laser for posterior capsulotomy. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1986;12(3):162–170. DOI: 10.1016/S0886-3350(86)80034-7
23. Гамидов А.А., Большунов А.В. Лазерная микрохирургия пленчатых образований в области иридохрусталиковой диафрагмы. В кн.: Большунов А.В., ред. *Вопросы лазерной офтальмологии*. М.: Апрель; 2013. С. 106–130. [Hamidov A.A., Bolshunov A.V. Laser microsurgery of membranous formations in the field of the iridocrystal diaphragm. In: Bolshunov A.V., ed. *Questions of laser ophthalmology*. Moscow: April; 2013. P. 106–130 (In Russ.).]
24. Apple D.J., Kincaid M.C., Mamalis N. *Intraocular lenses; evolution, designs, complications and pathology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. P. 313–361. DOI: 10.1016/S0955-3681(13)80482-0

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Арестова Наталия Николаевна  
доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей  
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0002-8938-2943>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Егиян Наира Семеновна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей  
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0001-9906-4706>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Круглова Татьяна Борисовна  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей  
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0003-4193-681X>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Калиниченко Роман Владимирович  
кандидат медицинских наук, врач детского консультативно-поликлинического отделения  
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0003-1544-3560>

**ABOUT THE AUTHORS**

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Arestova Nataliya N.  
MD, principal researcher of the pathology in children Department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0002-8938-2943>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Egiyan Naira S.  
PhD, scientific researcher of the pathology in children Department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0001-9906-4706>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Kruglova Tat'yana B.  
MD, senior researcher officer of the pathology in children Department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0003-4193-681X>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Kalinichenko Roman V.  
PhD, doctor of children's consultation and outpatient Department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0003-1544-3560>

RayOne  
TRIFOCAL

Rayner



Трифокальная линза  
RayOne®

Самая эффективная  
диффракционная архитектура ИОЛ

**Запатентованная  
диффракционная  
технология, которая  
сокращает потерю  
света до всего 11 %**

Гладкий переход от дали  
к промежуточному и ближнему  
зрению

Полностью предустановлена  
для разреза 1,8 мм

Минимальные  
дисфотопические эффекты

По всем вопросам обращайтесь  
на [marketing@reper.ru](mailto:marketing@reper.ru)

## Особенности заболеваний переднего отдела глаза у пациентов, перенесших COVID-19



Е.В. Яни



Е.Н. Орлова



К.Е. Селиверстова

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):253-259

Об офтальмологических проявлениях при SARS-CoV-2, о наличии конъюнктивита у заболевших COVID-19 пациентов, а также об обнаружении вирусов в слезной жидкости и тканях глаза в медицинской литературе имеются достаточно систематизированные данные. И хотя офтальмологические проявления считаются довольно редкими для COVID-19 и не входят в список важных для диагностики, нет достаточного количества достоверных данных о воспалительных процессах переднего отдела глаза и связи их с COVID-19, а также возникающих на фоне проводимого лечения. **Цель:** изучить развитие воспалительных заболеваний переднего отдела глаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. **Пациенты и методы.** В Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ наблюдались 88 пациентов с подтвержденной перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 различной степени тяжести. Основным методом лабораторной диагностики является выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, мокроты больного. Серодиагностика COVID-19 включает определение IgG-, IgM-антител к SARS-CoV-2 в крови с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Острый конъюнктивит при COVID-19 встречается довольно редко и является ранним признаком заболевания. В комплексной неспецифической топической терапии вирусных конъюнктивитов при COVID-19 наряду с этиопатогенетическим системным лечением следует использовать местные глазные лекарственные препараты с иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Конъюнктивит во время пандемии может быть единственным признаком COVID-19. Развитие аллергических конъюнктивитов при COVID-19, возможно, связано не только с воздействием вирусного агента, но и зависит от токсического влияния лекарственных препаратов, использующихся в комплексном лечении данного заболевания. Увеличение числа пациентов с эписклеритом после перенесенной коронавирусной инфекции нуждается в дальнейшем детальном изучении с учетом анализа данных лабораторных исследований этой группы больных и накопления клинического материала. **Заключение.** Офтальмологические проявления при COVID-19 носят разнообразный характер, поражая различные структуры глаза, возникают на разных сроках — как в период течения заболевания, так и после клинического выздоровления и, безусловно, нуждаются в дальнейшем учете, изучении и структуризации.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, конъюнктивит, метод полимеразной цепной реакции, гиалуроновая кислота, гепарин

**Для цитирования:** Яни Е.В., Орлова Е.Н., Селиверстова К.Е. Особенности заболеваний переднего отдела глаза у пациентов, перенесших COVID-19. *Офтальмология*. 2021;18(2):253-259. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-253-259>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Features of Diseases of the Anterior Part of the Eye in Patients after COVID-19

E.V. Yani, E.N. Orlova, K.E. Seliverstova

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

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):253–259**

There are quite systematic data of the ophthalmic manifestations in SARS-CoV-2, on the presence of conjunctivitis in patients with COVID-19, as well as on the detection of viruses in the lacrimal fluid and eye tissues. And, although ophthalmic manifestations are considered rather rare for COVID-19 and are not included in the list of important for diagnosis, there is not enough reliable data on the inflammatory processes of the eye's anterior part and their connection with COVID-19, as well as those arising against the background of the treatment. **Purpose.** To study the development of inflammatory diseases of the anterior part of the eye in patients who have undergone the new coronavirus infection COVID-19. **Patients and methods.** In the Department of Infectious and Allergic Eye Diseases of the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 88 patients with confirmed transferred new coronavirus infection COVID-19 of varying severity were observed. The main method of laboratory diagnostics is the detection of SARS-CoV-2 RNA in swabs from the nasopharynx, the patient's sputum. Serodiagnostics of COVID-19 includes the determination of IgG-, IgM-antibodies to SARS-CoV-2 in the blood in an enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Acute conjunctivitis associated with COVID-19 is quite rare and is an early sign of the disease. In the complex nonspecific topical therapy of viral conjunctivitis in COVID-19, along with etiopathogenetic systemic treatment, local eye medications with immunomodulatory and antiviral activity should be used. Conjunctivitis during a pandemic may be the only sign of COVID-19. The development of allergic conjunctivitis in COVID-19 is possibly associated not only with the effect of a viral agent, but also depends on the toxic effect of drugs used in the complex treatment of this disease. The increase in the number of patients with episcleritis after the postponed coronavirus infection needs further detailed study, with the analysis of laboratory data from this group of patients and the accumulation of clinical material. **Conclusion.** Ophthalmic manifestations in COVID-19 are very different, affecting various structures of the eye, occur at different periods — both during the course of the disease and after clinical recovery, and, of course, need further consideration, study and structuring.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, conjunctivitis, polymerase chain reaction method, hyaluronic acid, heparin

**For citation:** Yani E.V., Orlova E.N., Seliverstova K.E. Features of Diseases of the Anterior Part of the Eye in Patients after COVID-19. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):253–259. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-253-259>

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

**There is no conflict of interests**

Заболевание COVID-19, вызванное новым коронавирусом, впервые диагностировали в декабре 2019 года в Китае. С тех пор данная патология распространилась по всему миру. Причиной заболевания является новый, ранее не известный вирус, который относится к семейству Coronaviridae — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2]). Тяжелый острый респираторный синдром ранее вызывал другой коронавирус — SARS-CoV-1. SARS-CoV-2 имеет такие же рецептор-связывающие домены, как и SARS-CoV-1, вызывает похожие системные патологические проявления в организме и имеет сходные эпидемиологические особенности [1, 2].

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК β-коронавирус с наружной липидной оболочкой, геном которого на 96,2 % идентичен геному CoV летучей мыши, которую считают его природным хозяином [3]. Этот геном стал патогенным для человека в результате мутаций и последующего инфицирования промежуточного хозяина, возможно, панголина [4].

Хотя прямых данных о том, что репликация SARS-CoV-1 приводит к развитию конъюнктивита и других глазных заболеваний нет, в литературе имеются сведения о том, что передача SARS-CoV-1 может осуществляться через конъюнктиву глаза [5], что иллюстрирует

возможность контактного или воздушно-капельного пути заражения.

На данный момент в медицинской литературе имеются достаточно систематизированные данные об офтальмологических проявлениях при SARS-CoV-2, о наличии конъюнктивита у заболевших COVID-19 пациентов, а также об обнаружении вирусов в слезной жидкости и тканях глаза [6]. И хотя офтальмологические проявления до сих пор считаются довольно редкими для COVID-19 и не входят в список важных для диагностики, нет достаточного количества достоверных данных о воспалительных процессах переднего отдела глаза и связи их именно с COVID-19, а также возникающих на фоне проводимого лечения.

К сожалению, конъюнктивиту как раннему офтальмологическому признаку COVID-19 уделяется мало внимания. Однако возникновение конъюнктивита, особенно в совокупности с одним или несколькими основными симптомами, например с респираторными проявлениями или повышением температуры тела, должно стать поводом для беспокойства.

Источником инфекции является инфицированный SARS-CoV-2 человек. Причем у больного клинические проявления могут быть выражены, а может иметь место бессимптомное носительство [3, 4, 7, 8]. Основной путь передачи инфекции SARS-CoV-2 — воздушно-капельный,

например при разговоре, кашле, чихании, но контактный путь передачи тоже возможен, так как вирус длительное время сохраняется на поверхности контаминированных предметов.

SARS-CoV-2 внедряется в клетку человека при взаимодействии шиповидного белка (spike (S)-protein), экспрессируемого на наружной поверхности липидной мембраны вириона, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) на поверхности клеток человека [3, 4]. Так как АПФ-2 присутствует в клетках легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, жировой ткани и некоторых других органов, развивается полиорганное поражение, характерное для COVID-19. Биологические жидкости, в том числе и слеза, также являются источником вирусной инфекции, а слизистые оболочки глаза представляют собой входные ворота для инфекции, за счет контакта с которыми повышается риск проникновения вируса в организм.

Возникновение конъюнктивита при различных вирусных инфекциях отличается частотой распространения и тяжестью течения. Так, при аденовирусной инфекции острый конъюнктивит встречается более чем в 80 % случаев, при ротавирусной инфекции — в 39 % случаев. В то же время следует обратить внимание на то, что признаки воспаления конъюнктивы не являются единственными, а входят в состав симптомокомплекса, включающего повышение температуры тела, катаральные явления, недомогание, одышку, головную боль и др.

Известно, что передача SARS-CoV-2 чаще всего происходит воздушно-капельным путем при тесном контакте с зараженными пациентами или через прямой контакт с инфицированными людьми или зараженными объектами [9, 10]. Соблюдение норм социальной и индивидуальной защиты чрезвычайно важно для предотвращения распространения инфекции. Содержащие вирус аэрозольные частицы, попадающие в окружающую среду при чихании, кашле и выдохе, могут попасть на слизистую оболочку рта, носа и конъюнктиву. По этой причине все работники здравоохранения, находящиеся в контакте с пациентом, у которого подозревается COVID-19, должны защищать глаза очками, рот и нос — фильтрующими масками, экраном для защиты лица.

С первых дней борьбы с пандемией в России Министерством здравоохранения для специалистов, работающих в сфере оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, изданы и постоянно обновляются «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции».

В зарубежных публикациях, посвященных офтальмологическим поражениям при коронавирусной инфекции, выделяют две группы клинических проявлений: первая группа включает заболевания глаз, непосредственно связанные с поражением вирусом SARS-CoV-2, вторая группа учитывает глазные проявления, возникшие в результате лечения данного заболевания.

По последним клиническим рекомендациям Минздрава РФ лечение коронавирусной инфекции (COVID-19) включает применение гидроксихлорохина, азитромицина (в сочетании с гидроксихлорохином), фавипиравира, препаратов интерферона-альфа, а также ремдесивира, умифеновира. Токсическое воздействие данных препаратов на орган зрения зависит от разовой и кумулятивной дозы, длительности применения препарата, лекарственного взаимодействия, возраста и общего состояния пациента, а также перенесенных заболеваний органа зрения [11]. Клинические проявления варьируют от кератопатии до макуло- и ретинопатии, неврита зрительного нерва.

В свете указанных выше данных о COVID-19 можно отметить, что поверхность глаза является потенциальной тканью-мишенью для проникновения SARS-CoV-2 [12, 13].

В период текущей пандемии в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ наблюдались 88 пациентов (45 женщин и 43 мужчины в возрасте от 26 до 69 лет) с подтвержденной перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 различной степени тяжести. Базируясь на собственном опыте ведения данной группы больных, решили разделить офтальмологические поражения переднего отдела глаза при COVID-19 на 3 группы: I группа — ранние проявления заболевания; II группа — офтальмологические проявления в остром периоде заболевания, включающие три подгруппы: IIa — патогенетические проявления, IIb — проявления на фоне лечения, IIc — дефекты ухода; III группа — поздние проявления COVID-19.

**I группа (ранние проявления).** При патогенном воздействии на конъюнктиву SARS-CoV-2 развивается острая воспалительная реакция с отеком век, конъюнктивы (хемозом) различной степени выраженности, возникающим при транссудации и экссудации белка и клеток плазмы из конъюнктивальных капилляров в интерстициальное пространство соединительной ткани. Отек конъюнктивы чаще локализуется в переходной складке и в области бульбарной конъюнктивы. Под воздействием медиаторов воспаления происходит дилатация сосудов с развитием конъюнктивальных инъекций различной степени выраженности. Иницируется лейкоцитарный или лимфоцитарный воспалительный каскад.

При конъюнктивитах вирусной этиологии, в том числе и при COVID-19, выявляются дистрофические изменения клеток эпителия, преобладание в экссудате лимфоцитарных и гистиоцитарных клеток. Экссудат при остром конъюнктивите состоит в основном из полинуклеаров, образующих скопления вокруг сосудов и в подэпителиальном слое конъюнктивы. В поздних периодах инфильтрация характеризуется примесью лимфоцитов, эозинофилов и плазматических клеток. Помимо инфильтрации, в воспаленной ткани

конъюнктивы отмечаются пролиферативные изменения в соединительнотканых элементах. При некоторых конъюнктивитах в лимфоидной ткани наблюдается образование очаговых скоплений клеточных элементов в виде фолликулов; их присутствие и развитие определяет особые формы фолликулярных конъюнктивитов. При вирусных конъюнктивитах наибольшие изменения обнаруживаются в эпителиальных клетках конъюнктивы, поскольку такие вирусы, как SARS-CoV-2, обладают эпителиотропностью. Возникает деструкция клеток эпителия, вакуолизация цитоплазмы и ядер, фрагментация ядер хроматина, накопление кислой фосфатазы [14, 15].

Клиническая картина конъюнктивита при COVID-19 не отличается особой специфичностью. Постановка диагноза базируется на анамнестических данных, физикальном обследовании, данных биомикроскопии и результатах лабораторных исследований.

Конъюнктивит при COVID-19 сопровождается общей симптоматикой в виде поражения респираторного тракта, катаральных явлений, общей слабости, повышения температуры тела, головной боли, поражения желудочно-кишечного тракта и др. Глазные проявления, как правило, предшествуют системному поражению, являясь ранними симптомами заболевания. Продолжительность конъюнктивита составляет от 3 дней до 2 недель.

Основным методом лабораторной диагностики является выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, мокроты больного. Определение РНК чаще всего проводят методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). ОТ-ПЦР — высокоспецифичный тест, информативность которого близка к 100 %. Серодиагностика COVID-19 включает определение IgG-, IgM-антител к SARS-CoV-2 в крови в иммуноферментном анализе.

У пациентов **I группы (ранние проявления)**, включавшей 17 пациентов (11 женщин и 6 мужчин), из данных анамнеза по месту жительства при обращении был диагностирован острый конъюнктивит, сопровождавшийся повышением температуры тела, ознобом, катаральными явлениями. Диагноз был подтвержден положительным ПЦР-тестом мазка из носоглотки на COVID-19. После проведения курса лечения, соблюдения условий изоляции и получения отрицательных результатов ПЦР-тестов на COVID-19 данные пациенты с остаточными жалобами обратились на амбулаторный прием в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. При обращении была зарегистрирована клиническая картина, характеризовавшаяся умеренной гиперемией и отеком век, слизистой оболочки глаза, небольшим количеством характерного отделяемого в конъюнктивальной полости, образованием фолликулов и точечных или сливных геморрагий, возникших в результате внедрения вирусного агента. Учитывая временной промежуток течения заболевания, конъюнктивит у пациентов I группы носил подострый характер и не отличался яркими клиническими проявлениями.

Изучив данные доступной литературы, можно отметить, что практически нет информации о специфическом лечении конъюнктивита, вызванного COVID-19. Исходя из Федеральных клинических рекомендаций по лечению конъюнктивитов, можно определить следующий алгоритм комплексной терапии — применение препаратов с иммуномодулирующей и противовирусной активностью, в которые входят:

- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 дифенгидрамин, глазные капли, инстилляции от 4 до 8 раз в день до нормализации клинической картины;
- аминокислоты, глазные капли, инстиллянии 3–4 раза в день до нормализации клинической картины;
- дезоксирибонуклеат натрия, раствор для местного и наружного применения, инстиллянии 3–4 раза в день до нормализации клинической картины.

Для профилактики развития такого осложнения, как транзиторный синдром сухого глаза, в данной клинической группе пациентам рекомендовали использование препаратов искусственной слезы без консервантов на основе гиалуроновой кислоты (натриевая соль гиалуроновой кислоты 1 мг), содержащих гепарин натрия 1300 МЕ, инстиллянии от 3 до 6 раз в день 2–3 месяца.

В период пандемии для лечения каждого пациента используются только индивидуальные подписанные флаконы глазных капель.

## **II группа — офтальмологические проявления в остром периоде заболевания:**

### **IIa — патогенетические проявления**

Данная группа включала 4 пациента (1 женщина и 3 мужчины) с васкулитами конъюнктивы, которые развивались в конце второй недели течения новой коронавирусной инфекции и характеризовались жалобами на покраснение глаз, не выраженную распирающую боль, дискомфорт, быструю утомляемость. При офтальмологическом осмотре выявлялись признаки раздражения век и конъюнктивы, инъекция сосудов конъюнктивы с формированием микроаневризм в виде ампул или веретена. Изменений со стороны роговицы и глублежащих отделов зарегистрировано не было. Проводимое лечение включало использование комбинированного препарата Дексаметазон + Гентамицин в инстилляциях 3 раза в день в течение 2 недель, а также препаратов искусственной слезы на основе гиалуроновой кислоты, содержащих гепарин, в инстилляциях от 3 до 6 раз в день длительно. На фоне проведенной терапии наблюдалась нормализация клинической картины и полное выздоровление.

### **IIb — офтальмологические проявления на фоне лечения**

Клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению коронавирусной инфекции (COVID-19) включали использование препаратов разной направленности действия: ремдесивир/фавипиравир; гидроксихлорохин; лопинавир/ритонавир. Это сильнодействующие

лекарственные средства, обладающие определенным спектром побочных действий, в том числе влияющих на орган зрения, наиболее частые из которых: колебание остроты зрения, нарушение аккомодации, кератопатия, отек роговицы и др.

В группе офтальмологических проявлений на фоне лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, находящихся под наблюдением в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз, было 19 больных с различной патологией. У 12 пациентов (7 женщин и 5 мужчин) были зарегистрированы признаки аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита. Аллергические проявления со стороны глаз отмечались на 2–3-й неделе течения вирусного заболевания и характеризовались классическими признаками офтальмоаллергоза: жалобы на покраснение и отек век, покраснение глаз, зуд, слезотечение. Клинически отмечались гиперемия и отек век, гиперемия конъюнктивы, хемоз бульбарной конъюнктивы различной степени выраженности, яркая фолликулярная реакция в нижнем своде, точечные краевые инфильтраты по лимбу, эпителиопатия.

Исходя из анамнестических данных, наличие аллергических реакций в общем и сезонной аллергии в частности были отмечены только у 5 пациентов. Учитывая пик первой волны COVID-19 в мае–июне 2020 г., возникновение аллергической реакции нельзя объяснить только перенесенной новой коронавирусной инфекцией и проведенной терапией.

У пациентов было проведено лечение с применением глазной мази гидрокортизон 1 % на кожу век в течение 5–7 дней, инстилляций антигистаминных глазных капель 2 раза в день в течение 14 дней с дальнейшим использованием кромогликатов 3 раза в день в течение месяца, а также препаратов искусственной слезы на основе гиалуроновой кислоты, содержащих гепарин, в инстилляциях от 3 до 6 раз в день длительно. На фоне проведенной терапии наблюдалась постепенная нормализация клинической картины и полное выздоровление.

У 7 пациентов (3 женщины и 4 мужчины) данной группы была диагностирована рецидивирующая эрозия роговицы. У 5 пациентов процесс был односторонним, у 2 — с поражением двух глаз. Заболевание начиналось остро на 2–3-й неделе инфекционного заболевания и характеризовалось выраженным болевым синдромом, отеком и покраснением век, глаз, светобоязнью, слезотечением, снижением остроты зрения. Данное состояние отмечалось впервые. Все пациенты этой группы в качестве терапии COVID-19 принимали фавипиравир. Клинически были зарегистрированы отек и гиперемия век, гиперемия конъюнктивы, смешанная инъекция сосудов конъюнктивы с преобладанием перикорнеальной, на роговице в центральной и парацентральной зонах — эрозии небольших размеров. На фоне проводимого лечения — использования кератопротекторов (гликированные гликозаминогликаны) в инстилляциях 3 раза в день, препаратов искусственной слезы без консервантов

на основе гиалуроновой кислоты (натриевая соль гиалуроновой кислоты 1 мг), содержащих гепарин натрия 1300 МЕ в инстилляциях от 3 до 6 раз в день 2–3 месяца, а также мазевой формы средства смазывающего офтальмологического, в состав которого входит гепарин натрия 1300 МЕ для применения в ночное время в течение 2–3 месяцев, удалось добиться клинического выздоровления у всех пациентов.

#### **IIc — пациенты с дефектами ухода**

Данная группа включала 11 пациентов (4 женщины и 7 мужчин), перенесших тяжелую форму новой коронавирусной офтальмоинфекции и проходивших лечение в отделении интенсивной терапии. По мере улучшения общего состояния у пациентов этой группы появлялись жалобы на дискомфорт в глазах, боль, резь, слезотечение, покраснение глаз, снижение остроты зрения. У 6 пациентов процесс носил односторонний характер, у 5 — регистрировалось поражение двух глаз. При обращении на амбулаторный прием в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца пациентам был диагностирован трофический кератоконъюнктивит с характерной клинической картиной и проведено следующее лечение: инстиллянии антисептических препаратов (пиклоксидин, бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмоний) — 3 раза в день; кератопротекторы (гликированные гликозаминогликаны) — 3 раза в день; слезозаместительная терапия препаратами искусственной слезы без консервантов на основе гиалуроновой кислоты (натриевая соль гиалуроновой кислоты 1 мг), содержащих гепарин натрия 1300 МЕ, — 3 раза в день и мазевой формы средства смазывающего офтальмологического, в состав которого входит гепарин натрия 1300 МЕ, для применения в ночное время. Данный алгоритм терапии был использован длительное время — от 4 до 6 месяцев. У всех пациентов IIc группы отмечалась постепенная нормализация состояния роговицы, у 5 пациентов — с формированием нежного облаковидного помутнения и незначительным снижением остроты зрения.

**III группа пациентов с поздними проявлениями COVID-19** включала 37 человек. Из них 29 пациентов (14 женщин и 15 мужчин) в различные сроки после выздоровления обратились с жалобами на остро возникшие отек и покраснение века, болезненность при мигании. У всех пациентов такое состояние было зарегистрировано впервые, в большинстве случаев процесс носил односторонний характер, но у 4 пациентов отмечалось двухстороннее поражение. При обращении был диагностирован ячмень верхнего или нижнего века и проведена следующая терапия: инстиллянии комбинированных глазных капель (дексаметазон + гентамицин) — 3 раза в день, обработка кожи пораженного века комбинированной глазной мазью (дексаметазон + гентамицин) — 3 раза в день и препараты искусственной слезы на основе гиалуроновой кислоты и гепарина — 3 раза в день, курсом от 10 до 14 дней. Затем, после отторжения некротического стержня, использовали рассасывающую

терапию: инстилляцией антисептических препаратов (пиклоксидин, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний) — 3 раза в день; обработка кожи пораженного века глазной мазью (гидрокортизон 1%) — 3 раза в день и препараты искусственной слезы на основе гиалуроновой кислоты и гепарина — 3 раза в день, курсом от 10 до 14 дней. Внутрь пациенты получали адсорбенты в течение 14 дней.

В большинстве случаев лечение ячменя проводили консервативно, в 3 случаях после образования халязиона потребовалось хирургическое лечение.

8 пациентов из III группы (5 женщин и 3 мужчины) находились под наблюдением в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз с диагнозом «эпиклерит». У всех пациентов это была первая манифестация процесса, в анамнезе наличия системных и аллергических заболеваний зарегистрировано не было, степень тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 варьировала от легкой до средней. У всех больных процесс носил односторонний характер. Выраженность клинических признаков колебалась от легкой до средней степени тяжести.

На фоне проводимой терапии в виде инстилляций комбинированных глазных капель (дексаметазон + гентамицин) — 3 раза в день 10–14 дней с переходом на инстилляцию дексаметазона 0,1 % с постепенным снижением кратности закапывания от 3 до 1 раза в день в течение 14 дней; длительного (до 1 мес.) использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (бромфенак) — 1 раз в день и препаратов искусственной слезы на основе гиалуроновой кислоты и гепарина — 3 раза в день, с добавлением в острый период НПВС и антигистаминных препаратов внутрь острое состояние удалось купировать. Всем пациентам дано направление на обследование по поводу системной патологии (ревматологической, аллергической и др.).

Учитывая вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

- острый конъюнктивит при COVID-19 встречается довольно редко и является ранним признаком заболевания. Воспалительная реакция со стороны конъюнктивы может носить не выраженный характер и не привлечь внимание врача при осмотре. Однако, учитывая данные о большой вероятности мутаций нового вируса, пациенты с COVID-19 должны быть отнесены в группу риска развития вирусного конъюнктивита, так же как и наличие конъюнктивита должно помочь врачам в выявлении системных проявлений инфекции;

- хотя положительный результат ОТ-ПЦР при скобе с конъюнктивы встречается редко, необходимы дальнейшие исследования для формирования полного понимания относительно присутствия генетического материала SARS-CoV-2 в образцах конъюнктивы и определения возможности передачи вируса через слизистую оболочку глаза и/или секреты;

- в комплексной неспецифической топической терапии вирусных конъюнктивитов при COVID-19, наряду с этиопатогенетическим системным лечением, следует использовать глазные лекарственные препараты для местного применения с иммуномодулирующей и противовирусной активностью;

- конъюнктивит во время пандемии может быть единственным признаком COVID-19, в связи с этим офтальмологам нужно быть предельно внимательными и осторожными при обследовании пациентов, следовать санитарным правилам и инструкциям по использованию средств индивидуальной защиты;

- развитие аллергических конъюнктивитов при COVID-19, возможно, связано не только с воздействием вирусного агента, но и зависит от наличия сезонных аллергенов, а также от токсического влияния лекарственных препаратов, использующихся в комплексном лечении данного заболевания;

- возникновение рецидивирующих эрозий роговицы у некоторых пациентов, принимавших фавипиравир, можно объяснить токсическим действием препарата, что приводит к снижению слезопродукции, изменению химического состава слезы и формированию неполноценной прекорнеальной слезной пленки. В то же время состояние слезопродукции у этих пациентов до заболевания нам не известно;

- для профилактики развития трофического кератоконъюнктивита необходимо использование кератопротекторов и слезозаменителей в период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии с последующим наблюдением врача-офтальмолога;

- формирование у пациентов, перенесших COVID-19, ячменя и халязиона, видимо, связано с нарушением системного и местного иммунитета на фоне вирусного процесса, изменением со стороны желудочно-кишечного тракта в результате проводимого лечения, а также с недостаточной инсоляцией в летний период пандемии из-за отсутствия возможности пребывания в зонах с повышенным УФ-индексом;

- увеличение частоты эписклерита после перенесенной коронавирусной инфекции нуждается в дальнейшем детальном изучении с анализом данных лабораторных исследований этой группы больных и накоплением клинического материала;

- офтальмологические проявления при COVID-19 носят разнообразный характер, поражая различные структуры глаза, возникают на разных сроках — как в период течения заболевания, так и после клинического выздоровления и, безусловно, нуждаются в дальнейшем учете, изучении и структуризации.

#### **УЧАСТИЕ АВТОРОВ:**

Яни Е.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных или анализ и интерпретацию данных;  
Орлова Е.Н. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;  
Селиверстова К.Е. — подготовка статьи и ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- To K.F., Lo A.W. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *The Journal of pathology*. 2004 Jul;203(3):740–743. DOI: 10.1002/path.1597
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7(1):1. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Tu H., Tu S., Gao S., Shao A., Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *The Journal of infection*. 2020;81(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.011
- Peiris J.S., Yuen K.E., Osterhaus A., Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003 Dec 18;349(25):2431–2441. DOI: 10.1056/NEJMra032498
- Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*. 2020 Jun;92(6):589–594. DOI: 10.1002/jmv.25725
- Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer T., Thiel V., Janke C., Guggemos W., Seilmaier M., Drosten C., Vollmar P., Zwirgmaier K., Zange S., Wölfel R., Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine*. 2020;382(10):970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468.30
- Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J., Guo Q., Song T., He J., Yen H.L., Peiris M., Wu J. SARS-Cov-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*. 2020 ;382(12):1177–1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737
- Смирнов В.С., Тотолян Арег.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10(2):259–268. [Smirnov V.S., Totolyan A.A. Innate immunity in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infekciya i immunitet* 2020;10(2):259–268 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440
- Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–469. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x
- Javorac D., Grahovac L., Manić L., Stojilković N., Anđelković M., Bulat Z., Đukić-Čosić D., Curčić M., Djordjević A.B. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2020 Oct;144:111639. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111639
- Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020;395:e39. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5
- Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *The British journal of ophthalmology*. 2020;104:297–298. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
- BenEzra D. Blepharitis and Conjunctivitis. Guidelines for diagnosis and treatment. *Editorial. glosa* 2006 248 p.
- Нероев В.В., Вахова Е.С. Заболевания конъюнктивы. В кн.: *Офтальмология. Национальное руководство*. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошето-вой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 418 с. [Neroev V.V., Vakhova E.S. Diseases of the conjunctiva. In: *Ophthalmology. National leadership*. Ed. by Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroeva V.V., Takhchidi H.P. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 418 p (In Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Яни Елена Владимировна  
кандидат медицинских наук, начальник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Орлова Елена Николаевна  
кандидат медицинских наук, ученый секретарь  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Селиверстова Ксения Евгеньевна  
заведующая отделением инфекционных и аллергических заболеваний глаз, врач-офтальмолог  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Helmholts National Medical Research Center of Eye Diseases  
Yani Elena V.  
PhD, head of the Infectious and Allergic Eye Diseases Department  
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholts National Medical Research Center of Eye Diseases  
Orlova Elena N.  
PhD, scientific secretary  
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholts National Medical Research Center of Eye Diseases  
Seliverstova Ksenia E.  
head of the Infectious and Allergic Eye Diseases Department, ophthalmologist  
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

# Новые возможности бесконсервантной терапии глаукомы



А.А. Антонов



И.В. Козлова



А.А. Витков

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

## РЕЗЮМЕ

## Офтальмология. 2021;18(2):260–265

В составе большинства средств, применяемых в терапии глаукомы, имеется консервант в различных концентрациях. На фоне длительной местной терапии у пациентов с глаукомой может развиваться синдром сухого глаза (ССГ). Выраженность симптомов зависит от количества используемых средств и наличия в них консерванта. На фоне прогрессирования ССГ может снижаться приверженность терапии глаукомы и, следовательно, эффективность проводимого лечения. В настоящее время на рынке доступны новые бесконсервантные гипотензивные средства, содержащие бримонидин, а также фиксированную комбинацию (ФК) дорзоламида и тимолола. Цель исследования — сравнительная оценка гипотензивного эффекта и переносимости бесконсервантных препаратов ФК дорзоламида 20 мг/мл и тимолола 5 мг/мл (Дортимол Антиглау ЭКО) и бримонидина 2 мг/мл (Брим Антиглау ЭКО) при переводе с аналогичных препаратов, содержащих консервант, у пациентов с компенсированной глаукомой. **Пациенты и методы.** В рамках проспективного клинического исследования было обследовано 60 пациентов (60 глаз) с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой, у которых применяли комбинированную гипотензивную терапию. В 1 группе (30 пациентов, 30 глаз) заменяли комбинации дорзоламид/тимолол или бринзоламид/тимолол на бесконсервантный препарат «Дортимол Антиглау ЭКО». Во 2-й группе (30 пациентов, 30 глаз) заменяли препараты бримонидина в составе медикаментозного режима на бесконсервантный препарат «Брим Антиглау ЭКО». Оценивали уровень роговично-компенсированного ВГД до смены терапии и через 1 месяц. Субъективные ощущения и объективные признаки оценивали при осмотре и с помощью опросника, который был составлен с целью изучения переносимости терапии. **Результаты.** Перевод на бесконсервантную комбинацию дорзоламида и тимолола привел к снижению жалоб на раздражение, слезотечение и ощущение инородного тела. Контроль эффективности не выявил достоверного изменения ( $p > 0,05$ ) показателя роговично-компенсированного внутриглазного давления (ЮРСс). При переводе на препарат «Брим Антиглау ЭКО» в составе местного гипотензивного режима показатели внутриглазного давления достоверно снизились ( $p < 0,05$ ). Средний суммарный балл, характеризующий непереносимость препарата, при оценке пациентом уменьшился в 2,4 раза, лечащим врачом — в 1,9 раза. Степень гиперемии конъюнктивы по фотографической шкале МакМонниса снизилась в обеих группах. **Заключение.** Препараты, не содержащие консерванты, могут быть рекомендованы большинству пациентов с глаукомой в качестве стартового лечения и для замены текущей терапии.

**Ключевые слова:** глаукома, гипотензивная терапия, бесконсервантная терапия, глазная поверхность, дорзоламид, тимолол, бримонидин

**Для цитирования:** Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А. Новые возможности бесконсервантной терапии глаукомы. *Офтальмология*. 2021;18(2):260–265. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-260-265>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# New Opportunities in Non-Preservative Glaucoma Therapy

A.A. Antonov, I.V. Kozlova, A.A. Vitkov

Research Institute of Eye Diseases

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

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):260–265

Most of the medicines used for the treatment of glaucoma include a preservative in various concentrations. With long-term topical therapy, patients with glaucoma may develop dry eye syndrome (DES). The severity of symptoms depends on the number of drugs used and the presence of a preservative in them. Against the background of DES progression, compliance to glaucoma therapy may decrease, and, consequently, the effectiveness of the treatment may decrease. Currently, new non-preservative hypotensive drugs containing brimonidine, as well as a fixed combination (FC) of dorzolamide and timolol, are available on the market. Purpose: to compare assessment of the hypotensive effect and tolerability of preservative-free drugs FC Dorzolamid 20 mg/ml, Timolol 5 mg/ml (Dortmol Antiglau ECO) and Brimonidine 2 mg/ml (Brim Antiglau ECO) when switching from similar drugs containing a preservative in patients with compensated glaucoma. **Patients and methods.** In this prospective clinical study, 60 patients (60 eyes) with compensated primary open-angle glaucoma on combined topical therapy were examined. In group 1 (30 patients, 30 eyes), the combinations of dorzolamide / timolol or brinzolamide / timolol were switched with the non-preservative Dortmol Antiglau ECO. In group 2 (30 patients, 30 eyes), the brimonidine as part of the medication regimen were replaced with the non-preservative Brim Antiglau ECO. The level of corneal-compensated IOP was assessed before the switch in therapy and after 1 month. Subjective feelings and objective signs of the treatment's use were monitored during examination and using a questionnaire, which was compiled to study the tolerance of therapy. **Results.** Switching to a preservative-free combination of dorzolamide and timolol resulted in a reduction in complaints of irritation, lacrimation, and foreign body sensation. The efficiency control did not reveal a significant change ( $p > 0.05$ ) in the corneal-compensated intraocular pressure (IOPcc). When transferred to the Brim Antiglau ECO as part of the local hypotensive treatment, intraocular pressure decreased significantly ( $p < 0.05$ ). The average total score characterizing drug intolerance, when evaluated by the patient, decreased by 2.4 times, by the attending physician-by 1.9 times. The degree of conjunctival hyperemia on the MacMonnies photographic scale decreased in both groups. **Conclusion.** Preservative-free drugs can be recommended for most patients with glaucoma as a starting treatment and as a replacement for current therapy.

**Keywords:** glaucoma, hypotensive therapy, non-preservative therapy, ocular surface, dorzolamide, timolol, brimonidine

**For citation:** Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A. New Opportunities in Non-Preservative Glaucoma Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):260–265. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-260-265>

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

**There is no conflict of interests**

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Необходимость в длительной местной гипотензивной терапии глаукомы очевидна. В связи с этим усилия исследователей направлены на поиск решений по минимизации возможных побочных эффектов, в том числе связанных с наличием в глазных каплях консервантов и стабилизаторов. Одной из таких возможностей считается использование бесконсервантных форм.

В настоящее время в офтальмологической практике большинство используемых гипотензивных средств содержит консервант в различных концентрациях. Это сказывается на качестве жизни больных глаукомой, их приверженности лечению и, следовательно, эффективности терапии [1].

Несмотря на то что лечение глаукомы рекомендовано начинать с назначения одного препарата, часто глаукома диагностируется на продвинутой и далеко зашедшей стадии, при которых монотерапия не может обеспечить необходимый уровень снижения ВГД. В большинстве таких случаев удается добиться компенсации ВГД с помощью нескольких препаратов разных групп. Однако такое решение связано с увеличением хронической экспозиции консерванта на глазной поверхности [2].

В последнее время особую актуальность приобретает проблема развития синдрома сухого глаза (ССГ)

у пациентов с глаукомой. Основные симптомы ССГ: жжение, покраснение, раздражение глаз, повышенная зрительная утомляемость, а также колебания остроты зрения в течение дня. У пациентов с глаукомой выраженность симптомов коррелирует с количеством используемых гипотензивных средств, а также наличием в них консерванта.

Ранняя диагностика ССГ у пациентов с глаукомой является важной частью персонализированного подхода к лечению и позволяет определить необходимость бесконсервантной терапии.

В настоящее время имеется большое количество исследований, посвященных сравнительной эффективности и переносимости одинаковых гипотензивных лекарственных препаратов с консервантами и без них [3, 4]. К настоящему времени они частично объединены в ряд систематических обзоров [5–8] и в два метаанализа [9, 10].

Среди бесконсервантных препаратов относительно давно используются аналоги простагландинов. Однако при неэффективности стартовой монотерапии требуется усиление гипотензивного режима, возможное только посредством добавления новых препаратов с консервантом. В последнее время на рынке появились новые бесконсервантные формы как дорзоламида, ФК дорзоламида и тимолола, так и бримонидина.

A.A. Antonov, I.V. Kozlova, A.A. Vitkov

Contact information: Antonov Aleksey A. [niigb.antonov@gmail.com](mailto:niigb.antonov@gmail.com)

New Opportunities in Non-Preservative Glaucoma Therapy

Среди них доступны, как препараты для монотерапии (Брим Антиглау ЭКО (бримонидин 2 мг/мл), Дор Антиглау ЭКО (дорзоламид 20 мг/мл); «АО Варшавский фармацевтический завод Польшфарма», Польша), так и фиксированные комбинации (Дортимол Антиглау ЭКО (дорзоламид 20 мг/мл и тимолол 5 мг/мл), Бимикомби Антиглау ЭКО (биматопрост 0,3 мг/мл и тимолол 5 мг/мл); «АО Варшавский фармацевтический завод Польшфарма», Польша).

**Цель исследования:** сравнительная оценка гипотензивного эффекта и переносимости бесконсервантных препаратов ФК Дорзоламида 20 мг/мл и Тимолола 5 мг/мл (Дортимол Антиглау ЭКО) и Бримонидина 2 мг/мл (Брим Антиглау ЭКО) при переходе на использование аналогичных препаратов, содержащих консервант, у пациентов с компенсированной глаукомой.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в группе из 60 пациентов (60 глаз) с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой, использовавших комбинированную гипотензивную терапию:

1-я группа — 30 пациентов (30 глаз) применяли комбинацию дорзоламид/тимолол или бринзоламид/тимолол;

2-я группа — 30 пациентов (30 глаз) применяли препараты бримонидина в составе медикаментозного режима.

Всех пациентов по медицинским показаниям и с учетом клинической картины заболевания переводили на режим бесконсервантной терапии препаратами «Дортимол Антиглау ЭКО» (1-я группа) и «Брим Антиглау ЭКО» (2-я группа).

При глаукоме на обоих глазах у каждого пациента оценивали состояние одного глаза с более выраженными клиническими симптомами.

Причины перевода пациентов на бесконсервантную терапию:

- аллергические реакции;
- дискомфорт при закапывании;
- синдром сухого глаза;
- подготовка к хирургическому лечению.

В исследовании оценивали уровень роговично-компенсированного ВГД до изменения терапии и через 1 месяц после применения. Субъективные ощущения и объективные признаки при применении лечения контролировали при осмотре и с помощью опросника, который был составлен с целью изучения переносимости терапии. Всем пациентам задавали вопрос о постоянном уровне комфорта на фоне местной гипотензивной терапии:

«Чувствовали ли вы дискомфорт в глазах на протяжении дня в течение последних 48 часов?»

Варианты ответов: Нет, Да. Если «Да», то выберите варианты и оцените в баллах:

- Раздражение/жжение/ощущение покалывания.
- Зуд.
- Слезотечение.
- Ощущение инородного тела.

- Ощущение сухости глаз.

Баллы оценки каждого симптома: 0 — нет; 1 — присутствует, но не мешает; 2 — мешает; 3 — сильно мешает.

Выясняли также ощущения при использовании препаратов в момент закапывания в глаз:

«Чувствовали ли вы необычные ощущения после применения капель?»

Варианты ответов: Нет, Да. Если «Да», то выберите варианты и оцените в баллах:

- Раздражение / жжение / ощущение покалывания.
- Зуд.
- Слезотечение.
- Ощущение инородного тела.
- Ощущение сухости глаз.

Баллы оценки каждого симптома совпадали с предыдущим вопросом.

Вопрос: «Как бы вы оценили переносимость применяемого препарата?» предполагал четыре варианта ответа, за каждый из которых начисляли определенное количество баллов. Применяли обратную шкалу: 0 — хорошая; 1 — удовлетворительная; 2 — не очень хорошая; 3 — неудовлетворительная. Ответ на данный вопрос давали пациенты и лечащий врач до и на фоне лечения бесконсервантными препаратами. Больше количество баллов указывало на плохую переносимость терапии.

У всех пациентов применяли стандартные методы исследования, необходимые для диагностики глаукомы и оценки состояния глазной поверхности. Визометрию осуществляли с помощью таблицы Головина — Сивцева по общепринятой методике: монокулярно в стандартных условиях освещенности с определением лучшей остроты зрения с максимально переносимой коррекцией.

Биомикроскопию проводили на щелевой лампе Reichert Xcel 250 (Reichert, США). Оценивали состояние век, конъюнктивы, роговицы, глубину передней камеры, структуру радужки, пигментной каймы зрачка и его реакцию на свет, наличие и локализацию помутнений в хрусталике, состояние стекловидного тела. Отдельно характеризовали наличие и степень гиперемии бульбарной и тарзальной конъюнктивы с помощью фотографической шкалы МакМонниса (от 0 до 5).

Дополнительно объективно оценивали следующие критерии по шкале в баллах (0 — отсутствие; 1 — легкая степень; 2 — средняя степень; 3 — тяжелая степень):

- Изменение цвета кожи век.
- Блефарит.
- Воспаление/отек век.
- Изменение конъюнктивы, фолликуло-папиллярный конъюнктивит.

Исследование угла передней камеры проводили методом гониоскопии с использованием гониоскопа Magna View (Ocular Instruments, США), оценивали степень открытия, выраженность пигментации и наличие псевдоэксфолиаций. Проводили непрямую офтальмоскопию линзой 78D (Ocular Instruments, США). Оценивали состояние диска зрительного нерва (ДЗН), его размер

и форму, цвет и равномерность нейроретинального пояса, локализацию, форму и глубину экскавации, соотношение ее размера к размеру ДЗН, положение сосудистого пучка, наличие и степень выраженности перипапиллярной атрофии хориоидеи, состояние макулярной зоны и сосудов сетчатки.

Состояние полей зрения оценивали с использованием стандартной автоматической периметрии с помощью прибора Humphrey Field Analyzer 750 (Zeiss, Германия). Пациентам проводили тест 24-2 с исследованием точек центрального поля зрения. Измерение ВГД и биомеханических показателей фиброзной оболочки глаза выполняли с помощью прибора Ocular Response Analyzer (Reichert, США).

Статистическую обработку результатов проводили с применением методов параметрической статистики после проверки нормальности распределения показателей. Описательные методы включали расчет среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность различий результатов в группах исследовали с помощью статистического пакета MedCalc, рассчитывали *p*-значение, считая достаточным уровень *p* < 0,05. Суммарные средние баллы, полученные при заполнении опросников, анализировали графическим методом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

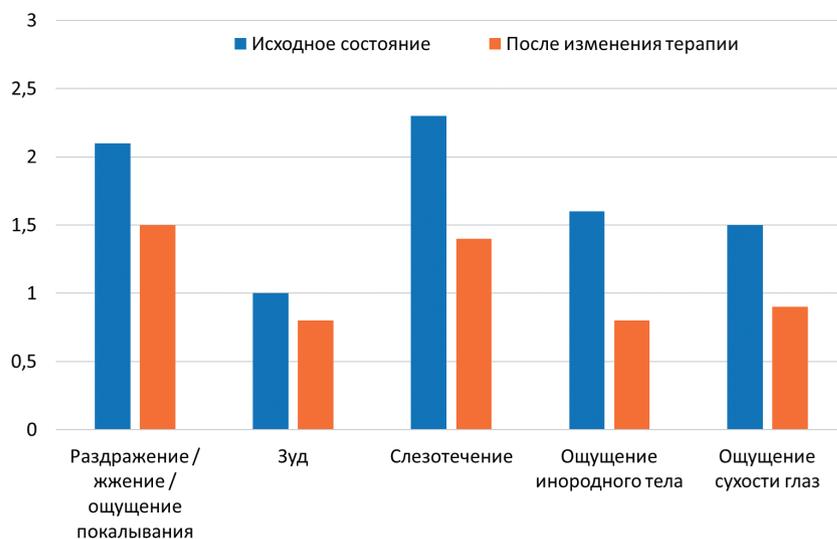
Субъективно пациенты хорошо оценивали переход на бесконсервантную терапию, отмечая снижение жалоб и улучшение состояния глаз. Это касалось как ощущения при использовании препарата, так и в течение дня. На фоне применяемого лечения с помощью капель, содержащих консервант, основные жалобы были связаны со слезотечением и раздражением глаза. Пациенты были готовы терпеть дискомфорт в процессе закапывания при условии, что он существенно уменьшится через несколько минут. Долгосрочные ощущения были поводом для обращения к офтальмологу и прекращения использования препарата.

Перевод на бесконсервантную комбинацию дорзоламида 20 мг/мл и тимолола 5 мг/мл привел к снижению жалоб,

что выражалось в изменении среднего балла при оценке состояния дискомфорта в глазах на протяжении дня (рис. 1).

Контроль эффективности получаемой гипотензивной терапии в группе 1 не выявил достоверного изменения (*p* > 0,05) показателя роговично-компенсированного внутриглазного давления (IOPcc), отмечалась тенденция к снижению показателей офтальмотонуса, в том числе аналогичного при тонометрии по Гольдману (IOPg), что могло быть связано с повышением комплаенса и приверженности лечению на фоне снижения субъективных ощущений от терапии. Биомеханические показатели фиброзной оболочки глаза, определяемые при двунаправленной пневмоапланации роговицы, также оставались на прежнем уровне. После изменения терапии выявлено некоторое увеличение соотношения фактора резистентности роговицы (CRF) и роговичного гистерезиса (CH), что является признаком компенсации внутриглазного давления (табл. 1).

При переводе на препарат «Дортимол Антиглау ЭКО» выявлено улучшение субъективных и объективных критериев переносимости терапии. Одновременно с уменьшением симптомов раздражения глазной поверхности



**Рис. 1.** Средний балл при ответе на вопрос «Чувствовали ли вы дискомфорт в глазах на протяжении дня в течение последних 48 часов?» в группе 1

**Fig. 1.** Average score when answering the question "Have you felt any discomfort in your eyes daily during the last 48 hours?" in group 1

**Таблица 1.** Результаты в группе терапии с переводом с комбинации дорзоламид/тимолол или бринзоламид/тимолол на препарат Дортимол Антиглау ЭКО (*n* = 30)

**Table 1.** Results in the group switched from the combination of dorzolamide / timolol or brinzolamide / timolol to the Dortmol Antiglau ECO (*n* = 30)

	Показатели тонометрии, мм рт. ст. / IOP values, mm Hg		Биомеханические показатели, мм рт. ст. / Biomechanical properties, mm Hg	
	IOPg	IOPcc	CRF	CH
Исходное состояние / The initial state	16,8 ± 1,8	16,9 ± 1,9	11,1 ± 1,5	10,8 ± 1,4
После изменения терапии / After switching therapy	15,7 ± 2,1	16,5 ± 2,2	10,7 ± 1,5	10,5 ± 1,4

установлено снижение среднего суммарного балла, характеризующего переносимость препарата, по данным опроса пациентов и офтальмологов. У пациентов данный показатель снизился с 2,3 до 0,7. Лечащие доктора оценили перевод на бесконсервантную терапию уменьшением переносимости с 2,5 до 0,6 одновременно со снижением степени гиперемии из диапазона 2–3 балла в диапазон 0–1 балл.

Сходная ситуация наблюдалась во второй группе пациентов, в которой на фоне терапии препаратами, содержащими консервант, ключевыми жалобами были ощущение инородного тела и зуд (рис. 2). После изменения терапии данные симптомы существенно купировались, что позволило сохранить у данных пациентов компоненты терапии без изменения действующих веществ.

При переводе на препарат «Брим Антиглау ЭКО» в составе местного гипотензивного режима показатели внутриглазного давления снизились достоверно ( $p < 0,05$ ). Биомеханические показатели фиброзной оболочки глаза демонстрировали тенденцию к увеличению с некоторым изменением доверительного интервала (табл. 2).

При переводе на препарат «Брим Антиглау ЭКО» установлено улучшение показателей субъективной и объективной оценки безопасности лечения. Средний суммарный балл, характеризующий переносимость препарата, по данным опроса пациентов

и офтальмологов снизился. При оценке пациентом произошло изменение в 2,4 раза, лечащим врачом — в 1,9 раза. Степень гиперемии конъюнктивы по фотографической шкале МакМонниса в среднем уменьшилась с 2,2 до 0,5 балла.

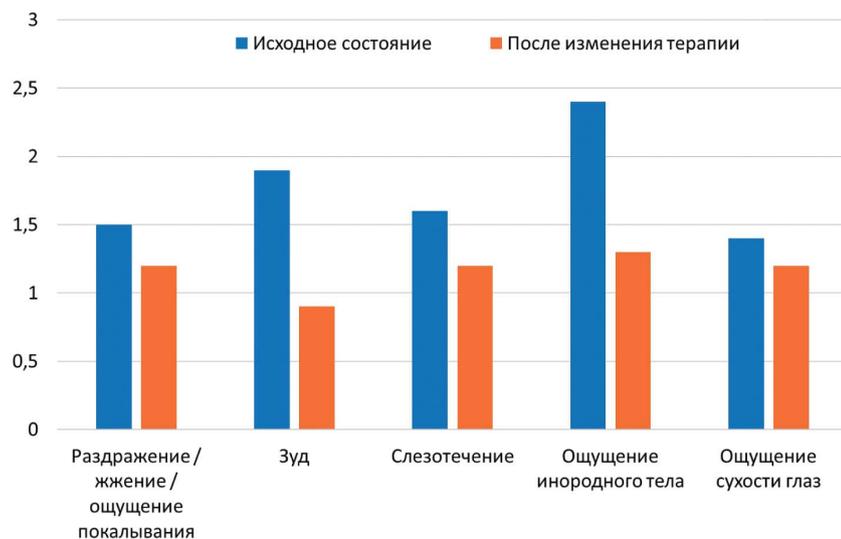
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая особенности терапии глаукомы, которая направлена на достижение стабильных зрительных функций пациента и носит пожизненный характер, бесконсервантная терапия приобретает особо важное значение. Это связано с тем, что соблюдение режима лечения зависит от комплаенса, который определяется рядом факторов, включая переносимость местных препаратов. Побочные эффекты гипотензивного лечения и некомплаентность зачастую связаны с консервантом, содержащимся в каплях, что продемонстрировало данное исследование. Перевод пациентов на бесконсервантные препараты привел к существенному улучшению субъективных ощущений и объективных критериев состояния глазной поверхности при сохранении и даже улучшении эффективности в отношении снижения внутриглазного давления.

Бесконсервантная терапия глаукомы имеет преимущества, связанные с хорошей переносимостью лечения, снижением риска синдрома сухого глаза, лучшим прогнозом для возможной хирургии. Арсенал препаратов

для снижения внутриглазного давления, не содержащих бензалкония хлорид, расширяется, и новые возможности терапии глаукомы связаны с лекарственными формами в современном флаконе, позволяющем сохранять стерильность раствора и использовать его в течение 90 суток с обеспечением комфорта относительно манипуляций для пациента. Такими препаратами являются производимые АО «Варшавский фармацевтический завод Польшфарма»: Брим Антиглау ЭКО (бримонидин 2 мг/мл), Дор Антиглау ЭКО (дорзоламид 20 мг/мл), Дортимол Антиглау ЭКО (дорзоламид 20 мг/мл и тимолол 5 мг/мл), Бимикомби Антиглау ЭКО (биматопрост 0,3 мг/мл и тимолол 5 мг/мл).

Эффективность бесконсервантной терапии в ряде случаев выше за счет лучшего соблюдения рекомендаций. В данной работе это было



**Рис. 2.** Средний балл при ответе на вопрос «Чувствовали ли вы дискомфорт в глазах на протяжении дня в течение последних 48 часов?» в группе 2

**Fig. 2.** Average score when answering the question “Have you felt any discomfort in your eyes daily during the last 48 hours?” in group 2

**Таблица 2.** Результаты в группе терапии с переводом бримонидина на препарат «Брим Антиглау ЭКО» ( $n = 30$ )

**Table 2.** Results in the group switched from brimonidine to Brim Antiglau ECO ( $n = 30$ )

	Показатели тонометрии, мм рт. ст. / IOP values, mm Hg		Биомеханические показатели, мм рт. ст. / Biomechanical properties, mm Hg	
	IOPg	IOPcc	CRF	CH
Исходное состояние / The initial state	18,6 ± 2,3	17,9 ± 2,2	11,0 ± 1,6	10,4 ± 1,8
После изменения терапии / After switching therapy	17,2 ± 2,0	16,6 ± 2,3	11,2 ± 2,0	11,0 ± 1,9

продемонстрировано для бесконсервантной формы бримонидина 2 мг/мл (Брим Антиглау ЭКО). Тенденцию к улучшению компенсации офтальмотонуса наблюдали также в группе терапии комбинацией дорзоламида 20 мг/мл и тимолола 5 мг/мл (Дортимол Антиглау ЭКО).

Препараты, не содержащие консерванты, могут быть рекомендованы большинству пациентов с глаукомой в качестве стартового лечения и для замены текущей терапии. Более высокая приверженность лечению обеспечивает длительное сохранение зрительных функций,

а лучшее состояние глазной поверхности и снижение проявлений синдрома сухого глаза позволяет получать лучшие результаты, в том числе при необходимости перехода к хирургическим методам лечения.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Антонов А.А. — концепция и дизайн исследования, литературный обзор, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование;

Козлова И.В. — литературный обзор, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;

Витков А.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(4):13–22. [Erichiev V.P., Ambartsumyan K.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma = Natsionalnyi zhurnal glaucoma*. 2014;13(4):13–22 (In Russ.).]
2. Еричев В.П., Волжанин А.В. Бесконсервантная терапия глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020;19(1):69–78. [Erichiev V.P., Volzhanin A.V. Non-preservative glaucoma treatment. *National Journal glaucoma = Natsionalnyi zhurnal glaucoma*. 2020;19(1):69–78 (In Russ.).] DOI: 10.25700/NJG.2020.01.10
3. Карлова Е.В., Петров С.Ю., Германова В.Н. Фиксированная комбинация без консерванта в лечении первичной открытоугольной глаукомы и офтальмогипертензии: исследование VISIONARY (EUPAS22204). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):76–84. [Karlova E.V., Petrov S.Y., Germanova V.N. Preservative-free fixed combination in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the VISIONARY Study (EUPAS22204). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):76–84 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013604176
4. Дорофеев Д.А., Крыжановская А.В., Цыганов А.З. Эффективность гипотензивной бесконсервантной терапии фиксированной комбинацией биматопроста и тимолола (промежуточные результаты). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):73–80. [Dorofeev D.A., Kryzhanovskaya A.V., Ciganov A.Z. Effectiveness of antihypertensive conservative-free therapy with fixed combination of bimatoprost and timolol (intermediate results). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(2):73–80 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013602173
5. Hollo G., Katsanos A., Boboridis K.G., Ircek M., Konstas A.G.P. Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs*. 2018;78(1):39–64. DOI: 10.1007/s40265-017-0843-9
6. Konstas A.G., Hollo G. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(9):1271–1283. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182983
7. Konstas A.G., Quaranta L., Realini T. Overview of the [corrected] travoprost/timolol BAK-free fixed combination. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(5):757–766. DOI: 10.1517/14656566.2012.662485
8. Swymer C., Neville M.W. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1506–1510. DOI: 10.1345/aph.1R229
9. Cucherat M., Stalmans I., Rouland J.F. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted Indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J Glaucoma*. 2014;23(1):e69–75. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182a075e6
10. Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K., Astakhov Y., Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol* 2016;10:445–454. DOI: 10.2147/OPHT.91402

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Антонов Алексей Анатольевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела глаукомы  
ул. Россоломо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Козлова Ирина Владимировна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела глаукомы  
ул. Россоломо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-3885-9649>

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Витков Александр Александрович

младший научный сотрудник отдела глаукомы  
ул. Россоломо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

### ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases

Antonov Alexey A.

PhD, leading researcher

Rossolimo str., 11A,B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

Research Institute of Eye Diseases

Kozlova Irina V.

PhD, leading researcher

Rossolimo str., 11A,B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-3885-9649>

Research Institute of Eye Diseases

Vitkov Aleksandr A.

junior researcher

Rossolimo str., 11A,B, Moscow, 119021, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

## Структурно-функциональные корреляции у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы



В.И. Котелин



С.Ю. Петров



А.И. Журавлева



М.В. Зуева



И.В. Цапенко

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):266–275

**Цель:** изучить корреляционные взаимосвязи в диагностике пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), используя данные электроретинографии и оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки. **Пациенты и методы.** Исследование выполнено в двух клинических подгруппах пациентов (35 человек, 55 глаз) с II и III стадией ПОУГ в группе возрастной нормы (28 здоровых лиц, 32 глаза). Оценивали толщину комплекса ганглиозных клеток (КГК), включая слой нервных волокон сетчатки (СНВС), слой ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и внутренний плексиформный слой (ВПС) в макулярной области по девяти сегментам. Выполнен корреляционный анализ морфометрических показателей КГК в продвинутых стадиях ПОУГ с данными ранее проведенной электроретинографии: транзистентной паттерн-электроретинограммы (Т-ПЭРГ) и стационарной (С-ПЭРГ) паттерн-ЭРГ и фотопического негативного ответа (ФНО). **Результаты.** Выявлено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) истончение всех слоев КГК сетчатки во всех исследуемых секторах. Между двумя подгруппами обследуемых зафиксированы достоверные ( $p < 0,05$ ) различия во всех морфометрических признаках. У пациентов 1-й подгруппы наибольшие различия морфологических показателей от значений группы контроля отмечены в нижнем, верхнем парафовеальном секторе слоя ГКС, а также в височном перифовеальном квадранте. Во 2-й подгруппе значительные изменения толщины слоев внутренней сетчатки были зафиксированы для верхнего и нижнего перифовеального сектора СНВС и височных пара- и перифовеальных квадрантов слоя ГКС. Наиболее значительная степень тесноты морфофункциональных соотношений выявлена для параметров С-ПЭРГ. Амплитуда С-ПЭРГ прямо коррелировала с толщиной СНВС в носовом секторе перифовеа ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,01$ ) в 1-й подгруппе пациентов и толщиной ГКС в носовом секторе перифовеа во 2-й подгруппе ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,01$ ). Выявлены умеренные взаимосвязи между индексом N95/P50 Т-ПЭРГ и толщиной СНВС в верхнем секторе перифовеа ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), пиковой латентностью N95 Т-ПЭРГ и толщиной СНВС в верхнем секторе перифовеа ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ) у больных 1-й подгруппы. А у больных 2-й подгруппы отмечена корреляция амплитуды N95 Т-ПЭРГ и толщины ГКС в нижнем секторе перифовеа ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$ ), пиковой латентности N95 и толщины СНВС в верхнем секторе парафовеа ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная зависимость между значениями амплитуды ФНО от изолинии и толщиной слоя ГКС в височном секторе перифовеа ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ) у больных со II стадией ПОУГ. Амплитуда ФНО от пика b-волны у больных с III стадией ПОУГ коррелировала с толщиной СНВС в носовом секторе перифовеа ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ). **Заключение.** Представлены специфические закономерности морфофункциональных изменений параметров внутренних слоев сетчатки у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ, которые могут быть использованы в качестве клинических маркеров при определении индивидуальной терапевтической стратегии.

**Ключевые слова:** электроретинография, морфофункциональные корреляции, продвинутые стадии первичной открытоугольной глаукомы, оптическая когерентная томография, сетчатки

**Для цитирования:** Котелин В.И., Петров С.Ю., Журавлева А.И., Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональные корреляции у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология.* 2021;18(2):266–275. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Structural and Functional Correlations in Patients with Advanced Stages of Primary Open-Angle Glaucoma

V.I. Kotelin, S.Yu. Petrov, A.N. Zhuravleva, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko

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

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):266-275

**Purpose:** To study the correlations in the diagnosis of patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma (POAG) using data from electroretinography and optical coherence tomography (OCT) of the retina. **Methods.** The study was performed in two clinical subgroups of patients (35 people, 55 eyes) with stages II and III POAG and the age-matched control group (28 healthy people, 32 eyes). The thickness of the ganglion cell complex (GCC), including the retinal nerve fiber layer (RNFL), the retinal ganglion cell layer (RGC), and the inner plexiform layer (INL) in the macular region, was assessed in nine segments. Correlation analysis of morphometric parameters of GCC in advanced POAG was performed with data from previously performed electroretinography: the transient pattern-ERG (T-PERG), stationary pattern-ERG (S-PERG), and photopic negative response (PhNR). **Results.** Statistically significant ( $p < 0.01$ ) thinning of all layers of the GCC was revealed in all studied sectors. Significant ( $p < 0.05$ ) differences in all morphometric characteristics were recorded between the two subgroups. In patients of the 1st subgroup, the greatest differences in morphological parameters from the control group's values were noted in the lower, upper parafoveal sectors of the RGC layer, as well as in the temporal perifoveolar quadrant. In the 2nd subgroup, significant changes in the thickness of the inner retina layers were recorded for the upper and lower peripheral sectors of the RNFL and the temporal para- and peripheral quadrants of the RGC layer. In the study of morphological-functional relationships, the most significant correlations were revealed for the parameters of S-PERG. The amplitude of S-PERG directly correlated with the thickness of RNFL in the nasal sector of the perifovea ( $r = 0.86$ ;  $p < 0.01$ ) in the 1st subgroup of patients and the thickness of the RGC in the nasal sector of the perifovea in the 2nd subgroup ( $r = 0.84$ ;  $p < 0.01$ ). Moderate relationships were revealed between the N95/P50 T-PERG index and the RNFL thickness in the upper sector of the perifovea ( $r = 0.46$ ;  $p < 0.05$ ), the peak N95 T-PERG latency, and the RNFL thickness in the upper sector of the perifovea ( $r = -0.43$ ;  $p < 0.05$ ) in patients of the 1st subgroup. In patients of the 2nd subgroup, there was a correlation between the amplitude of N95 T-PERG and the thickness of the RGC in the lower sector of the perifovea ( $r = -0.42$ ;  $p < 0.01$ ), the peak latency of N95, and the thickness of the RNFL in the upper sector of the parafovea ( $r = -0.31$ ;  $p < 0.05$ ). A direct correlation was established between the PhNR amplitude from the baseline and the thickness of the RGC layer in the perifovea's temporal sector ( $r = 0.72$ ;  $p < 0.01$ ) in patients with stage II POAG. The PhNR amplitude from the b-wave peak in patients with stage III POAG correlated with the RNFL thickness in the perifovea's nasal sector ( $r = 0.51$ ;  $p < 0.01$ ). **Conclusion.** Specific patterns of morphological-functional changes in the parameters of the retina's inner layers in patients with advanced POAG are presented, which can be used as clinical markers in determining an individual therapeutic strategy.

**Keywords:** electroretinography, morphological and functional correlations, advanced stages of primary open-angle glaucoma, retinal optical coherence tomography

**For citation:** Kotelin V.I., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and Functional Correlations in Patients with Advanced Stages of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):266-275. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире и связана со значительным снижением качества жизни и инвалидизацией населения [1]. Течение заболевания длительное время остается бессимптомным вплоть до продвинутых стадий патологического процесса [2]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее частой формой заболевания [1].

Несмотря на то что в настоящее время активно изучаются маркеры ранней диагностики этого заболевания [3], важным является вопрос об изучении диагностических критериев продвинутых стадий глаукомы для адекватного терапевтического и хирургического лечения и индивидуального подхода при моделировании терапевтической стратегии.

Результаты нашего предыдущего исследования показали, что для развитой и продвинутой стадий ПОУГ

изменения амплитуды фотопического негативного ответа (ФНО) прямо зависят от силы вспышки и наиболее значительны в электроретинограмме (ЭРГ) на яркую вспышку 3,0 кд·сек/м<sup>2</sup> [4]. Кроме того, было обнаружено, что снижение амплитуды транзистентной и стационарной паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ) выражено тем значительнее, чем меньше угловой размер стимула, что говорит о доминирующем снижении активности ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) парвосистемы при прогрессировании глаукомы. Мы предположили, что такая зависимость потери амплитуды ответа от размера стимула может специфически отражать структурно-функциональные изменения в сетчатке, связанные с неадаптивной пластичностью.

Однако несмотря на то, что значительное внимание уделяется изучению структурных и функциональных взаимосвязей в тестах для ранней диагностики ПОУГ, остаются слабо изученными морфофункциональные

корреляции, характеризующие развитые и далеко зашедшие стадии глаукомы.

**Целью** нашей работы было изучение морфофункциональных корреляционных взаимосвязей в диагностике пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ, используя данные электроретинографии и ОКТ сетчатки.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 35 пациентов (55 глаз), из которых у 19 женщин и 16 мужчин была ПОУГ II и III стадии. Все пациенты были разделены на две подгруппы соответственно стадии болезни. В первую подгруппу вошли 24 пациента (27 глаз) с ПОУГ развитой стадии. Вторая подгруппа включала 24 пациента (28 глаз) с ПОУГ далеко зашедшей стадии. Средний возраст исследуемых пациентов составил  $63,1 \pm 7,7$  года (51–76), средний возраст пациентов в 1-й подгруппе составил  $63,3 \pm 7,8$  года (52–76 лет), во 2-й подгруппе —  $62,5 \pm 7,5$  года (51–76 лет).

В качестве контрольной группы использованы данные ЭРГ и ОКТ, полученные у 28 относительно здоровых лиц (32 глаза), сопоставимых по возрасту (51–72 года, средний возраст  $59,8 \pm 5,9$  года) без глаукомы и другой офтальмопатологии (возрастная норма). Критерием включения в группу сравнения со стороны органа зрения было также отсутствие травм и операций в анамнезе, допустимая сопутствующая офтальмопатология: начальная катаракта, миопия слабой степени, допустимая соматическая патология была представлена преимущественно синдромом артериальной гипертензии, хронической ишемической болезнью сердца и межпозвоночным остеохондрозом.

Каждому пациенту было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визиометрию, рефрактометрию, пневмотонометрию (Nidek NT-530P, Япония), биомикроскопию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию (Heidelberg Edge Perimeter, Германия) по алгоритму “Adaptive Staircase Thresholding Algorithm (ASTA) 30-2”. Выполняли также конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию (Heidelberg Retina Tomograph — III, Германия) и ОКТ сетчатки (Heidelberg Spectralis OCT, Германия).

При проведении ОКТ оценивали толщину слоев внутренней сетчатки — комплекса ганглиозных клеток (КГК), включающего слой нервных волокон сетчатки (СНВС), слой ГКС и внутренний плексиформный слой (ВПС). Производили количественную оценку толщины каждого из слоев КГК по девяти сегментам: в центре и по квадрантам в парафовеальной (диаметр сканирования 1–3 мм) и перифовеальной (диаметр сканирования 3–6 мм) области.

Согласно ряду исследований, посвященных проблемам диагностики глаукомы с помощью ОКТ, морфометрический анализ внутренних слоев сетчатки макулярной зоны имеет высокую степень достоверности в начальных стадиях глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и по уровню надежности соотносится

с измерением параметров сетчатки перипапиллярной области [5–10]. В нашем исследовании проведен корреляционный анализ морфометрических показателей комплекса ГКС в продвинутых стадиях ГОН с данными электрофизиологических исследований.

В предыдущем исследовании [4] статистический анализ данных электроретинографии, проведенный для двух вышеперечисленных подгрупп пациентов, не показал значимых различий между параметрами ЭРГ. В связи с этим для анализа закономерностей, полученных в ЭФИ, все больные были объединены в единую группу пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ. Однако, учитывая статистически значимые различия в изучаемых параметрах ОКТ, обнаруженные нами для развитой и продвинутой стадий ПОУГ, в данной работе мы выполнили отдельный анализ результатов электроретинографии для двух подгрупп и оценили для них морфофункциональные корреляции, сопоставляя специфические показатели ЭРГ и ОКТ сетчатки. Мы анализировали ЭРГ, полученные с помощью диагностической системы RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). Оценивали амплитуду и пиковую латентность транзистентной паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) при частоте реверсии черно-белых паттернов (4 рев/сек), стационарной (steady-state) ПЭРГ (16 рев/сек) по стандартам ISCEV [11] и ФНО, полученного в ЭРГ на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд-сек/м<sup>2</sup>) [12] с естественной шириной зрачка [13]. Детальное описание методов проведения ЭФИ описано ранее [4, 13].

Статистический анализ результатов был проведен при помощи электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 StatSoft Inc. (США) и SPSS 22 (IBM). Результаты обработки данных были представлены в виде таблиц с описательной статистикой. Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее и стандартное отклонение. Согласованность распределения с нормальным определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка (W). Для сравнения нормально-распределенных независимых выборок использовали *t*-критерий Стьюдента. Выполняли корреляционный анализ: для вычисления линейной зависимости между непрерывными признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. Степень показателя тесноты связи между параметрами качественно оценивали по шкале Чеддока (0,1–0,3 — слабая, 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — заметная, 0,7–0,9 — высокая, 0,9–0,99 — весьма высокая). Различия считались значимыми в случае, если уровень значимости для соответствующих критериев составлял  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ПОУГ II и III стадии происходило существенное и статистически значимое ( $p < 0,01$ ) истончение всех слоев КГК сетчатки во всех исследуемых секторах (центральный, верхний парафовеальный, верхний перифовеальный, нижний перифовеальный, нижний

параfoвеальный, носовой перифовеальный, носовой параfoвеальный, височный перифовеальный, височный параfoвеальный). Кроме того, статистический анализ показал значимость различий между двумя исследуемыми подгруппами ( $p < 0,05$ ) по всем вышеперечисленным признакам.

У пациентов 1-й подгруппы изменениям в большей степени был подвержен слой ГКС. Наибольшее различие (истончение толщины слоя сетчатки) от нормативных данных отмечено в нижнем, верхнем параfoвеальном секторе слоя ГКС, а также в височном перифовеальном секторе этого слоя (разница в процентном соотношении от нормы составила 40–45 %). Наименьшие различия (на 8–9 %) в толщине слоев сетчатки зафиксированы для СНВС (верхний и височный параfoвеальные сектора, височный перифовеальный сектор).

Во 2-й подгруппе пациентов максимальные изменения толщины слоев внутренней сетчатки (55–59 % от значений группы контроля) были отмечены для СНВС (верхний и нижний перифовеальные сектора) и слоя ГКС (височный пара- и перифовеальные сектора). Минимальные отличия толщины КГК от данных возрастной нормы (78–83 % от нормативных значений) установлены в височном пара- и перифовеальном, нижнем параfoвеальном СНВС, а также в височном перифо-веальном ВПС (табл. 1).

P. Cifuentes-Canorea и соавт. [14] в 2018 г. изучили толщину КГК макулярной области сетчатки, используя функцию сегментации сетчатки по секторам, на аналогичном ОКТ-приборе. Авторы сравнили толщину сетчатки у здоровых лиц, пациентов с офтальмогипертензией, больных ПОУГ с начальной и продвинутой стадиями.

**Таблица 1.** Анализ данных ОНТ в макулярной области

**Table 1.** Analysis of OCT data in the macular area

Сектор СНВС / RNFL sector	II стадия ПОУГ / Moderate glaucoma	III стадия ПОУГ / Advanced glaucoma	Возрастная норма / Age-matched norm
Центральный / Center	11,4 ± 1,2*	9,4 ± 1,6**	12,7 ± 2,0
Верхний перифовеальный / Upper perifoveal sector	30,5 ± 3,9**	22,3 ± 3,6**	38,0 ± 4,4
Верхний параfoвеальный / Upper parafoveal sector	23,4 ± 1,9*	18,4 ± 1,4**	25,2 ± 2,6
Нижний перифовеальный / Inferior perifoveal sector	30,1 ± 3,6**	21,5 ± 2,9**	39,4 ± 5,3
Нижний параfoвеальный / Lower parafoveal sector	21,6 ± 1,9**	19,3 ± 1,8**	24,7 ± 2,4
Носовой перифовеальный / Nasal perifoveal sector	34,5 ± 7,1**	29,4 ± 5,7**	47,9 ± 6,8
Носовой параfoвеальный / Nasal parafoveal sector	18,3 ± 2,1**	16,6 ± 1,6**	22,1 ± 1,6
Височный перифовеальный / Temporal perifoveal sector	18,0 ± 2,7*	16,3 ± 1,9**	19,7 ± 1,5
Височный параfoвеальный / Temporal parafoveal sector	16,6 ± 1,9*	14,1 ± 1,3**	18,0 ± 1,4
Сектор слоя ГКС / GCL sector			
Центральный / Center	11,8 ± 1,4**	9,2 ± 2,1**	15,3 ± 3,5
Верхний перифовеальный / Upper perifoveal sector	28,3 ± 4,4**	22,1 ± 2,2**	34,8 ± 3,0
Верхний параfoвеальный / Upper parafoveal sector	37,1 ± 2,9**	31,0 ± 3,5**	52,1 ± 4,7
Нижний перифовеальный / Inferior perifoveal sector	27,9 ± 5,9**	23,0 ± 4,7**	33,3 ± 2,4
Нижний параfoвеальный / Lower parafoveal sector	35,5 ± 5,9**	30,7 ± 5,7**	51,4 ± 4,5
Носовой перифовеальный / Nasal perifoveal sector	31,9 ± 5,4**	26,0 ± 5,5**	38,5 ± 3,0
Носовой параfoвеальный / Nasal parafoveal sector	41,0 ± 6,0**	31,2 ± 4,5**	50,6 ± 4,3
Височный перифовеальный / Temporal perifoveal sector	25,8 ± 6,3**	20,2 ± 2,4**	36,3 ± 4,5
Височный параfoвеальный / Temporal parafoveal sector	35,1 ± 3,6**	26,8 ± 5,1**	46,7 ± 5,8
Сектор ВПС / IPL sector			
Центральный / Center	18,4 ± 2,4*	14,8 ± 1,3**	20,5 ± 2,9
Верхний перифовеальный / Upper perifoveal sector	24,5 ± 3,6**	19,0 ± 2,1**	28,4 ± 2,1
Верхний параfoвеальный / Upper parafoveal sector	35,6 ± 3,9**	26,3 ± 3,4**	41,8 ± 3,6
Нижний перифовеальный / Inferior perifoveal sector	23,9 ± 2,5**	20,5 ± 2,7**	27,3 ± 2,2
Нижний параfoвеальный / Lower parafoveal sector	33,0 ± 5,1**	28,1 ± 5,1**	41,7 ± 3,9
Носовой перифовеальный / Nasal perifoveal sector	26,3 ± 3,4**	21,9 ± 3,5**	30,3 ± 2,7
Носовой параfoвеальный / Nasal parafoveal sector	34,7 ± 4,3**	27,4 ± 4,6**	42,8 ± 3,1
Височный перифовеальный / Temporal perifoveal sector	28,9 ± 4,5**	25,6 ± 2,9**	32,6 ± 2,6
Височный параfoвеальный / Temporal parafoveal sector	32,7 ± 4,7**	28,4 ± 3,5**	42,2 ± 3,4

Примечание: значение вероятности различий от нормы: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Note: RNFL — retinal nerve fiber layer, GCL — ganglion cell layer, IPL — inner plexiform layer; probability value of differences from the norm: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

В подгруппе больных с продвинутыми стадиями ПОУГ были обнаружены статистически значимые различия в толщине внутренних слоев сетчатки практически во всех исследуемых сегментах, что согласуется с данными нашего исследования, в котором пациенты были разделены на подгруппы больных со II и III стадией ПОУГ. Однако в вышеуказанном исследовании больных объединили в общую подгруппу пациентов с глаукомой в стадиях moderate и advanced (moderate-advanced), что, по нашему мнению, может уменьшать вероятность выявления более тонких изменений в сетчатке.

Немаловажно, что соотношение толщины КГК сетчатки по секторам в нашем исследовании имеет характерный «паттерн», который не меняется у пациентов с ПОУГ во II и III стадии болезни и аналогичен данным возрастной нормы. В СНВС парафовеальные сектора имеют большую толщину, чем область перифовеа, однако во ВПС и слое ГКС происходит инверсия этого соотношения, и показатели перифовеальных секторов демонстрируют большие значения толщины слоев сетчатки, чем парафовеальные квадранты. Данные согласуются с результатами работы P. Cifuentes-Canorea и соавт. [14].

Истончения СНВС и слоя ГКС в макулярной области в соответствии с определенными изменениями ЭФИ, оценивающими дисфункцию ГКС, по-видимому, могут быть определены как маркеры ГОН у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ. В настоящее время количество публикаций, посвященных корреляционному анализу данных ОКТ макулярной области сетчатки при глаукоме с показателями ЭФИ в литературе крайне мало [15, 16], а объем изучаемых признаков ограничен. Нами впервые представлена комплексная оценка корреляционных взаимосвязей между амплитудой, временными параметрами ПЭРГ и ФНО в ответ на различные стимулы и морфометрическими показателями КГК сетчатки в макулярной области с сегментацией по слоям у больных с продвинутыми стадиями ПОУГ.

### **КОРРЕЛЯЦИИ ДАННЫХ ОКТ СЕТЧАТКИ И ТРАНЗИЕНТНОЙ ПЭРГ**

Установлено, что у пациентов 1-й подгруппы (развитая стадия ПОУГ) амплитуда N95 транзистентной ПЭРГ на стимул размеров  $0,3^\circ$  имела прямые корреляции с толщиной слоя ГКС и ВПС в нижнем секторе перифовеа, а амплитуда компонента P50 на стимул углового размера  $0,8^\circ$  — с толщиной слоя ГКС в верхнем секторе пара- и перифовеа. Зафиксирована прямая зависимость уменьшения амплитуды P50 на стимул  $16^\circ$  и истончения ВПС в височном секторе перифовеа и нижнем квадранте парафовеа, а также СНВС в носовом секторе парафовеа. Значения амплитудного отношения N95/P50 на стимул углового размера  $0,8^\circ$  имели прямую корреляционную взаимосвязь с толщиной слоя ГКС в носовом секторе и СНВС в верхнем секторе перифовеально.

Уменьшение толщины ГКС в височном секторе перифовеа и СНВС в нижнем секторе парафовеа

сопровождалось удлинением времени кульминации P50 на паттерн  $0,8^\circ$ . Пиковая латентность N95 на угловой размер стимула  $0,3^\circ$  обратно коррелировала с толщиной СНВС в верхнем секторе перифовеа.

Во 2-й подгруппе больных (далеко зашедшая стадия ПОУГ) зафиксирована прямая корреляционная зависимость между амплитудой N95 на паттерн  $0,3^\circ$  и толщиной слоя ГКС в височном и нижнем секторе перифовеа. Истончение СНВС в верхнем секторе парафовеа и ВПС в верхнем секторе перифовеа прямо зависели от редукции амплитуды N95 на паттерн  $0,8^\circ$ . Амплитудное соотношение N95/P50 на паттерн  $0,8^\circ$  прямо коррелировало со СНВС в верхнем парафовеальном секторе. Кроме того, установлена прямая корреляционная взаимосвязь между амплитудой N95 на паттерн  $16^\circ$  и толщиной слоя ГКС в носовом секторе парафовеа. Время кульминации N95 на стимул углового размера  $0,3^\circ$  обратно коррелировало с СНВС в верхнем секторе парафовеа. В таблице 2 приведены наиболее сильные корреляционные взаимосвязи вышеуказанных параметров.

Выявленные корреляционные соотношения в 1-й и 2-й подгруппе имели умеренную силу. Важно отметить, что корреляционные взаимосвязи транзистентной ПЭРГ в обеих подгруппах были более сильные в перифовеальных секторах, в отличие от парафовеальных квадрантов.

### **КОРРЕЛЯЦИИ ДАННЫХ ОКТ СЕТЧАТКИ И СТАЦИОНАРНОЙ ПЭРГ**

В 1-й подгруппе пациентов амплитуда стационарной ПЭРГ на стимул углового размера  $0,3^\circ$  прямо коррелировала с толщиной слоя ГКС в носовом секторе пара- и перифовеа и СНВС в верхнем секторе перифовеа и носовом парафовеальном квадранте. Амплитуда ПЭРГ-ответов на средний стимул  $0,8^\circ$  прямо коррелировала с уменьшением толщины ГКС в верхнем секторе парафовеа. Установлена прямая корреляционная зависимость между истончением толщины СНВС во всех квадрантах перифовеальной области, а также ВПС в нижнем и верхнем секторе перифовеа и редукции амплитуды стационарной ПЭРГ на стимул углового размера  $16^\circ$  (табл. 3).

У пациентов 2-й подгруппы установлена прямая корреляционная взаимосвязь между амплитудой стационарной ПЭРГ на мелкий паттерн  $0,3^\circ$  и уменьшением толщины СНВС в височном и верхнем секторе парафовеа и височном перифовеальном квадранте. Помимо этого, указанный амплитудный параметр прямо коррелировал с толщиной слоя ГКС в верхнем секторе перифовеа и ВПС в нижнем парафовеальном секторе. Редукция амплитуды ПЭРГ-ответов на стимул углового размера  $0,8^\circ$  соответствовала истончению СНВС в нижнем секторе перифовеа и носовом секторе парафовеа, а также уменьшению толщины ВПС в височном секторе пара- и перифовеа. Выявлена статистически достоверная прямая корреляционная созависимость между амплитудой ПЭРГ на паттерн  $16^\circ$  и толщиной ГКС в носовом,

**Таблица 2.** Корреляционный анализ параметров транзистентной ПЭРГ и толщины слоев КГК в макулярной области у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ**Table 2.** Correlation analysis of parameters of the transient PERG and thickness of the GCC layers in the macular region in patients with advanced stages of POAG

II стадия ПОУГ Moderate glaucoma	Угловой размер стимула Stimulus size	Коэффициент Пирсона r-Pearson	p-критерий p-value
A, N95 & толщина ВПС в нижнем секторе перифовеа / A, N95 & IPL thickness in the lower sector of the perifovea	0,3°	0,44	0,036
A, N95 & толщина ГКС в нижнем секторе перифовеа / A, N95 & GCL thickness in the lower sector of the perifovea	0,3°	0,39	0,002
A, P50 & толщина ВПС в височном секторе перифовеа / A, P50 & IPL thickness of the temporal sector of the perifovea	16°	0,40	0,000
A, P50 & толщина ВПС в нижнем секторе парафовеа / A, P50 & IPL thickness in the lower sector of the parafovea	16°	0,31	0,018
A, P50 & толщина ГКС в верхнем секторе парафовеа / A, P50 & GCL thickness in the upper sector of parafovea	0,8°	0,33	0,025
A, P50 & толщина ГКС в верхнем секторе перифовеа / A, P50 & GCL thickness in the upper sector of the perifovea	0,8°	0,43	0,025
A, P50 & толщина СНВС в носовом секторе парафовеа / A, P50 & RNFL thickness in the nasal sector of parafovea	16°	0,32	0,007
L, N95 & толщина СНВС в верхнем секторе перифовеа / L, N95 & RNFL thickness in the upper sector of the perifovea	0,3°	-0,43	0,021
L, P50 & толщина ГКС в височном секторе перифовеа / L, P50 & GCL thickness in the temporal sector of the perifovea	0,8°	-0,38	0,048
L, P50 & толщина СНВС в нижнем секторе парафовеа / L, P50 & RNFL thickness in the lower sector of the parafovea	0,8°	-0,34	0,013
N95/P50 & толщина ГКС в носовом секторе перифовеа / N95/P50 & GCL thickness in the nasal sector of the perifovea	0,8°	0,43	0,021
N95/P50 & толщина СНВС в верхнем секторе перифовеа / N95/P50 & RNFL thickness in the upper sector of the perifovea	0,8°	0,46	0,013
III стадия ПОУГ Advanced glaucoma	Угловой размер стимула Stimulus size	Коэффициент Пирсона r-Pearson	p-критерий p-value
A, N95 & толщина ВПС в верхнем секторе перифовеа / A, N95 & IPL thickness in the upper sector of the perifovea	0,8°	0,37	0,036
A, N95 & толщина ГКС в височном секторе перифовеа / A, N95 & GCL thickness in the temporal sector of the perifovea	0,3°	0,37	0,019
A, N95 & толщина ГКС в нижнем секторе перифовеа / A, N95 & GCL thickness in the lower sector of the perifovea	0,3°	0,42	0,002
A, N95 & толщина ГКС в носовом секторе парафовеа / A, N95 & GCL thickness in the nasal sector of parafovea	16°	0,39	0,022
A, N95 & толщина СНВС в верхнем секторе парафовеа / A, N95 & RNFL thickness in the upper sector of the parafovea	0,8°	0,31	0,003
L, N95 & толщина СНВС в верхнем секторе парафовеа / L, N95 & RNFL thickness in the upper sector of the parafovea	0,3°	-0,31	0,017
N95/P50 & толщина СНВС в верхнем секторе парафовеа / N95/P50 & RNFL thickness in the upper sector of the parafovea	0,8°	0,34	0,006

Примечание: А — амплитуда (мкВ); L — пиковая латентность (мс); N95/P50 — амплитудное отношение.  
Note: A — amplitude (μV); L — peak latency (mc); N95/P50 — the amplitude ratio.

височном и нижнем секторе перифовеа, ВПС в верхнем секторе парафовеа и толщиной СНВС в носовом парафовеальном квадранте. Наиболее сильные корреляционные взаимосвязи приведены в таблице 3.

Необходимо отметить, что сила корреляционных взаимосвязей практически между всеми изучаемыми признаками в обеих подгруппах была «заметной» по шкале Чеддока, что говорит о значительной тесноте корреляционной связи.

### КОРРЕЛЯЦИИ ДАННЫХ ОКТ СЕТЧАТКИ И ФНО

У пациентов 1-й подгруппы зафиксирована прямая взаимосвязь между истончением СНВС в нижнем квадранте перифовеа и редуцией амплитуды ФНО, измеренного от пика волны b в ответ на вспышку 3,0 кд-сек/м<sup>2</sup> (табл. 4). Также отмечена прямая корреляционная зависимость между толщиной СНВС в височном секторе парафовеа и амплитудой ФНО, рассчитанной от изолинии в ответ на стимул максимальной интенсивности. Показатели амплитудного отношения ФНО/b на стимул 3,0 кд-сек/м<sup>2</sup> были тем ниже, чем тоньше СНВС в носовом секторе парафовеа. Зафиксировано, что редуция амплитуды ФНО, измеренного от пика b-волны, находится в прямой

корреляционной зависимости от толщины ГКС в височном парафовеальном квадранте. Амплитудное отношение ФНО/b на стимул средней интенсивности 1,5 кд-сек/м<sup>2</sup> прямо коррелировало с толщиной СНВС в носовом секторе перифовеа. Выявлена взаимосвязь между редуцией амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии, в ответ на вспышку 0,75 кд-сек/м<sup>2</sup>, и истончением ГКС в височном секторе перифовеа. Амплитуда ФНО, рассчитанная от изолинии, прямо коррелировала с толщиной ГКС в носовом квадранте парафовеа.

Во 2-й подгруппе зафиксирована прямая корреляционная взаимосвязь амплитуды ФНО, измеренного от пика b-волны, на стимул максимальной силы и толщины СНВС в носовом секторе перифовеа. Мы установили, что ФНО, рассчитанный от изолинии, в ответ на стимул 1,5 кд-сек/м<sup>2</sup> имеет корреляционную взаимосвязь с толщиной СНВС в носовом секторе парафовеа. Показатели амплитудного отношения ФНО/b на стимул средней интенсивности 1,5 кд-сек/м<sup>2</sup> уменьшались при истончении ВПС в височном секторе парафовеа, а также слоя ГКС в нижнем перифовеальном квадранте. В таблице 4 представлены наиболее сильные корреляционные зависимости данных показателей.

**Таблица 3.** Корреляционный анализ данных стационарной ПЭРГ и ОНТ у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ**Table 3.** Correlation analysis of the steady-state PERG and OCT data in patients with advanced stages of POAG

II стадия ПОУГ Moderate glaucoma	Угловой размер стимула Stimulus size	Коэффициент Пирсона r-Pearson	p-критерий p-value
P-N & толщина ВПС в верхнем секторе перифовеа / P-N & IPL thickness in the upper sector of the perifovea	16°	0,61	0,045
P-N & толщина ВПС в нижнем секторе перифовеа / P-N & IPL thickness in the lower sector of the perifovea	16°	0,54	0,043
P-N & толщина ГКС в верхнем секторе парафовеа / P-N & GCL thickness in the upper sector of the parafovea	0,8°	0,47	0,007
P-N & толщина ГКС в носовом секторе парафовеа / P-N & GCL thickness in the nasal sector of parafovea	0,3°	0,76	0,032
P-N & толщина СНВС в верхнем секторе перифовеа / P-N & RNFL thickness in the upper sector of the perifovea	16°	0,63	0,003
P-N & толщина СНВС в верхнем секторе перифовеа / P-N & RNFL thickness in the upper sector of the perifovea	0,3°	0,53	0,008
P-N & толщина СНВС в височном секторе перифовеа / P-N & RNFL thickness in the temporal sector of the perifovea	16°	0,45	0,035
P-N & толщина СНВС в нижнем секторе перифовеа / P-N & RNFL thickness in the lower sector of the perifovea	16°	0,63	0,002
P-N & толщина СНВС в носовом секторе парафовеа / P-N & RNFL thickness in the nasal sector of parafovea	0,3°	0,71	0,029
P-N & толщина СНВС в носовом секторе перифовеа / P-N & RNFL thickness in the nasal sector of the perifovea	16°	0,86	0,007
P-N & толщина ГКС в носовом секторе перифовеа / P-N & GCL thickness in the nasal sector of the perifovea	0,3°	0,74	0,005
III стадия ПОУГ Advanced glaucoma	Угловой размер стимула Stimulus size	Коэффициент Пирсона r-Pearson	p-критерий p-value
P-N & толщина ВПС в верхнем секторе парафовеа / P-N & IPL thickness in the upper sector of parafovea	16°	0,49	0,036
P-N & толщина ВПС в височном секторе парафовеа / P-N & IPL thickness in the temporal sector of the parafovea	0,8°	0,64	0,004
P-N & толщина ВПС в височном секторе перифовеа / P-N & IPL thickness in the temporal sector of the perifovea	0,8°	0,48	0,007
P-N & толщина ВПС в нижнем секторе парафовеа / P-N & IPL thickness in the lower sector of the parafovea	0,3°	0,69	0,017
P-N & толщина ГКС в верхнем секторе перифовеа / P-N & GCL thickness in the upper sector of the perifovea	0,3°	0,55	0,005
P-N & толщина ГКС в височном секторе перифовеа / P-N & GCL thickness in the temporal sector of the perifovea	16°	0,45	0,022
P-N & толщина ГКС в нижнем секторе перифовеа / P-N & GCL thickness in the lower sector of the perifovea	16°	0,51	0,001
P-N & толщина ГКС в носовом секторе перифовеа / P-N & GCL thickness in the nasal sector of the perifovea	16°	0,84	0,006
P-N & толщина СНВС в верхнем секторе парафовеа / P-N & RNFL thickness in the upper sector of the parafovea	0,3°	0,51	0,010
P-N & толщина СНВС в височном секторе парафовеа / P-N & RNFL thickness in the temporal sector of the parafovea	0,3°	0,44	0,027
P-N & толщина СНВС в височном секторе перифовеа / P-N & RNFL thickness in the temporal sector of the perifovea	0,3°	0,33	0,012
P-N & толщина СНВС в нижнем секторе перифовеа / P-N & RNFL thickness in the lower sector of the perifovea	0,8°	0,46	0,002
P-N & толщина СНВС в носовом секторе парафовеа / P-N & RNFL thickness in the nasal sector of parafovea	16°	0,86	0,008
P-N & толщина СНВС в носовом секторе парафовеа / P-N & RNFL thickness in the nasal sector of parafovea	0,8°	0,74	0,025

Примечание: P-N — амплитуда стационарной ПЭРГ, рассчитанная от пика-до-пика (P-N), мкВ.  
Note: P-N — the amplitude of a steady-state PERG calculated from peak-to-peak (P-N),  $\mu\text{V}$ .

Большинство исследуемых параметров имели умеренную силу корреляционных взаимосвязей.

К.О. Al-Nosairi и соавт. [15] установили прямую корреляционную взаимосвязь между некоторыми функциональными и структурными показателями толщины ГКС в макулярной области в сборной группе пациентов с глаукомой разных стадий (от пре-периметрической до далеко зашедшей стадии) и у здоровых лиц. В их работе показателем функции ГКС служила амплитуда ФНО в мультифокальной ЭРГ (мультифокального ФНО — мфФНО), нормализованная к b-волне мфЭРГ (компонент P1) — амплитудное отношение мфФНО/P1, которое является аналогом индекса ФНО/b в ЭРГ полного поля. Этот индекс сильно коррелировал со всеми структурными параметрами в различных секторах макулы и в перипапиллярной зоне ( $p \leq 0,001$ ). При этом амплитуда стационарной ПЭРГ для стимула 0,8° в этом исследовании достоверно коррелировала с толщиной

слоя ГКС перипапиллярно, а также с суммарной толщиной слоев ГКС-ВПС в макуле ( $p = 0,003$  и  $0,027$  соответственно), но не с парафовеальной толщиной ГКС-ВПС ( $p = 0,09$ ) [15].

Закономерности, полученные в известной работе [15], сопоставимы с результатами нашего исследования. Так, нами показано, что толщина ВПС в височном секторе пара- и перифовеа прямо коррелирует с амплитудой стационарной ПЭРГ в ответе на стимул 0,8° у больных с III стадией ПОУГ (табл. 3), а отношении ФНО/b — с толщиной ВПС в височном секторе парафовеа у той же подгруппы больных (табл. 4).

S. Machida и соавт. [16] в разнородной группе пациентов с ПОУГ различных стадий (от начальной до далеко зашедшей) регистрировали ФНО в фокальной ЭРГ, полученной при локальной стимуляции верхней и нижней зоны макулярной области. Авторы использовали два вида стимулов: в форме полусфер с диаметром 15°

**Таблица 4.** Корреляционный анализ параметров ФНО и данных ОКТ у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ**Table 4.** Correlation analysis of the of the PhNR parameters and the OCT data in patients with advanced stages POAG

II стадия ПОУГ Moderate glaucoma	Сила стимула, кд-сек/м <sup>2</sup> Stimulus strength, cd-s/m <sup>2</sup>	Коэффициент Пирсона r-Pearson	p-критерий p-value
А, ФНО-b & толщина ГКС в височном секторе параfoвеа / A, PhNR-b & GCL thickness in the temporal sector of the parafovea	1,5	0,33	0,022
А, ФНО-b & толщина СНВС в нижнем секторе перифофеа / A, PhNR-b & RNFL thickness in the lower sector of the perifovea	3,0	0,68	0,004
А, ФНО-Z & толщина ГКС в височном секторе перифофеа / A, PhNR-Z & GCL thickness in the temporal sector of the perifovea	0,75	0,72	0,005
А, ФНО-Z & толщина ГКС в носовом секторе параfoвеа / A, PhNR-Z & GCL thickness in the nasal sector of parafovea	0,375	0,42	0,008
А, ФНО-Z & толщина СНВС в височном секторе параfoвеа / A, PhNR-Z & IPL thickness in the temporal sector of the parafovea	3,0	0,48	0,009
ФНО/b & толщина СНВС в носовом секторе параfoвеа / PhNR/b & RNFL thickness in the nasal sector of parafovea	3,0	0,45	0,015
ФНО/b & толщина СНВС в носовом секторе перифофеа / PhNR/b & RNFL thickness in the nasal sector of the perifovea	1,5	0,39	0,040
III стадия ПОУГ Advanced glaucoma	Сила стимула, кд-сек/м <sup>2</sup> Stimulus strength, cd-s/m <sup>2</sup>	Коэффициент Пирсона r-Pearson	p-критерий p-value
А, ФНО/b & толщина ВПС в височном секторе параfoвеа / A, PhNR/b & IPL thickness in the temporal sector of the parafovea	1,5	0,44	0,025
А, ФНО/b & толщина ГКС в нижнем секторе перифофеа / A, PhNR/b & GCL thickness in the lower sector of the perifovea	1,5	0,36	0,019
А, ФНО-b & толщина СНВС в носовом секторе перифофеа / A, PhNR-b & RNFL thickness in the nasal sector of the perifovea	3,0	0,51	0,005
А, ФНО-Z & толщина СНВС в носовом секторе параfoвеа / A, PhNR-Z & RNFL thickness in the nasal sector of parafovea	1,5	0,35	0,015

Примечание: А — амплитуда; ФНО-b — амплитуда ФНО, измеренная от пика волны b, мкВ; b-волна — амплитуда b-волны, мкВ; ФНО/b — амплитудное отношение ФНО и волны-b; ФНО-Z — амплитуда ФНО, измеренная от изолинии,  $\mu\text{V}$ .

Note: A — amplitude; PhNR-b — amplitude of PhNR from the b-wave peak,  $\mu\text{V}$ ; b-wave — the amplitude of the b-wave,  $\mu\text{V}$ ; PhNR/b — the PhNR to b-wave amplitude ratio; PhNR-Z — amplitude of PhNR measured from the baseline,  $\mu\text{V}$ .

и полуколец с наружным и внутренним диаметром 30° и 15°. Была установлена сильная прямая взаимосвязь между индексом PhNR/b и амплитудой ФНО и толщиной слоя ГКС в верхней и нижней полусферических областях макулы ( $p < 0,0001$ ). Однако корреляция была статистически гораздо менее значима при оценке ФНО и толщины слоя ГКС в более отдаленных зонах верхнего и нижнего полукольца макулы ( $p < 0,05$ ) [16].

Результаты корреляционного анализа параметров ЭРГ и ОКТ в нашей работе, выполненные для ФНО в ЭРГ полного поля, имеют близкие закономерности с результатами вышеупомянутой работы при секторальном анализе толщины слоя ГКС. Так, в группе пациентов с ПОУГ II стадии мы выявили прямую корреляционную связь между амплитудой ФНО-b на стимул средней интенсивности 1,5 кд-сек/м<sup>2</sup> и толщиной слоя ГКС в височном секторе параfoвеа, амплитудой ФНО-Z в ответ на вспышку 0,75 кд-сек/м<sup>2</sup> и толщиной слоя ГКС в височном перифофеальном секторе, а также между амплитудой ФНО-Z в ответ на минимальный стимул и толщиной слоя ГКС в носовом секторе параfoвеа (табл. 4). По нашим данным выявлена прямая зависимость индекса ФНО/b в ответ на вспышку 1,5 кд-сек/м<sup>2</sup> от толщины слоя ГКС в нижнем секторе перифофеа.

В литературе представлены также другие исследования корреляционных взаимосвязей данных электрофизиологии и морфометрических измерений при глаукоме [17]. U. Kagasa и соавт. выполнили корреляционный анализ данных ОКТ макулярной области и области диска зрительного нерва с параметрами ПЭРГ (без анализа влияния угловых размеров стимула) и компьютерной периметрии у пациентов с ПОУГ и лиц контрольной

группы. В отличие от нашей работы эти авторы, так же как и в вышеупомянутых исследованиях [15, 16], сравнивали с контрольными значениями морфофункциональные показатели больных ПОУГ единой группы с начальными и развитыми стадиями болезни, что исключает возможность детальной оценки минимальных изменений признаков. Кроме того, ОКТ-исследование в данной работе было выполнено только для СНВС. Авторы пришли к выводу о том, что амплитуда стационарной ПЭРГ (в отличие от транзистентной ПЭРГ) наиболее выражено коррелировала с морфометрическими данными в макулярной области. Важно отметить, что значения пиковой латентности стационарной ПЭРГ в работе U. Kagasa и соавт. [17] не коррелировали достоверно ни с одним из параметров ОКТ, и это наблюдение согласуется также с результатами нашего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаны специфические закономерности морфологических и функциональных изменений во внутренних слоях макулярной области сетчатки у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ. Установлено существенное ( $p < 0,01$ ) истончение всех слоев КГК макулярной зоны сетчатки во всех исследуемых секторах. Между подгруппами обследуемых с II и III стадией ПОУГ документированы статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия всех исследуемых морфометрических признаков. У пациентов 1-й подгруппы наибольшие различия морфологических показателей от значений группы контроля отмечены в нижнем, верхнем параfoфеальном секторе слоя ГКС, а также в височном перифофеальном квадранте. Во 2-й подгруппе значительные изменения толщины слоев внутренней сетчатки были зафиксированы

для верхнего и нижнего перифовеального секторов СНВС и височных пара- и перифовеальных квадрантов слоя ГКС.

При исследовании морфофункциональных взаимосвязей наиболее значительная степень тесноты корреляционных соотношений выявлена для параметров стационарной ПЭРГ. Амплитуда стационарной паттерн-электроретинограммы прямо коррелировала с толщиной СНВС в носовом секторе перифовеа ( $r = 0,86; p < 0,01$ ) в 1-й подгруппе пациентов и толщиной ГКС в носовом секторе перифовеа во 2-й подгруппе ( $r = 0,84; p < 0,01$ ). Выявлены умеренные взаимосвязи между индексом N95/P50 транзистентной паттерн-электроретинограммы (Т-ПЭРГ) и толщиной СНВС в верхнем секторе перифовеа ( $r = 0,46; p < 0,05$ ), пиковой латентностью N95 Т-ПЭРГ и толщиной СНВС в верхнем секторе перифовеа ( $r = -0,43; p < 0,05$ ) у больных 1-й подгруппы. У больных 2-й подгруппы выявлена корреляция амплитуды N95 Т-ПЭРГ и толщины ГКС в нижнем секторе перифовеа ( $r = 0,42; p < 0,01$ ), пиковой латентности N95 и толщины СНВС в верхнем секторе перифовеа ( $r = -0,31; p < 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная зависимость между значениями амплитуды ФНО от изолинии и толщиной слоя ГКС в височном секторе перифовеа ( $r = 0,72; p < 0,01$ ) у больных со II стадией ПОУГ. Амплитуда ФНО от пика b-волны у больных с III стадией ПОУГ коррелировала с толщиной СНВС в носовом секторе перифовеа ( $r = 0,51; p < 0,01$ ).

Самостоятельную клиническую значимость может иметь тот факт, что корреляционные взаимоотношения между пиковой латентностью ЭФИ и морфометрическими параметрами выявлены только для транзистентной ПЭРГ. Напротив, максимальные значения корреляционного коэффициента Пирсона зафиксированы при изучении данных стационарной ПЭРГ, что, на наш взгляд, делает методику перспективной для дальнейшего изучения.

Выявленные закономерности изменений структурно-функциональных показателей состояния внутренней сетчатки в макулярной области у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ могут быть использованы в качестве клинических маркеров ГОН, возможно, отражающих процессы неадаптивной пластичности сетчатки. Они могут иметь значение для выбора индивидуальной терапевтической стратегии, включая нейропротекторное и нейротрофическое лечение. Однако дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов и использованием более широкого спектра проводимых методик позволят увеличить надежность исследуемых параметров.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Котелин В.И. — сбор материала и анализ данных, написание текста;  
Петров С.Ю. — концепция, анализ данных, написание текста;  
Журавлева А.Н. — анализ данных, обсуждение материала, редактирование;  
Зуева М.В. — концепция, анализ литературы и результатов, написание текста;  
Цапенко И.В. — проведение исследований, анализ данных.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas S., Hodge W., Malvankar-Mehta M. The cost-effectiveness analysis of teleglaucoma screening device. *PLoS one*. 2015;10(9):e0137913. DOI: 10.1371/journal.pone.0137913
2. Nuzzi R., Marolo P., Nuzzi A. The Hub-and-Spoke Management of Glaucoma. *Front Neurosci*. 2020;14:180. DOI: 10.3389/fnins.2020.00180
3. Bua S., Supuran C.T. Diagnostic markers for glaucoma: a patent and literature review (2013–2019). *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(10):829–839. DOI: 10.1080/13543776.2019.1667336
4. Котелин В.И., Зуева М.В., Цапенко И.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;3:30–36. [Kotelin V.I., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy. *Russian ophthalmology journal = Rossijskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2021;3:30–36. (In Russ.)].
5. Tan O., Chopra V., Lu A.T.-H., Schuman J.S., Ishikawa H., Wollstein G., Varma R., Huang D. Detection of Macular Ganglion Cell Loss in Glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305–2314. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.05.025
6. Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Sample P.A., Alencar L.M., Medeiros F.A. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1692–1699. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.031
7. Schulze A., Lamparter J., Pfeiffer N., Berisha F., Schmidtman I., Hoffmann E.M. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(7):1039–1045. DOI: 10.1007/s00417-010-1585-5
8. Mori S., Hangai M., Sakamoto A., Yoshimura N. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19(8):528–534. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181ca7ac7
9. Garas A., Vargha P., Holló G. Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye*. 2011;25(1):57–65. DOI: 10.1038/eye.2010.139
10. Huang J., Liu X., Wu Z., Guo X., Xu H., Dustin L., Sadda S. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. *J Glaucoma*. 2011;20(2):118–125. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181d786f8
11. 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):1–7. DOI: 10.1007/s10633-012-9353-y
12. Frishman L., Sustar M., Kremers J., McAnany J.J., Sarossy M., Tzekov R., Viswanathan S. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2018;36(3):207–211. DOI: 10.1007/s10633-018-9638-x
13. Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки — требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза. *Офтальмология*. 2020;17(3):398–406. [Kotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. Negative Response for Testing the Function of Inner Retina: Registration Requirements and Comparison in the Eyes with Natural Pupil Width and in Conditions of Drug Mydriasis. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2020;17(3):398–406 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3-398-406
14. Cifuentes-Canorea P., Ruiz-Medrano J., Gutierrez-Bonet R., Peña-García P., Saenz-Frances F., Garcia-Feijoo J., Martínez-de-la-Casa J.M. Analysis of inner and outer retinal layers using spectral domain optical coherence tomography automated segmentation software in ocular hypertensive and glaucoma patients. *PLoS one*. 2018;13(4):e0196112. DOI: 10.1371/journal.pone.0196112
15. Al-Nosairy K.O., Prabhakaran G.T., Pappelis K., Thieme H., Hoffmann M.B. Combined multi-modal assessment of glaucomatous damage with electroretinography and optical coherence tomography/angiography. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(12):7. DOI: 10.1167/tvst.9.12.7
16. Machida S., Kaneko M., Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr Eye Res*. 2015;40(4):439–449. DOI: 10.3109/02713683.2014.922196
17. Karaca U., Dagli O., Ozge G., Mumcuoglu T., Bayer A. Comparison of structural and functional tests in primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(5):805–811. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_921\_19

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Котелин Владислав Игоревич  
 аспирант отдела глаукомы  
 ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0003-4675-9648>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Петров Сергей Юрьевич  
 доктор медицинских наук, начальник отдела глаукомы  
 ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Журавлева Анастасия Николаевна  
 кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы  
 ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Цапенко Ирина Владимировна  
 кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова  
 ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0002-0148-8517>

**ABOUT AUTHORS**

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
 Kotelin Vladislav I.  
 postgraduate student, of the Glaucoma Department  
 Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
 ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4675-9648>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
 Petrov Sergey Y.  
 MD, head of the of Glaucoma Department  
 Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
 Zhuravleva Anastasia N.  
 PhD, researcher of the Glaucoma Department  
 Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
 Zueva Marina V.  
 Professor, Doctor of Biological Sciences, head of the of Clinical Physiology of Vision S.V. Kravkova Department  
 Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
 Tsapenko Irina V.  
 Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, of the Clinical Physiology of Vision S.V. Kravkova Department  
 Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0002-0148-8517>

# Результаты сканирующей электронной микроскопии эксплантированных ИОЛ из гидрофильного акрила с помутнениями

А.А. Гамидов<sup>1</sup>И.А. Новиков<sup>1</sup>А.А. Цымбал<sup>2</sup>Р.А. Гамидов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
ул. Россолимо 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):276–283

**Цель:** изучение микроскопической картины и микро топографии эксплантированных хрусталиков из гидрофильного акрила с помутнениями. **Материал и методы.** Было изучено с помощью сканирующего электронного микроскопа 5 образцов мягких гидрофильных акриловых линз производства европейских стран и США. **Результаты.** Практически во всех случаях ( $n = 4$ ) изменения в ИОЛ из гидрофильного акрила носили характер поверхностных отложений на передней стенке оптического элемента линзы, причем в основном они локализовались в пределах центральной зоны (проекция области зрачка). В одном случае помутнения носили тотальный характер, располагаясь по всей поверхности гидрофильной ИОЛ с гидрофобным покрытием, включая опорные элементы. Изменения характеризовались образованием кристаллических депозитов на поверхности ИОЛ в разной стадии развития. В начале процесса формировались так называемые первичные точечные преципитаты размером 3–5 мкм. В более позднем периоде помутнения имели вид «взрослых» сферокристаллов с характерным радиально-концентрическим зональным строением размерами до 50 мкм. В одном из образцов ИОЛ был выявлен рост кристаллов под поверхностью, а именно, в толще ИОЛ. **Заключение.** Изменения характеризуют разные стадии одного и того же патологического процесса образования минерала на поверхности ИОЛ с отложением кристаллов с изменяющейся в динамике кристалломорфологией.

**Ключевые слова:** ИОЛ, помутнение, акриловый, гидрофильный, кристалломорфология, сканирующий электронный микроскоп

**Для цитирования:** Гамидов А.А., Новиков И.А., Цымбал А.А., Гамидов Р.А. Результаты сканирующей электронной микроскопии эксплантированных ИОЛ из гидрофильного акрила с помутнениями. *Офтальмология*. 2021;18(2):276–283. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-276-283>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Results of Scanning Electron Microscopy of Explanted Hydrophilic Acrylic IOLs

A.A. Gamidov<sup>1</sup>, I.A. Novikov<sup>1</sup>, A.A. Tsymbal<sup>2</sup>, R.A. Gamidov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Eye Diseases  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Trubetskaya str., 8-2, Moscow, 119991, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):276–283**

**Purpose:** study the microscopic examination and microtopography of explanted hydrophilic acrylic IOLs with opacification. **Material and methods.** 5 samples of soft hydrophilic acrylic IOLs produced in European countries and the USA were studied. Explanted IOLs were studied using a scanning electron microscope (EVO LS10, Karl Zeiss, Germany-UK). **Results.** In 4 cases changes in hydrophilic acrylic IOL had the character of surface opacification in the area of the anterior wall of the optical element of the lens with localization in the Central zone (pupil area). In one case, the opacities were located over the entire surface of a hydrophilic IOL having a hydrophobic coating. The changes were characterized by the formation of crystalline deposits on the IOL surface at different stages of evolution. In the initial stage, primary point precipitates with sizes of 3–5 microns were formed. At a later stage, the changes had the form of “adult” spherocrystals with a typical radial-concentric zonal structure, up to 50 microns in size. In one of the of IOLs, the growth of crystals under the surface of the lens — in the thickness of IOLs was determined. **Conclusion.** The changes characterize different stages of the same type of pathological process with sedimentation of crystal deposits on the surface of IOL with changing crystallomorphology.

**Keywords:** IOL, opacification, acrylic, hydrophilic, crystallomorphology, scanning electron microscope

**For citation:** Gamidov A.A., Novikov I.A., Tsymbal A.A., Gamidov R.A. Results of Scanning Electron Microscopy of Explanted Hydrophilic Acrylic IOLs. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):276–283. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-276-283>

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

**There is no conflict of interests**

Общеизвестно, что структурные и прочностные свойства материала определяют стабильность и износостойкость имплантатов. Широко используемые в настоящее время мягкие эластичные хрусталики из гидрофильного акрила обладают целым рядом преимуществ, бесспорно отличающих их от предшественников — жестких интраокулярных линз (ИОЛ) из полиметилметакрилата (ПММА) и эластичных силиконовых хрусталиков, а также гидрофобных акриловых ИОЛ. Увеличение спроса именно на гидрофильные акриловые ИОЛ в первую очередь связано с более доступной технологией производства, привлекательной ценой и менее выраженными энтоптическими феноменами в виде эффекта «сверкания». Однако гидрофильные акриловые линзы, так же как и их предшественники (ИОЛ из ПММА и силикона), иногда подвергаются изменениям с формированием необратимых помутнений оптического элемента [1–5], что в ряде случаев вынуждает прибегать к реимплантации ИОЛ [3, 6, 7]. Современному изучению вопроса, связанного с помутнением гидрофильных акриловых хрусталиков, посвящены работы преимущественно зарубежных авторов [8–10]. В доступной отечественной литературе данная проблема практически не освещена.

**Цель** исследования — изучение микроскопической картины и микротопографии эксплантированных хрусталиков из гидрофильного акрила с помутнениями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было исследовано 5 образцов эксплантированных мягких хрусталиков из гидрофильного акрила:

образец 1 — IOL LS-312-1Y с гидрофобным покрытием (Oculentis, Германия); образец 2 — IOL Micro + A 123 (PhysIOL, Бельгия); образец 3 — IOL Akreos Adapt AO (Baush&Lomb, США); образцы 4 и 5 — IOL C-flex и SuperFlex (Rayner, Великобритания).

Перечисленные линзы изучены с помощью сканирующего электронного микроскопа (EVO LS10, Karl Zeiss, Германия — Великобритания) в режиме низкого вакуума (70 Па) с возможностью получения снимка в обратно-рассеянных электронах (BSE-изображение). Оценку особенностей микротопографии изучаемых образцов ИОЛ проводили с применением детектора вторичных электронов (SE-изображение) при разности потенциалов, определяющей энергию электронов в осветительной системе электронного микроскопа 10–20 кВ и токе на поверхности изучаемых образцов ИОЛ величиной 0,6–1 нА.

Предварительный сбор анамнеза позволил выявить взаимосвязь между помутнениями ИОЛ и отягощенным офтальмологическим статусом пациентов. Так, во всех случаях имело место указание на наличие глаукомы, увеита или сопутствующего сахарного диабета. Проведению факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ предшествовали либо следовали за ней другие глазные вмешательства: операции по поводу глаукомы, витрэктомия, сквозная кератопластика.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

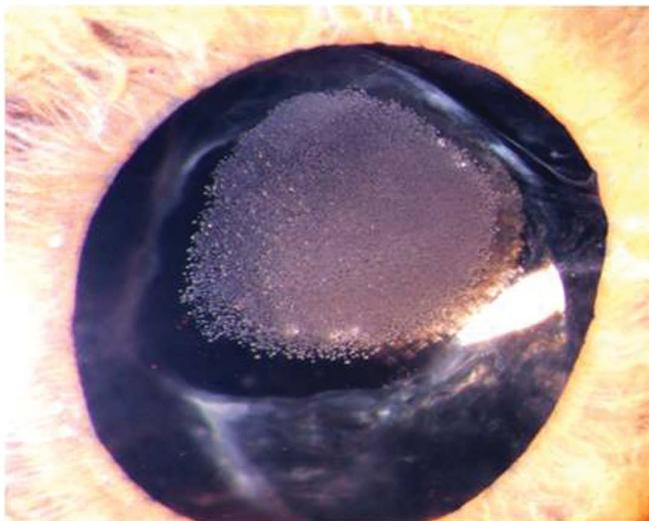
В подавляющем большинстве случаев ( $n = 4$ ) помутнения в гидрофильных акриловых хрусталиках носили

A.A. Gamidov, I.A. Novikov, A.A. Tsymbal, R.A. Gamidov

Contact information: Gamidov Alibek A. [algam@bk.ru](mailto:algam@bk.ru)

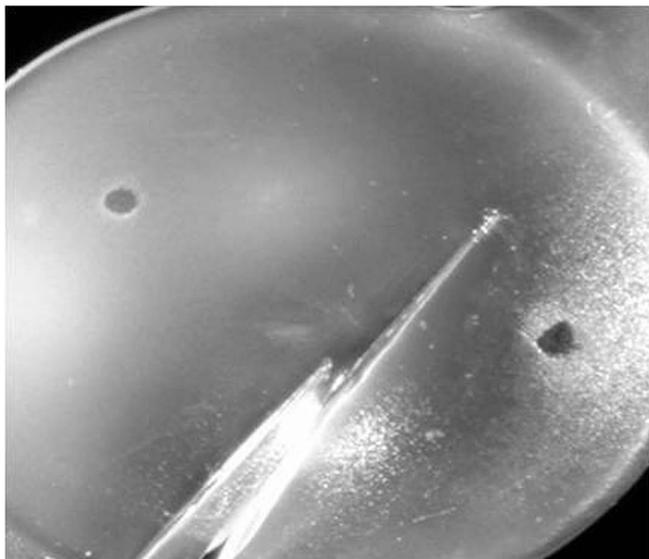
Results of Scanning Electron Microscopy of Explanted Hydrophilic Acrylic IOLs

характер поверхностных депозитов на передней стенке оптического элемента ИОЛ, расположенных преимущественно, в границах центральной области, которые нередко совпадали по площади и конфигурации со зрачковым отверстием (рис. 1). У одного пациента помутнения покрывали полностью всю поверхность хрусталика, в том числе гаптические элементы ИОЛ. Из анамнеза известно, что обладатели всех исследуемых линз были женского пола.



**Рис. 1.** Результаты биомикроскопии. В оптической зоне на передней поверхности гидрофильного хрусталика имеется большой участок помутнения

**Fig. 1.** Biomicroscopy results. In the optical zone on the anterior surface of the hydrophilic lens, there is a large opacity area



**Рис. 2.** Картина светооптической микроскопии ИОЛ 1-го образца ИОЛ. Мелкозернистые отложения, равномерно покрывающие всю поверхность гидрофильной ИОЛ с гидрофобным покрытием

**Fig. 2.** Light microscopic image of the hydrophilic acrylic IOL, sample 1 (hydrophilic acrylic IOL with hydrophobic surface coated). Total opacification of the entire lens surface

Исследование образца 1 с помощью световой микроскопии выявило отложения, равномерно покрывающие сплошным налетом белого цвета всю поверхность ИОЛ с обеих сторон, в том числе гаптические элементы хрусталика (рис. 2).

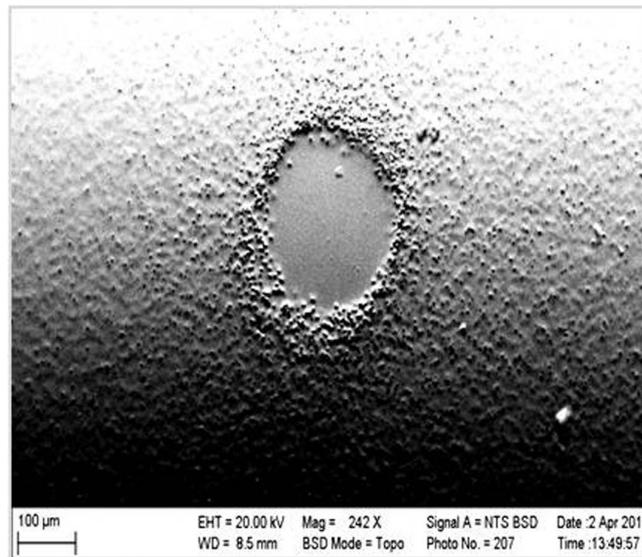
На SE-изображении, полученном в ходе исследования, выявлено наличие мелкозернистых отложений неправильных размеров и формы, несколько возвышающихся в виде мелких бугорков размерами 3–5 мкм (рис. 3).

Как видно на рисунке 3, плотность точечных преципитатов и их сосредоточение на поверхности 1-го образца линзы отличались неоднородностью с максимальной концентрацией в пределах оптического элемента хрусталика. При этом плотность «бугорков» составляла 60–70 преципитатов/100 мкм<sup>2</sup>. Распространенность преципитатов на поверхности гаптических элементов имела схожую, но менее выраженную картину. Выявлено увеличение плотности преципитатов (до 80–100 шт./100 мкм<sup>2</sup>) в областях ИОЛ, имеющих технологические неровности (углубления). Поверхность самого углубления, как следует из рисунка, не содержит включений.

Исследование структуры самих первично зарождающихся преципитатов по BSE-изображению позволило обнаружить в составе отложений рефлектирующие включения в виде «молодых» кристаллов (рис. 4).

SE-изображение 2-го образца ИОЛ позволило выявить скопления множественных гранул, имеющих концентрическую форму, с локализацией в оптической зоне на передней поверхности линзы (рис. 5).

Указанные депозиты имели вид больших гранул полигональной формы (рис. 6), отдельные индивиды собираются в компактные группы. Многие разделены



**Рис. 3.** Микротопография 1-го образца ИОЛ. Поверхность ИОЛ равномерно покрыта слоем, состоящим из точечных возвышений, плотность которых увеличивается в области неровностей

**Fig. 3.** IOL microtopography, sample 1. The whole lens is covered by a diffuse fine-grained film, more dense at surface irregularities such as the crater-like impression shown here

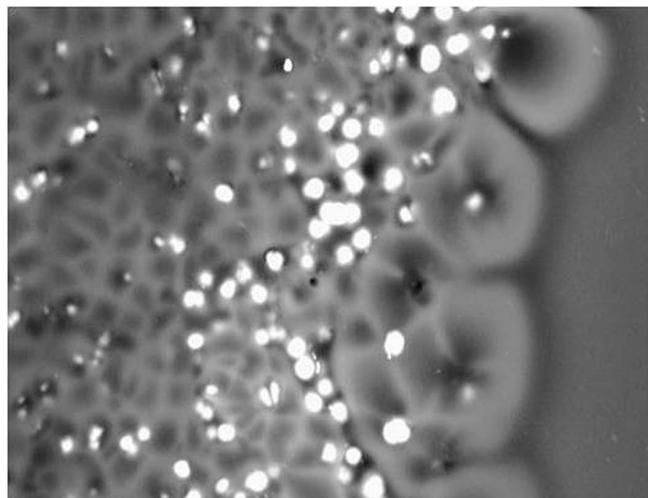
клиновидными бороздами с разнонаправленным ходом. Можно предположить, что данные борозды есть не что иное, как разрывы материала искусственного хрусталика. Отмечается относительно крупный размер кристаллических депозитов (10–20 мкм), их плотность в зоне расположения помутнений имела относительно равномерные значения и составляла 30–40 шт./100 мкм<sup>2</sup>.

Типичное для кристаллов концентрическое строение минеральных образований проявлялось в микрорельефе по всей измененной передней поверхности хрусталика. Центральная зона каждого индивидуального кристалла имела выступающее возвышение (область зарождения кристалла), которое окружали так называемые ритмические кольца (зоны динамического роста), имеющие неоднородную окраску и указывающие, вероятно, на изменения химического состава минерала по мере его «взросления». Непосредственно над полем распространения депозитов поверхность линзы выглядела несколько приподнятой и деформированной.

Представляющим наибольший интерес из исследуемых линз с точки зрения кристалломорфологии и распространения депозитов оказался 3-й образец ИОЛ (рис. 7).

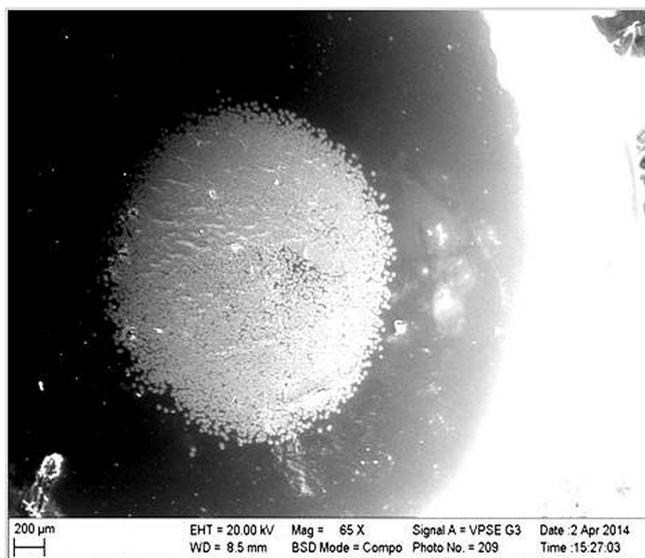
На отдельных участках поверхности линзы отложения формировали сплошной покров с неправильными очертаниями (рис. 7а). На периферии хрусталика, ближе к его краю, имело место наличие немногочисленных разрозненных или собранных в цепочку кристаллов (рис. 7б). Кристаллические отложения обнаруживались не только на поверхности оптики ИОЛ, но и на ее

опорных элементах. Максимальная концентрация кристаллов отмечалась на поверхности в центральной оптической зоне линзы. Процесс кристаллообразования на элементах крепления сопровождался образованием депозитов в основном по кромке гаптических элементов. Размер кристаллических депозитов превышал аналогичный показатель в предыдущем образце ИОЛ в 2 и более раза и составлял от 20 до 50 мкм. Распространенность



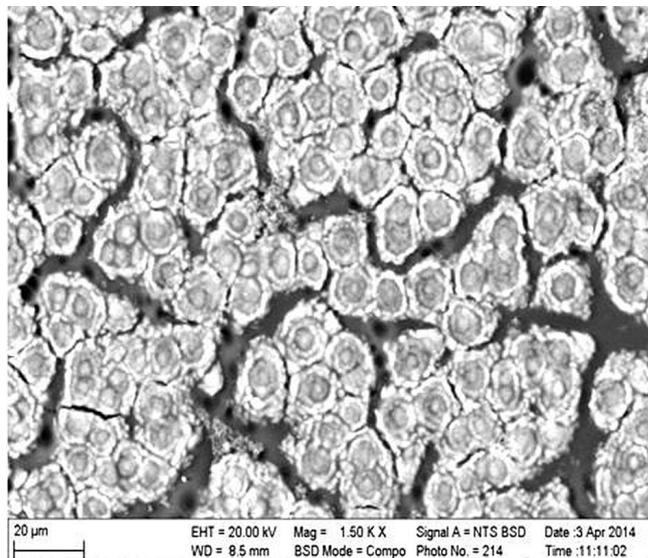
**Рис. 4.** Сканирующая электронная микроскопия 1-го образца ИОЛ. Множественные светящиеся включения в структуре зарождающихся «молодых» кристаллов

**Fig. 4.** Scanning electron microscopy of sample 1. Multiple reflective inclusions within individual mineral deposits in the form of sheaf-like split crystals



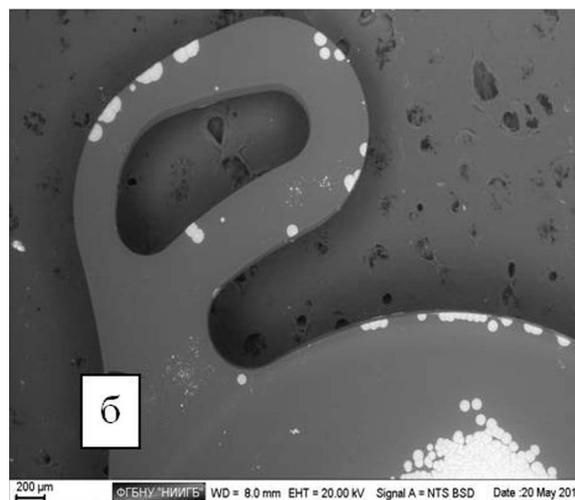
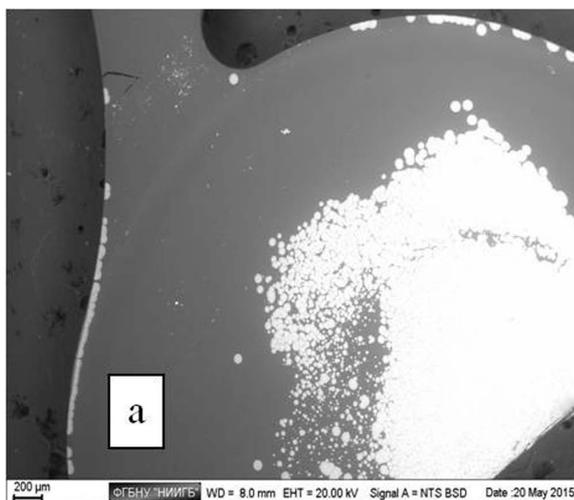
**Рис. 5.** Микротопография 2-го образца ИОЛ. Множественные минеральные депозиты, компактно расположенные в центре на передней поверхности ИОЛ, имеют концентрическую форму, характерную для сферокристаллов

**Fig. 5.** IOL microtopography, sample 2. Numerous concentric mineral deposits compactly located in the centre of the anterior surface of the IOL optical zone



**Рис. 6.** Сканирующая электронная микроскопия 2-го образца ИОЛ. «Взрослые» сферокристаллы полигональной формы с радиально-концентрическим зональным строением («ритмические» кольца)

**Fig. 6.** Scanning electron microscopy of sample 2. Fully-formed spherocrystals with radial concentric zoning on the IOL anterior surface



**Рис. 7.** Микротопография 3-го образца ИОЛ: а — сферокристаллы, местами сросшиеся, покрывают линзу, образуя сплошные участки поверхностного помутнения; б — кристаллы по краю ИОЛ собраны в цепочку

**Fig. 7.** IOL microtopography, sample 3: а — spherocrystals, sometimes fused with each other on the lens, forming continuous areas of surface opacity; б — crystals on the edge of the IOL are collected as in a chain



**Рис. 8.** Сканирующая электронная микроскопия 3-го образца ИОЛ. Неравномерное распределение кристаллических депозитов на поверхности ИОЛ

**Fig. 8.** Scanning electron microscopy of sample 3. Irregular placement of crystals on the IOL surface



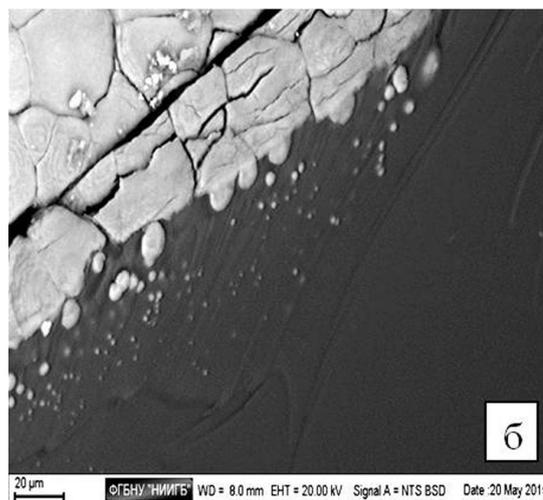
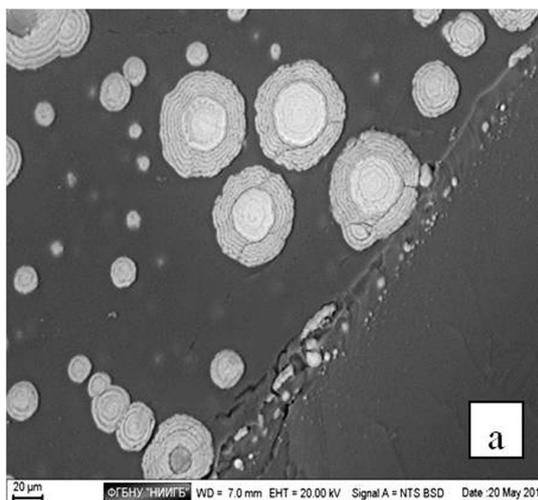
**Рис. 9.** Сканирующая электронная микроскопия 3-го образца ИОЛ. Осцилляторная зональность и уплощение в центре отдельного кристалла, к основному «взрослому» кристаллу примыкает отпочковывающийся «молодой» кристаллический индивид (стрелка)

**Fig. 9.** Scanning electron microscopy of sample 3. Flattening in the center and significant oscillatory zoning of a single crystal. A budding “young” crystal (arrow) is identified by the side of the main crystal

депозитов по поверхности отличалась относительной неравномерностью. Так, зоны с максимальной концентрацией гранул перемежались с участками, имеющими относительно редкое расположение (рис. 8).

Особенностью 3-го образца ИОЛ являлось то, что сферокристаллы отличались друг от друга не только размерами, но и формой. Изолированные кристаллы сохраняли присущую им дисковидную форму. Наоборот, кристаллы, имеющие контакт друг с другом или собирающиеся в группы, теряли правильные очертания. Другой характерной особенностью являлось наличие уплощения в центре кристалла, а также отчетливо выраженная осцилляторная зональность, характеризующаяся присутствием «ритмических» колец (рис. 9).

Одним из основных наблюдений, также демонстрирующим непохожесть 3-го образца ИОЛ на другие исследуемые образцы и приоткрывающим тайны, связанные с процессами кристаллизации, оказался обнаруженный рост кристаллов под поверхностью хрусталика, т.е. в толще самой линзы. Максимально зафиксированная глубина распространения кристаллов в толще ИОЛ составила 40 мкм. Процесс зарождения кристаллов в теле линзы протекал, вероятно, менее интенсивно, чем на поверхности. При этом скорость роста кристалла в условиях недостаточного доступа к питающему «раствору» (влага передней камеры) ограничивалась стенкой ИОЛ. В результате этого найденные кристаллические включения сохраняли незавершенный



**Рис. 10.** Сканирующая электронная микроскопия 3-го образца ИОЛ с исследованием поперечного разреза линзы. На а–б под кромкой, со стороны рассеченной поверхности линзы, видны вновь образующиеся небольшого размера (до 10 мкм) кристаллы и сколы сферокристаллов. Самые крупные из них расположены непосредственно под поверхностью хрусталика

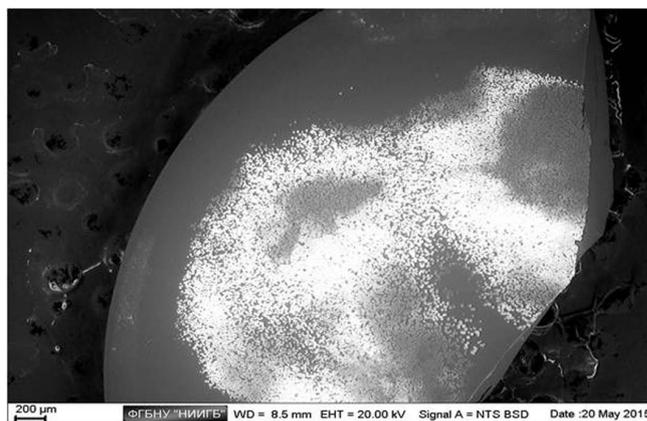
**Fig. 10.** Scanning electron microscopy of sample 3. a–b: under the edge, on the mechanically dissected surface, nascent crystals up to 10 microns in size and chips of spherocrystals of various sizes are visible. The largest of them are located directly below the IOL surface

вид, останавливаясь в росте на этапе зарождающихся кристаллов (рис. 10а, б). Незавершенный процесс кристаллообразования ограничивал размеры указанных включений пределами 2–10 мкм.

Общеизвестно, что рост кристалла в условно-твердой среде — в нашем случае в толще искусственного хрусталика — непосредственно связан со скоростью проникновения питающего раствора и его насыщенности компонентами, входящими в его состав. В данном случае процесс пропитывания гидрофильной линзы раствором (влажгой передней камеры) ограничивался поверхностью ИОЛ, что в описываемой системе сдерживало рост минерала по мере его отдаления от поверхности хрусталика.

Картина изменений в 4-м образце ИОЛ сопровождалась ростом множественных кристаллических депозитов на передней поверхности оптического элемента (рис. 11). Ближе к периферическим отделам слияние депозитов приводило к формированию практически сплошного поверхностного минерального комплекса, содержащего в своем составе «молодые» сферокристаллы без четкой зональности и размерами 5–10 мкм, средней плотностью распространения 50–60 шт./100 мкм<sup>2</sup>. По направлению к центру и краю ИОЛ способность к кристаллообразованию постепенно уменьшалась, распределение кристаллов по поверхности становилось более разобленным. Ближе к центру и у края ИОЛ, а также на поверхности гаптических элементов присутствия минеральных депозитов отмечено не было.

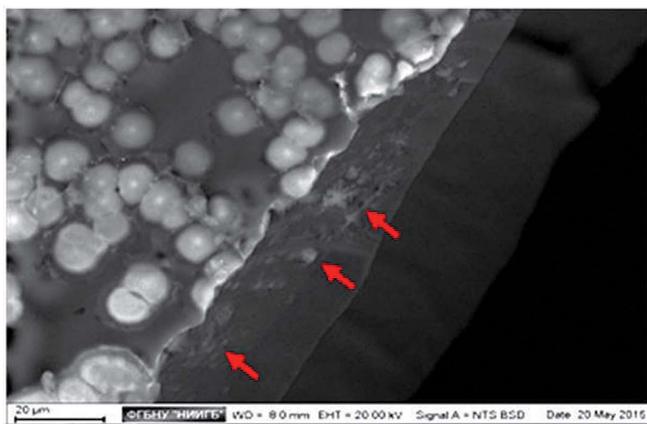
Исследование 4-го образца ИОЛ в области поперечного среза позволило выявить наличие минеральных компонентов электролитов в виде «снежинок», без явных признаков, указывающих на образование сферокристаллов (рис. 12).



**Рис. 11.** Микрофотография 4-го образца ИОЛ. Отчетливо определяются центры зарождения кристаллов (светлые участки) на средней периферии ИОЛ и их отсутствие по краю и на гаптических элементах ИОЛ

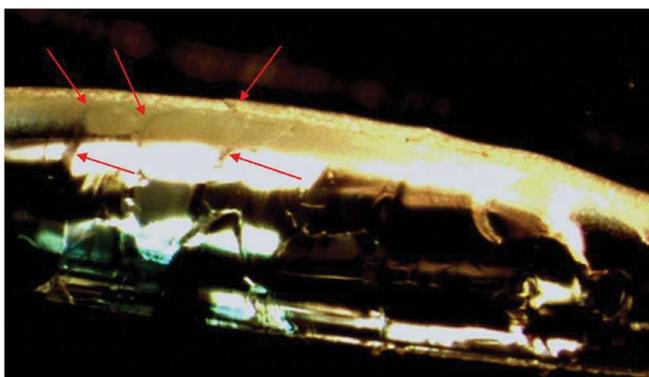
**Fig. 11.** IOL microtopography, sample 4. Areas of formation of crystals (light zones) around the optical center and the absence of deposits near the lens edge and on the haptic IOL

Изучение 5-го образца ИОЛ показало наличие схожих изменений, ранее уже наблюдаемых в 4-м образце. При этом минеральные депозиты распределялись по поверхности ИОЛ аналогичным образом (рис. 13). Плотное скопление кристаллов вокруг центра создавало своеобразное кольцо неправильной формы за счет неравномерного распределения депозитов. Полиморфизм и разнообразие размеров (1–22 мкм) отдельных кристаллов указывает на непрерывность процесса кристаллообразования с циклическим развитием минерала, что подтверждалось наличием в составе минерального отложения как «взрослых», так и зарождающихся кристаллов. Признаков роста кристаллов в толще ИОЛ не отмечено.



**Рис. 12.** Сканирующая электронная микроскопия 4-го образца ИОЛ. Под поверхностью линзы на ее поперечном механическом срезе имеются следы отложений в виде минеральных компонентов электролитов (стрелки) без признаков образования кристаллов

**Fig. 12.** Scanning electron microscopy of sample 4. Under the edge, on the mechanically dissected lens surface, mineral deposits of electrolytes (arrows) are determined without any signs of spherocrystal formation

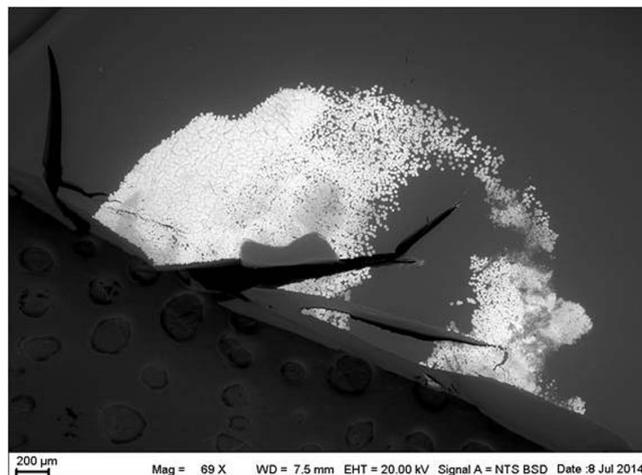


**Рис. 14.** Результаты светооптической микроскопии 2-го образца ИОЛ в срезе. На поверхности линзы отмечается плотный слой минерального отложения. Поверхность ИОЛ выглядит неровной. Отмечаются трещины в самом минеральном отложении и в толще ИОЛ (стрелки)

**Fig. 4.** Light microscopic image of the hydrophilic acrylic IOL, sample 5. On the lens surface is a dense layer of mineral deposits. Its surface looks uneven. Cracks in the deposit and in the lens itself (arrows)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С высокой долей вероятности можно утверждать, что все наблюдаемые изменения в ИОЛ характеризуют разные этапы одного и того же патологического процесса, связанного с образованием минерала с изменяющейся по мере роста кристалломорфологией. На начальном этапе на месте первичного органического осадка происходит зарождение первичных кристаллов



**Рис. 13.** Сканирующая электронная микроскопия 5-го образца ИОЛ. Плотное скопление (участки зарождения в виде светлых зон) кристаллов вокруг центра на средней периферии ИОЛ создавало своеобразное кольцо неправильной формы за счет неравномерного распределения депозитов. На поперечных срезах рост кристаллов не определяется

**Fig. 13.** Scanning electron microscopy of sample 5. Crystal formation areas (light zones) around the center, near the IOL periphery are visualized. The maximum concentration of crystals is shifted to one edge of the lens. On the cross-section, the growth of crystals is not determined

(преципитатов) с последующим расщеплением на множественные аналогичные преципитаты (образцы 1 и 4), которые при дальнейшем развитии приобретают признаки «взрослых» сферокристаллов (образцы 2 и 3) с типичной осцилляторной зональностью. На начальном этапе кристаллизационное усилие не столь заметно и не приводит к заметной деформации искусственного хрусталика. Дальнейший рост минерала и смыкание растущих кристаллов провоцирует раздвигание центров их зарождения, что приводит к возникновению клиновидных разнонаправленных борозд, формированию разрывов тела линзы (рис. 14) и деформации ИОЛ.

На примере образца 1 продемонстрирована возможность формирования кристаллических депозитов в гидрофильных хрусталиках с гидрофобной поверхностью. Отмеченный рост сферокристаллов под поверхностью ИОЛ (образец 3) указывает на возможность распространения процесса в толщу самой линзы. Важным представляется дальнейшее изучение химического состава отложений для полного понимания механизма зарождения минеральных депозитов на поверхности ИОЛ.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гамидов А.А. — дизайн исследования, сбор данных, научное редактирование;  
Новиков И.А. — написание текста, интерпретация данных;  
Цымбал А.А. — написание текста;  
Гамидов Р.А. — оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kim S.M., Choi S. Clinical efficacy and complications of intraocular lens exchange for opacified intraocular lenses. *Korean Journal of Ophthalmol.* 2008;22:228–235. DOI: 10.3341/kjo.2008.22.4.228
- Mackey T.A., Werner L., Soliman M.M. Opacification of two Hydrophilic acrylic intraocular lenses 3 months after implantation. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging.* 2003;34(3):197–202. DOI: 10.3928/1542-8877.20030501-06

3. Mamalis N., Brubaker J., Davis D., Espandar L., Werner L. Complications of foldable intraocular lenses requiring explantation or secondary intervention 2007 survey update. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008;34(9):1584–1591. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.05.046
4. Neuhann I.M., Werner L., Izak A.M., Pandey S.K., Kleinmann G., Mamalis N., Neuhann T., Apple D. Late postoperative opacification of a Hydrophilic acrylic (Hydrogel) intraocular lens. A clinicopathological analysis of 106 explants. *Ophthalmology.* 2004;111:2094–2101. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.06.032
5. Гамидов А.А., Касьянов А.А., Федоров А.А., Сипливый В.И. Клинические случаи нарушения прозрачности акриловых ИОЛ. *Практическая медицина.* 2012;59(4):267–270. [Gamidov A.A., Kasjanov A.A., Fedorov A.A., Siplivy V.I. Clinical cases of transparency disturbance of acrylic IO. *Practical medicine = Prakticheskaja Medicina.* 2012;59(4):267–270 (In Russ.)].
6. Werner L. Causes of intraocular lens opacification or discoloration. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007;33(4):713–726. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.01.015
7. Верзин А.А., Власенко А.В., Копяев С.Ю., Узунян Д.Г., Бурцева А.А. Определение показаний к замене интраокулярной линзы при нарушении прозрачности материала в отдаленные сроки после имплантации. *Практическая медицина.* 2018;16(5):117–123. [Verzin A.A., Vlasenko A.V., Kopayev S.Yu., Uzunyan D.G., Burtseva A.A. Defining indications for intraocular lens exchange in case of material transparency violation in postoperative period. *Practical medicine = Prakticheskaja Medicina.* 2018;16(5):117–123 (In Russ.)].
8. Park C.Y., Chuck R.S. Reversible opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012;38:166–169. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.08.027
9. Neuhann I.M., Stoduka P., Werner L., Mamalis N., Pandey S.K., Kleinmann G. Two opacification patterns of the same hydrophilic acrylic polymer; Case reports and clinicopathological correlation. *J. Cataract Refract. Surgery.* 2006;32:879–886. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.01.076
10. Гамидов А.А., Федоров А.А., Новиков И.А., Касьянов А.А., Сипливый В.И. Анализ причин помутнений акриловых интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(3):64–70. [Gamidov A.A., Fedorov A.A., Novikov I.A., Kas'yanov A.A., Siplivyy V.I. Analyzing causes for opacification of acrylic IOLs. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2015;131(3):64–67 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131364-70

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Гамидов Алибек Абдулмуталимович  
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»  
Новиков Иван Александрович  
старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Цымбал Александр Александрович  
доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, 119991, Москва, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Гамидов Рустам Алибекович  
студент  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, 119991, Москва, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases  
Gamidov Alibek A.  
MD, senior researcher of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Novikov Ivan A.  
senior researcher the of Basic Research in Ophthalmology Department  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Tsymbal Aleksandr A.  
MD, Professor of Pathological physiology Department  
Trubetskaya str., 8–2, Moscow, 119991, Russian Federation

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Gamidov Rustam A.  
student  
Trubetskaya str., 8–2, Moscow, 119991, Russian Federation

## Факторы избыточной пролиферации при синустрабекулэктомии у детей с постувеальной глаукомой



Е.В. Денисова



Б.Н.А. Ибейд



Л.В. Коголева

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):284–289

**Цель** — изучить эффективность и факторы избыточной пролиферации при синустрабекулэктомии (СТЭ) у детей с постувеальной глаукомой (ПУГ). **Пациенты и методы.** СТЭ выполнена у 102 детей в возрасте от 3 до 17,5 года (в среднем 124,5 ± 2,8 месяца) с некомпенсированной на максимальном местном гипотензивном режиме смешанной (с наличием периферических передних синехий) или открытоугольной формой ПУГ (148 глаз, 180 операций). 76,1 % операций проведено с интраоперационной аппликацией 5-фторурацила, 8,3 % — митомицина-С, 6,1 % с использованием биорезорбируемого дренажа, 1,7 % — коллагенового дренажа, 7,8 % — без антиметаболитов или дренажей. Построение кривых выживаемости проводилось методом Наплана — Мейер. **Результаты.** Абсолютная (без гипотензивных препаратов) компенсация ПУГ по всей группе составила 67,1, 46,4 и 38,7 %, относительная (с гипотензивной терапией) — 92,9, 71,8 и 54,1 % через 1, 3 и 5 лет после СТЭ соответственно. Факторами более низкой эффективности вмешательства были первичная локализация воспалительного процесса в переднем отделе сосудистого тракта, наличие афакции или артификации, повторная СТЭ, использование биорезорбируемого дренажа (по сравнению с 5-фторурацилом), персистенция воспаления в послеоперационном периоде. Связи длительности компенсации ПУГ с возрастом ребенка и активностью увеита на момент СТЭ, длительностью гипотензивной терапии до первичной операции, возникновением послеоперационных осложнений (9,4 %), интенсивностью местной кортикостероидной терапии и проведением оптико-реконструктивных вмешательств после СТЭ обнаружено не было. **Заключение.** СТЭ с интраоперационным применением антиметаболитов эффективна, безопасна и в настоящее время может быть рекомендована в качестве операции первого выбора при открытоугольной и смешанной форме ПУГ у детей.

**Ключевые слова:** увеит, глаукома, дети, синустрабекулэктомия, пролиферация, факторы риска

**Для цитирования:** Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А., Коголева Л.В. Факторы избыточной пролиферации при синустрабекулэктомии у детей с постувеальной глаукомой. *Офтальмология*. 2021;18(2):284–289. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-284-289>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Factors of Excessive Proliferation after Trabeculectomy in Pediatric Uveitic Glaucoma

E.V. Denisova, B.N.A. Ibaid, L.V. Hogoлева

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases

Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):284–289**

**Objective:** to study efficacy and factors of excessive proliferation after trabeculectomy (T) in pediatric uveitic glaucoma (UG). **Patients and Methods.** 102 children aged from 3 to 17.5 years (mean  $124.5 \pm 2.8$  month) with uncontrolled on maximum topical hypotensive therapy open angle or combined (with peripheral anterior synechiae) form of UG underwent T (148 eyes, 180 operations). 76.1 % operations were performed with intraoperative 5-fluorouracil, 8.3 % — with mitomycin C, 6.1 % — with bioresorbable, 1.7 % — with collagen drainage, 7.8 % — without antimetabolites or drainages. Kaplan-Meier survival analysis was performed. **Results.** Overall absolute (without hypotensive therapy) success probabilities were 67 %, 46 %, 39 %, qualified success (with hypotensive therapy) — 93 %, 72 %, 54 % at 1, 3, 5 years after T respectively. Factors associated with failure were primary location of inflammation in anterior uvea, aphakic or pseudophakic eye, repeat T, bioresorbable drainage (vs. 5-fluorouracil), persistent inflammation after T. Age and uveitis activity at the moment of T, duration hypotensive therapy before primary T, postoperative complications (9.4 %), frequency of postoperative topical steroid had no significant influence on surgical success. **Conclusion.** T with intraoperative antimetabolites is effective, safe and nowadays may be recommended as first choice operation in pediatric open angle or combined UG.

**Keywords:** uveitis, glaucoma, children, trabeculectomy, proliferation, risk factors

**For citation:** Denisova E.V., Ibaid B.N.A., Hogoлева L.V. Factors of Excessive Proliferation after Trabeculectomy in Pediatric Uveitic Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):284–289. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-284-289>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Вторичная глаукома — одно из наиболее частых (14–47 %) и тяжелых осложнений увеита, единодушно относимая к наиболее рефрактерным к лечению формам глаукомы.

Ведущим механизмом повышения внутриглазного давления (ВГД) при постувеальной глаукоме (ПУГ) детского возраста является комбинированная пре- и трабекулярная ретенция оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) [1]. При данном типе блокады и отсутствии компенсации ВГД на фоне гипотензивной терапии у взрослых пациентов операцией первого выбора в настоящее время является синустрабекулэктомия (СТЭ) и ее модификации [2–6].

Однако в детском возрасте подходы к хирургии ПУГ неоднозначны. Ряд хирургов отдают предпочтение СТЭ [1, 7, 8], другие в качестве первого вмешательства проводят гониотомию [9, 10], трабекулоотомию [11] или трабекулодиализ [12, 13].

Осторожное отношение к СТЭ при ПУГ у детей связано в первую очередь с более низкой, чем при глаукоме другой этиологии, эффективностью, обусловленной выработанными процессами пролиферации и зарастанием созданных путей оттока ВГЖ.

Факторами риска более низкой эффективности СТЭ, по данным разных авторов, анализировавших результаты преимущественно взрослых пациентов, являются: молодой возраст, повторное антиглаукомное вмешательство, воспалительный процесс на момент или после операции, гранулематозный/негранулематозный увеит, наличие рубцов конъюнктивы, неоваскуляризация

переднего отрезка глаза, афакия или артрафия, высокое исходное ВГД, предшествующая лазерная трабекулопластика, длительное применение и количество местных гипотензивных препаратов, послеоперационные осложнения, факотрабекулэктомия или операция по поводу катаракты в ранние сроки после СТЭ [1, 3, 6, 14–27].

Однако спектр анализируемых факторов и их значимость в различных исследованиях варьирует, а детального изучения факторов эффективности СТЭ у детей с ПУГ не проводилось.

**Цель работы** — изучить эффективность и факторы избыточной пролиферации при СТЭ у детей с ПУГ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были изучены результаты и факторы эффективности СТЭ у 102 детей в возрасте от 3 до 17,5 лет (в среднем  $124,5 \pm 2,8$  месяца) с ПУГ (148 глаз, 180 операций). Всем пациентам было проведено стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включая оптическую когерентную томографию при достаточной прозрачности сред (Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия), а при остроте зрения 0,3 и выше и контактности ребенка — компьютерную периметрию (“Twinfield” Oculus, Германия). Показанием к хирургическому лечению было отсутствие компенсации ВГД на максимальном гипотензивном режиме. СТЭ выполняли по стандартной методике. Большинство операций (152; 84,4 %) проведено с использованием антиметаболитов: 5-фторурацила (5-ФУ) — 137 (76,1 %), митомидина-С (ММС) — 15 (8,3 %) в виде интраоперационной аппликации. В 14 случаях (7,8 %) в ходе СТЭ были использованы

E.V. Denisova, B.N.A. Ibaid, L.V. Hogoлева

Contact information: Denisova Ekaterina V. [deale\\_2006@inbox.ru](mailto:deale_2006@inbox.ru)

Factors of Excessive Proliferation after Trabeculectomy in Pediatric Uveitic Glaucoma

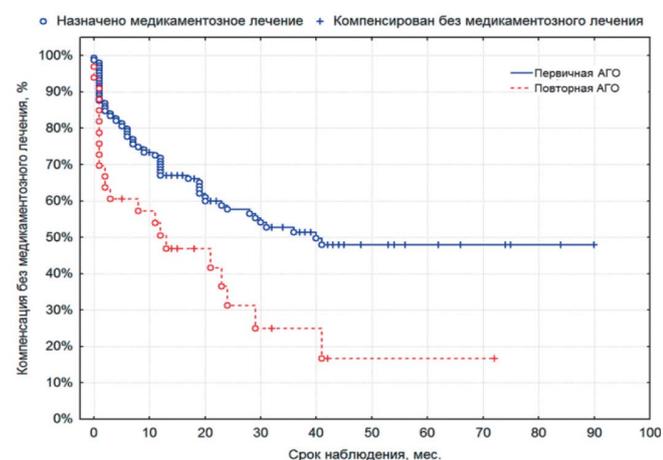
**Таблица.** Характеристика синустрабекулэктомии**Table.** Characteristic of trabeculectomies

Операции Surgery	Первичные / Primary			Повторные / Repeat			Всего Total
	факия rphakia	артифакия pseudophakia	афакия aphakia	факия rphakia	артифакия pseudophakia	афакия aphakia	
Без дренажей и антиметаболитов / Without drainages or antimetabolites	12	0	2	0	0	0	14
5-фторурацил / 5-fluorouracil	74	27	15	7	10	4	137
Митомицин C / Mitomycin C	7	2	1	2	2	1	15
Дренажи / Drainages	4	2	1	0	5	2	14
Всего / Total	97	31	19	9	17	7	180

дренажи: в 11 (6,1 %) — биорезорбируемый дренаж («ХайБиТек», Россия), в 3 (1,7 %) — коллагеновый дренаж («Трансконтакт», Россия). 14 (7,8 %) СТЭ выполнено без применения антиметаболитов или дренажей (табл.).

В 147 случаях СТЭ была первым антиглаукомным вмешательством, в 33 — операция выполнена повторно. На момент проведения СТЭ воспалительный процесс в большинстве случаев (121 (67,2 %)) был в стадии ремиссии, в 33 (18,3 %) — субактивным, в 26 (14,5 %) — вялотекущим. Существенных отличий в частоте активности и ремиссии увеита, а также в спектре клинических проявлений при первичных и повторных операциях не было. Компенсацией глаукомы считали наличие ВГД  $\leq 24$  мм рт. ст. и отсутствие симптомов прогрессирования глаукомного процесса без гипотензивной терапии (абсолютная эффективность) или на фоне применения гипотензивных препаратов (относительная эффективность).

Сроки наблюдения после операции варьировали от 12 до 101 мес. (в среднем  $40,2 \pm 1,8$ ). Построение кривых выживаемости проводили методом Каплана — Мейера (Kaplan & Meier survival analysis). Для оценки достоверности различий кривых выживаемости применяли критерий Log-rank (логарифмический ранговый критерий).

**Рис. 1.** Абсолютная эффективность первичной и повторной синустрабекулэктомии**Fig. 1.** Absolute success of primary and repeat trabeculectomy

Для вычисления кумулятивной выживаемости — метод построения таблиц жизни (Life Tables).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

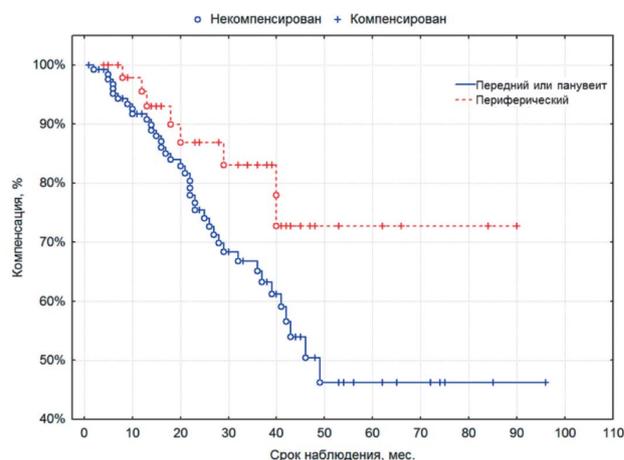
Анализ по всей группе показал, что абсолютная компенсация ПУГ составила 67,1, 46,4 и 38,7 %, относительная — 92,9, 71,8 и 54,1 % через 1, 3 и 5 лет после СТЭ соответственно.

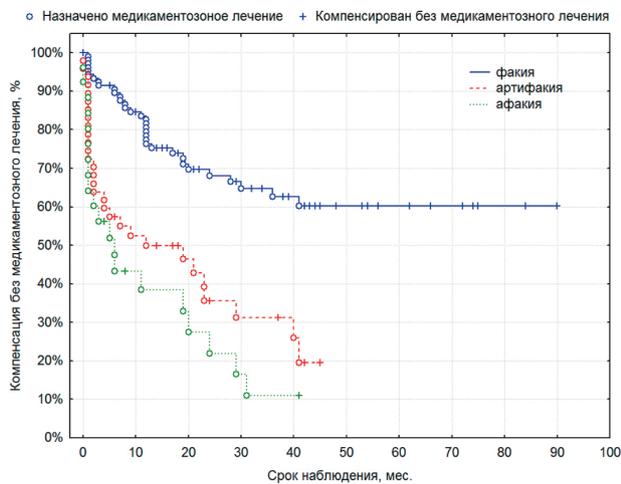
При субанализе обнаружена более высокая абсолютная эффективность ( $p = 0,006$ ) первичной СТЭ по сравнению с повторной (рис. 1).

Установлена более высокая ( $p = 0,04$ ) относительная эффективность СТЭ при периферических увеитах, чем при передних и пануеитах (рис. 2).

Обнаружена более высокая частота абсолютной и относительной эффективности операций, проведенных в факичных глазах, по сравнению с артифакичными и афакичными (рис. 3, 4).

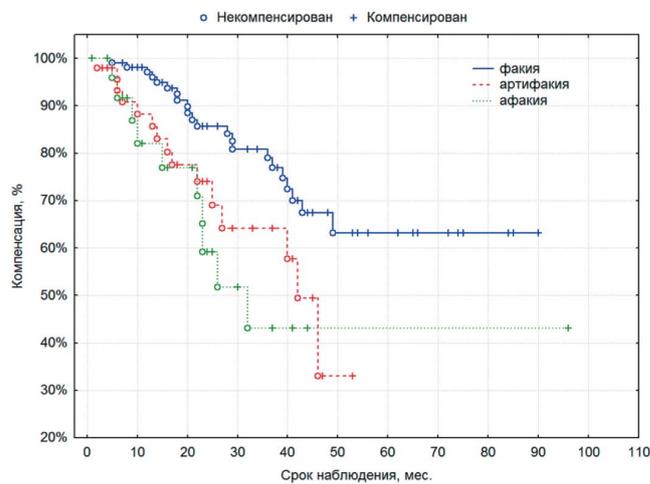
При анализе эффективности операции в зависимости от модификации отмечена достоверно более высокая абсолютная ( $p = 0,037$ ) и тенденция к более высокой относительной ( $p = 0,052$ ) эффективности операции, проведенной с применением 5-ФУ, чем с имплантацией биорезорбируемого дренажа (рис. 5).

**Рис. 2.** Относительная эффективность синустрабекулэктомии в зависимости от первичной локализации воспаления**Fig. 2.** Qualified success trabeculectomy according to primary location of inflammation



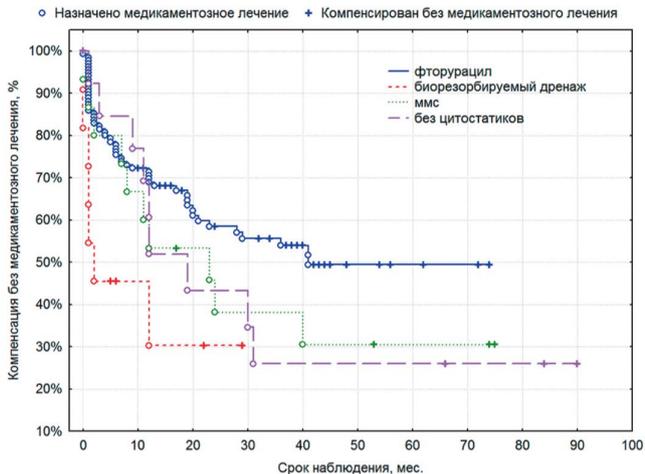
**Рис. 3.** Абсолютная эффективность синустрабекулэктомии в факических, артифакических и афакических глазах

**Fig. 3.** Absolute success of trabeculectomy in phakic, pseudophakic and aphakic eyes



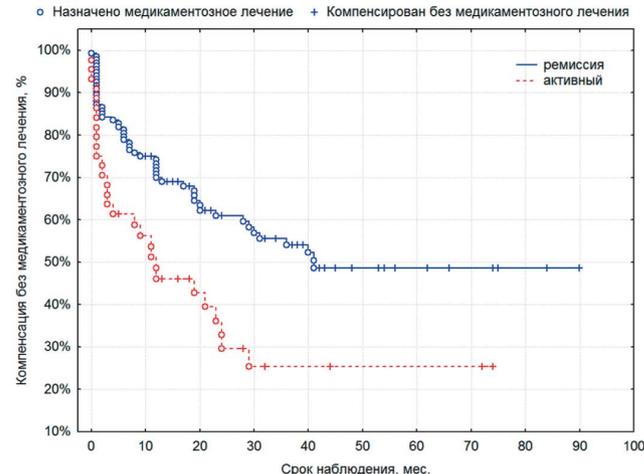
**Рис. 4.** Относительная эффективность синустрабекулэктомии в факических, артифакических и афакических глазах

**Fig. 4.** Qualified success of trabeculectomy in phakic, pseudophakic and aphakic eyes



**Рис. 5.** Абсолютная эффективность синустрабекулэктомии в зависимости от модификации операции

**Fig. 5.** Absolute success of trabeculectomy according to modification of operation



**Рис. 6.** Абсолютная эффективность синустрабекулэктомии в зависимости от активности увеита в послеоперационном периоде

**Fig. 6.** Absolute success of trabeculectomy according to postoperative uveitis activity

Была выявлена более высокая частота абсолютной ( $p = 0,001$ ) и относительной ( $p = 0,013$ ) компенсации глаукомы в случаях ремиссии увеита в послеоперационном периоде, чем при персистенции воспалительного процесса (рис. 6, 7).

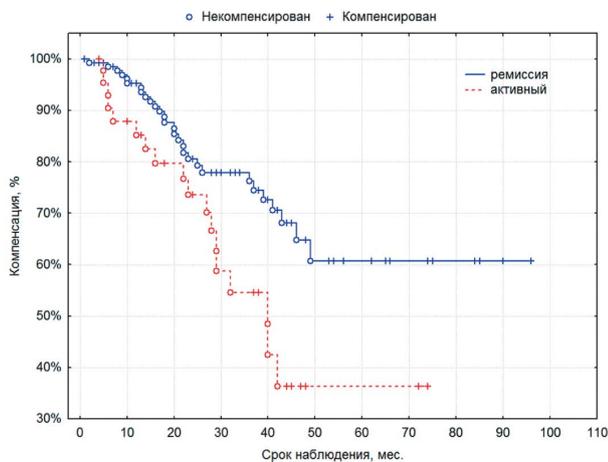
Обнаружена тенденция к большей абсолютной эффективности ( $p = 0,07$ ) хирургического лечения в случае инстилляций кортикостероидов менее 3 раз в день по сравнению с кратностью 3 и более раз в день и длительностью 3 и более месяцев после операции.

Связи эффективности СТЭ с возрастом ребенка (до 10 лет и 10 лет и старше), активностью увеита на момент вмешательства, длительностью гипотензивной терапии до первичной операции (до 1 года включительно, более 1 года), развитием послеоперационных осложнений

(наблюдались только в раннем послеоперационном периоде в 9,4 % случаев) на нашем материале не установлено. В большинстве случаев (93,3 %) не наблюдалось также существенного повышения ВГД после оптико-реконструктивных вмешательств (62 операции, преимущественно экстракция катаракты), проведенных в сроки от 1 до 30 месяцев (в среднем  $9,47 \pm 0,97$ ) после СТЭ.

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, установлена относительно высокая эффективность СТЭ при ПУГ у детей в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения, сравнимая с таковой при использовании антиметаболитов у взрослых пациентов (78–90 % через 1 год и 50–76 % через 5 лет после операции) [2–6]. Полученные результаты были выше, чем



**Рис. 7.** Относительная эффективность синустрабекулэктомии в зависимости от активности увеита в послеоперационном периоде

**Fig. 7.** Qualified success of trabeculectomy according to postoperative uveitis activity

у наблюдаемых детей в проведенных ранее исследованиях [1, 12], что, очевидно, обусловлено применением антиметаболитов в ходе большинства операций. Кроме того, важную роль играет «активное» ведение послеоперационного периода с оценкой состояния внутренней фистулы и ранняя ИАГ лазерная рефистулизация при выявлении блокады фистулы [27] и динамический контроль за состоянием фильтрационной подушечки с помощью ультразвуковой биомикроскопии, а при параметрах, ассоциирующихся с риском декомпенсации ВГД [28], проведение антипролиферативных мероприятий.

При анализе клинических факторов избыточной пролиферации установлено негативное влияние на результаты СТЭ у детей с ПУГ первичной локализации

воспалительного процесса в переднем отделе сосудисто-тракта, наличия афакии или артрафакии, повторной СТЭ, персистенции воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Из использованных методов профилактики избыточного рубцевания наилучшие результаты наблюдались при интраоперационном применении 5-ФУ, что позволяет рекомендовать его использование при ПУГ у детей, особенно в группах высокого риска. Применение биорезорбируемого дренажа у детей с ПУГ на нашем материале оказалось недостаточно эффективным. В то же время достоверной связи между длительностью компенсации ПУГ и интенсивностью местной кортикостероидной терапии в послеоперационном периоде обнаружено не было, что, вероятно, обусловлено наличием не только гипертензивного, но и антипролиферативного эффекта кортикостероидов. На нашем материале не наблюдалось связи эффективности СТЭ с возрастом ребенка и активностью увеита на момент вмешательства, длительностью гипотензивной терапии до первичной операции, возникновением послеоперационных осложнений. Не установлено также влияния на результаты операции оптико-реконструктивных вмешательств, проведенных после СТЭ. Учитывая вышесказанное, модифицированная СТЭ (с применением антиметаболитов) эффективна, безопасна и в настоящее время может быть рекомендована в качестве операции первого выбора при открытоугольной и смешанной форме ПУГ у детей. Важным фактором успеха вмешательства является контроль за воспалением в послеоперационном периоде.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Денисова Е.В. — написание текста, подготовка иллюстраций;  
Ибейд Б.Н.А. — написание текста;  
Коголева Л.В. — написание текста.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина, 2000. 320 с. [Katargina L.A., Khvatova A.V. Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow: Meditsina; 2000. 320 p. (In Russ.).]
2. Ceballos E.M., Beck A.D., Lynn M.J. Trabeculectomy with antiproliferative agents in uveitic glaucoma. *J Glaucoma*. 2002;11(3):189–196. DOI: 10.1097/00061198-200206000-00005
3. Chawla A., Mercieca K., Fenerty C., Jones N.P. Outcomes and complications of trabeculectomy enhanced with 5-fluorouracil in adults with glaucoma secondary to uveitis. *J Glaucoma*. 2013;22(8):663–666. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318255dc07
4. Kaburaki T., Koshino T., Kawashima H., Numaga J., Tomidokoro A., Shirato S., Araie M. Initial trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma with inactive uveitis. *Eye (Lond)*. 2009;23(7):1509–1517. DOI: 10.1038/eye.2009.117-cme
5. Komae K., Takamoto M., Tanaka R., Aihara M., Ohtomo K., Okinaga K., Matsuda J., Nakahara H., Fujino Y., Kaburaki T. Initial trabeculectomy with mitomycin-c for secondary glaucoma-associated with uveitis in Behçet disease patients. *J Glaucoma*. 2017;26(7):603–607. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000665
6. Towler H.M., McCluskey P., Shaer B., Lightman S. Long-term follow-up of trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil for uveitis-related glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1822–1828. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00351-1
7. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Денисова Е.В. Эффективность трабекулэктомии с применением цитостатиков в лечении постувеальной глаукомы у детей. *Офтальмохирургия*. 2002;3:37–40. [Katargina L.A., Khvatova A.V., Denisova E.V. The effectiveness of trabeculectomy with the use of cytostatics in treatment of postuveal glaucoma in children. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthalmokhirurgiya* 2002;3:37–40 (In Russ.).]
8. Siddique S.S., Suelves A.M., Baheti U., Foster C.S. Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(1):1–10. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.04.006
9. Freedman S.F., Rodriguez-Rosa R.E., Rojas M.C., Enyedi L.B. Goniotomy for glaucoma secondary to chronic childhood uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):617–621. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01344-2
10. Ho C.L., Wong E.Y., Walton D.S. Goniosurgery for glaucoma complicating chronic childhood uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(6):838–844. DOI: 10.1001/archophth.122.6.838
11. Wang Q., Wang J., Fortin E., Hamel P. Trabeculectomy in the treatment of pediatric uveitic glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25(9):744–749. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000516
12. Kanski J.J., McAllister J.A. Trabeculectomy for inflammatory glaucoma in children and young adults. *Ophthalmology*. 1985;92(7):927–930. DOI: 10.1016/s0161-6420(85)33933-7
13. Williams R.D., Hoskins H.D., Shaffer R.N. Trabeculectomy for inflammatory glaucoma: a review of 25 cases. *Ophthalmic Surg*. 1992;23(1):36–37.
14. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(4):481–498. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01658-6
15. Almobarak F.A., Alharbi A.H., Morales J., Aljadaan I. The influence of phacoemulsification on intraocular pressure control and trabeculectomy survival in uveitic glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(5):444–449. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000646
16. Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001;10(3):237–249. DOI: 10.1097/00061198-200106000-00017
17. Ehrnrooth P., Lehto I., Puska P., Laatikainen L. Phacoemulsification in trabeculectomized eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(5):561–566. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00499.x
18. Fontana H., Nouri-Mahdavi K., Lumba J., Ralli M., Caprioli J. Trabeculectomy with mitomycin C: outcomes and risk factors for failure in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(6):930–936. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.01.062
19. Gressel M.G., Heuer D.K., Parrish R.K. 2nd. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology*. 1984;91(10):1242–1246. DOI: 10.1016/s0161-6420(84)34179-3
20. Heuer D.K., Gressel M.G., Parrish R.K. 2nd, Anderson D.R., Hodapp E., Palmberg P.F. Trabeculectomy in aphakic eyes. *Ophthalmology*. 1984;91(9):1045–1051. DOI: 10.1016/s0161-6420(84)34196-3

Е.В. Денисова, Б.Н.А. Ибейд, Л.В. Коголева

21. Iwao K., Inatani M., Seto T., Takihara Y., Ogata-Iwao M., Okinami S., Tanihara H.J. Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. *Glaucoma*. 2014;23(2):88-94. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182685167
22. Jacobi P.C., Dietlein T.S., Kriegelstein G.K. Primary trabeculectomy in young adults: long-term clinical results and factors influencing the outcome. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(8):637-646.
23. Kwon H.J., Kong Y.X.G., Tao L.W., Lim L.L., Martin K.R., Green C., Ruddle J., Crowston J.G. Surgical outcomes of trabeculectomy and glaucoma drainage implant for uveitic glaucoma and relationship with uveitis activity. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(5):472-480. DOI: 10.1111/ceo.12916
24. Law S.K., Shih K., Tran D.H., Coleman A.L., Caprioli J. Long-term outcomes of repeat vs initial trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):685-695.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.05.032
25. Patel H.Y., Danesh-Meyer H.V. Incidence and management of cataract after glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(1):15-20. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32835ab55f
26. Shimizu A., Maruyama K., Yokoyama Y., Tsuda S., Ryu M., Nakazawa T. Characteristics of uveitic glaucoma and evaluation of its surgical treatment. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2383-2389. DOI: 10.2147/OPTH.S72383
27. Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А. ИАГ-лазерная рефистулизация внутренней фистулы после синустрабекулэктомии у детей с постувеальной глаукомой. *Офтальмохирургия*. 2019;1:57-61. [Katargina L.A., Arestova N.N., Denisova E.V., Ibeyd B.N.A. YAG-laser refistulization of the internal fistula after trabeculectomy in children with postuveal glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya* 2019;1:57-61 (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-1-57-61>
28. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А. Роль ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и выборе лечебной тактики у детей с постувеальной глаукомой. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017;12(4):187-192. [Katargina L.A., Denisova E.V., Ibeyd B.N.A. The role of ultrasound biomicroscopy in the diagnosis and selection of treatment tactics in children with postuveal glaucoma. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2017;12(4):187-192 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-4-187-192

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Денисова Екатерина Валерьевна  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Ибейд Бахаеддин Н.А.  
Аспирант отдела патологии глаз у детей  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Коголева Людмила Викторовна  
доктор медицинских наук, руководитель детского консультативно-поликлинического отделения  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases  
Denisova Ekaterina V.  
PhD, researcher of children's eye pathology department  
Sadovaya Chernogrozskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Ibaid Bahaeddin N.A.  
postgraduate of children's eye pathology department  
Sadovaya Chernogrozskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Kogoleva Ludmila V.  
MD, head of children's consultative and polyclinic department  
Sadovaya Chernogrozskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

# Метод термографии в диагностике раннего рубцевания фильтрационной подушки после хирургии глаукомы (предварительное сообщение)

Н.В. Макашова<sup>1</sup>А.Е. Васильева<sup>2</sup>О.Ю. Колосова<sup>1</sup>Н.Е. Морозова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<sup>2</sup> Межрегиональный профессиональный союз работников здравоохранения «Альянс врачей»  
ул. Братиславская, 18-1-483, Москва, 109451, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»  
Федерального медико-биологического агентства России  
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123098, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):290–295

Термография — неинвазивный метод регистрации видимого изображения собственного инфракрасного излучения поверхности тела человека с помощью специальных приборов. Физиологической основой применения термографии в медицинской диагностике является увеличение интенсивности инфракрасного излучения от очагов воспаления, связанное с усилением в них кровоснабжения и метаболических процессов. Количественная оценка термотопографии производится для определения показателей разности температур (градиентов) исследуемого участка по сравнению с симметричной зоной. Оперативное вмешательство всегда является мощным повреждающим фактором для глазного яблока и приводит к развитию воспаления. Поскольку воспалительные процессы всегда протекают с локальной или генерализованной гипертермией, ее своевременное выявление с помощью современных методик тепловой регистрации открывает большие возможности для ранней диагностики послеоперационного воспаления на доклинической стадии. Длительность гипотензивного эффекта хирургического вмешательства у пациентов с глаукомой зависит от состояния фильтрационной подушки (ФП) и ее возможности обеспечивать необходимый отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) из передней камеры глаза. Для достижения максимального эффекта от хирургического вмешательства необходима безопасная, ранняя и точная диагностика, позволяющая оценить функциональную гидродинамику фильтрационной подушки, выявить ранние признаки воспаления и рубцевания. Именно с помощью термографического исследования может быть выполнена не только задача неинвазивного определения эффективности фильтрационной подушки, но и возможность оценить процессы рубцевания в зоне хирургии для определения показаний к проведению нидлинга фильтрационной подушки.

**Ключевые слова:** глаукома, фильтрационная подушка, рубцевание, термография, роговично-компенсированное давление, Ocular Response Analyzer®

**Для цитирования:** Макашова Н.В., Васильева А.Е., Колосова О.Ю., Морозова Н.Е. Метод термографии в диагностике раннего рубцевания фильтрационной подушки после хирургии глаукомы (предварительное сообщение). *Офтальмология*. 2021; 18(2):290–295. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-290-295>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



Н.В. Макашова, А.Е. Васильева, О.Ю. Колосова, Н.Е. Морозова

Контактная информация: Макашова Надежда Васильевна [nvmakashova@mail.ru](mailto:nvmakashova@mail.ru)

# Possibilities of the Thermography in Early Diagnostics of Bleb Scarring (Preliminary Report)

N.V. Makashova<sup>1</sup>, A.E. Vasilyeva<sup>2</sup>, O.Yu. Holosova<sup>1</sup>, N.E. Morozova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Eye Diseases  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<sup>2</sup>Interregional Health Workers Union "Alyans vrachey"  
Bratislavskaya str., 18-1-483, Moscow, 109451, Russian Federation

<sup>3</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency  
Marshala Novikova str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):290-295

Thermography is the method of noninvasive registration of visible image of the own infrared radiation of the human body surface by special devices. The physiological basis of its application in medical diagnostics is the amplification of infrared radiation intensity from pathologic spots that is connected with the enhancement of blood supply and metabolism. **Purpose.** To study the possibilities of thermography for functional bleb status assessment, for early diagnostics of bleb scarring processes and for definition of needling indications. **Patients and methods.** There were executed 32 thermography (32 patients and eyes) of blebs in 7 days after minimally invasive sinustrabeculectomy. Authors used thermal imaging Testo 875-2i with SuperResolution technology and telephoto lens 9°×7°. The bleb area and temperature were studied With IRSoft and Universal Desktop Ruler programs. Intraocular pressure (corneal compensated) (IOPcc) was measured with Ocular Response Analyzer®, ORA. **Conclusion.** The study has shown the direct correlation dependence between bleb functional activity and its thermographic characteristics (area and temperature).

**Keywords:** glaucoma, bleb scarring, thermography, intraocular pressure, Ocular Response Analyzer

**For citation:** Makashova N.V., Vasilyeva A.E., Holosova O. Yu., Morozova N.E. Possibilities of the Thermography in Early Diagnostics of Bleb Scarring (Preliminary Report). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):290-295. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-290-295>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Метод инфракрасной термографии (ИКТ) — метод регистрации видимого изображения собственного инфракрасного излучения поверхности тела человека с помощью специальных приборов, используемый в целях диагностики различных заболеваний и патологических состояний. ИКТ регистрирует только собственное тепловое излучение объектов в инфракрасном диапазоне, поэтому он абсолютно безопасен для человека, как для исследователя, так и для обследуемого, может без ограничений использоваться как для диагностических, так и для профилактических обследований, выполнять различного рода исследовательские задачи [1–3]. Количественная оценка термографии производится для определения показателей разности температур (градиентов) исследуемого участка по сравнению с симметричной зоной. Заканчивают анализ термограмм математической обработкой изображения. Выделить какую-либо норму в количественной оценке термограмм невозможно, и оценка должна проводиться индивидуально, но с учетом единых качественных признаков для отдельных областей тела человека. Усредненной нормы при количественной оценке термограмм не может быть. Наибольшая разница между симметричными областями составляет 0,2 °C [4].

Впервые тепловидение было с успехом применено в промышленности в 1925 г. в Германии. В 1957 г. канадский хирург R. Lawson [5] использовал термографию

для диагностики заболеваний молочных желез. Это открытие положило начало медицинской термографии. Применение данного метода в офтальмологии связывают с публикацией в 1964 г. Gross и соавт. [6], применивших термографию для обследования больных с односторонним экзофтальмом и обнаруживших гипертермию при воспалительных и опухолевых процессах орбиты.

Длительность гипотензивного эффекта хирургического вмешательства у пациентов с глаукомой зависит от состояния фильтрационной подушки (ФП) и ее возможности обеспечивать необходимый отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) из передней камеры глаза. Кроме того, состояние вновь сформированных путей оттока ВГЖ даже при технически безукоризненно выполненной операции может значительно варьировать. Это связано с тем, что оперативное вмешательство всегда является мощным повреждающим фактором для глазного яблока и приводит к развитию воспаления.

Для достижения максимального эффекта от хирургического вмешательства необходима безопасная, ранняя и точная диагностика, позволяющая оценить функциональную гидродинамику фильтрационной подушки, выявить ранние признаки воспаления и рубцевания. А от своевременного проведения дополнительных вмешательств в послеоперационном периоде напрямую зависит функциональный результат лечения, прогноз заболевания и качество жизни пациента. Именно с помощью термографического исследования может быть

выполнена не только задача неинвазивного определения эффективности фильтрационной подушки, но и определена необходимость проведения нидлинга. Поскольку воспалительные процессы всегда протекают с локальной или генерализованной гипертермией, ее своевременное выявление с помощью современных методик тепловой регистрации открывает большие возможности для ранней диагностики послеоперационного воспаления на доклинической стадии.

Попытки охарактеризовать функциональное состояние фильтрационной подушки для определения показаний к проведению нидлинга ФП предпринимались неоднократно.

Y. Zhang и соавт. для получения количественной и качественной характеристики фильтрационной подушки использовали ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) и оптическую когерентную томографию (ОСТ). Этот способ позволил авторам оценивать пространственные характеристики фильтрационной подушки по балльной шкале [7].

С.И. Анисимов и соавт. оценивали функциональное состояние фильтрационной подушки для определения показаний к проведению нидлинга путем сопоставления характеристик цветных каналов фотоизображения ФП в красном (R) и синем (B) диапазоне [8].

С.Ю. Петров и соавт. предложили способ оценки функционального состояния фильтрационной подушки после антиглаукомной операции путем определения показателя гиперемии как процента яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов, а также измерения ширины и высоты фильтрационной подушки с помощью УБМ [9].

Несмотря на преимущества УБМ и ОСТ, существуют определенные ограничения в использовании данных методов диагностики. Ультразвуковая биомикроскопия — инвазивное вмешательство, датчик непосредственно контактирует с поверхностью фильтрационной подушки, что может влиять на ее гидродинамические характеристики, высоту и подвижность. ОСТ является дорогостоящим методом, не всегда доступным как для врачей, так и для пациентов.

S. Kawasaki и соавт. [10], а также М.К. Klamann и соавт. [11] впервые исследовали функционирование фильтрационной подушки (ФП) с использованием нового метода — термографии глазной поверхности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой после трабекулектомии. Исследование проводили с помощью нового бесконтактного термографа (Tomey TG 1000, Tomey Corp., Япония). Авторы подтвердили наличие взаимосвязи между функционированием фильтрационной подушки и ее температурой.

Однако и в зарубежной, и в отечественной литературе не найдено работ, посвященных разработке детальных показаний к проведению нидлинга на основе термографических исследований фильтрационной подушки.

**Цель работы:** определить возможности метода термографии для оценки функционального состояния фильтрационной подушки, ранней диагностики процессов рубцевания и определения показаний к проведению нидлинга.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведены термографические исследования фильтрационной подушки 32 пациентов (32 глаза) через 7 дней, 1, 3, 6, месяцев после микроинвазивной синустрабекулектомии (МиСТЭ). Был использован тепловизор Testo 875-2i с предустановленной технологией SuperResolution, телеобъективом 9°×7° для определения площади и температуры ФП с помощью программ IRSoft и Universal Desktop Ruler. Роговично-компенсированное давление (IOPcc) определяли с помощью двунаправленной пневмоаппланации роговицы с помощью прибора Ocular Response Analyzer® (ORA).

### Методика проведения термографии

Все пациенты были обследованы в изолированной комнате с постоянной температурой  $24,0 \pm 1,5$  °С. Измерение температурных характеристик глазной поверхности производили при стандартных внутренних уровнях освещенности и без сквозняков. Перед измерением пациент и исследователь находились в комнате не менее 5 минут для исключения дальнейших изменений температуры. Пациента помещали за черной ширмой, окружающей его с 4-х сторон, голову располагали на лицевой установке, при этом тепловизор находился на расстоянии 20 см от передней поверхности глаза. Исследуемый моргал несколько раз, затем закрывал оба глаза на 5 секунд, после чего смотрел вниз, а исследователь поднимал верхнее веко и измерял температуру ФП на десятой секунде после поднятия века. Все измерения проводились в одной комнате, одним и тем же исследователем.

После проведения обследования все изображения были преобразованы в цветные на мониторе и доступны для анализа.

При движении внутриглазной жидкости (ВГЖ) из передней камеры глаза в поверхностные слои температура ее снижалась, а по мере дальнейшего выхода в водяные вены и далее в поверхностные вены температура конъюнктивы рядом с ФП приходила в соответствие с температурой конъюнктивы всего глазного яблока.

Повышение температуры в зоне фильтрационной подушки свидетельствует о начале рубцевания, а сохранение низкой (не выше 32–33°) [12] температуры указывает на хороший отток ВГЖ из передней камеры через вновь сформированные дренажные пути. После своевременного проведения нидлинга снижение температуры и увеличение площади ФП свидетельствуют о восстановлении оттока ВГЖ, прекращении процессов рубцевания.

Температурные характеристики по всей поверхности фильтрационной подушки позволили оценить

ее состояние, выявить величину, наличие и характер рубцовых блокад в зоне хирургически сформированных путей оттока водянистой влаги. Термографическая карта ФП позволила оценить эффективность ее работы, что, в свою очередь, определило дальнейшую тактику ведения пациентов.

Уменьшение площади фильтрационной подушки связано с процессами склеро-конъюнктивального и/или склеро-склерального рубцевания из-за низкого и недостаточного оттока ВГЖ из вновь созданных путей оттока. Более того, рубцевание может быть дополнительно усилено в связи с индивидуальными генетическими особенностями, ведущими к ускорению данных процессов.

Нами были проведены исследования по возможности использования температурных параметров для оценки функционального состояния фильтрационной подушки у пациентов после МиСТЭ и выявлены показатели, позволяющие его оценить как удовлетворительное или неудовлетворительное [12]. Было выявлено, что для определения показаний к проведению нидлинга ФП необходимо учитывать сочетание температурных характеристик и размеров площади ФП. Чем больше площадь (в мм<sup>2</sup>) ФП, тем интенсивнее идет процесс теплообмена с окружающей средой и, следовательно, тем ниже ее собственная температура. При небольшой площади ФП процессы рубцевания в ней могут идти с большей скоростью, и температура, соответственно, может повышаться быстрее. В связи с этим для удовлетворительной (хорошей) работы фильтрационной зоны малой площади температура в ней должна быть ниже по сравнению с температурой ФП большей площади.

Последующие клинические наблюдения подтвердили, что выявленные параметры соотношения площади (в мм<sup>2</sup>) и температуры ФП действительно характеризуют состояние оттока внутриглазной жидкости и процессов рубцевания в зоне фильтрационной подушки, что и определяет показания к проведению нидлинга.

Для определения температуры и площади ФП была проведена дистанционная термография конъюнктивы в зоне фильтрационной подушки. Выявлено, что ее термографическая карта меняется в зависимости от уровня роговично-компенсированного ВГД и площади ФП. При площади фильтрационной подушки 5 мм<sup>2</sup> и менее и температуре выше 32° или площади более 5 мм<sup>2</sup> и температуре выше 33°, функциональное состояние фильтрационной зоны является недостаточным для сохранения необходимого оттока внутриглазной жидкости. В фильтрационной зоне происходят такие морфофункциональные изменения (процессы рубцевания), которые приводят к нарушению оттока ВГЖ. Внутриглазное давление начинает повышаться, что свидетельствует о необходимости проведения нидлинга. Наблюдения за состоянием пациентов, которым на основании выявленных показаний был проведен нидлинг, показали, что при своевременном проведении этой процедуры наступает стойкая

компенсация внутриглазного давления, температура в зоне ФП и ее площадь остаются без существенных изменений на протяжении 3–6 и более месяцев. В то же время при наличии таких параметров (характеристик площади и температуры ФП), но без проведения нидлинга, уровень офтальмотонуса повышался, площадь ФП сокращалась, она становилась плоской, температура поднималась выше 33°, что приводило к необходимости повторного хирургического вмешательства [8].

### Примеры

Пример 1. Больной П., 65 лет. 1 месяц назад произведена операция — микроинвазивная синустрабекулэктомия. Диагноз: открытоугольная глаукома IIIв правого глаза. Уровень офтальмотонуса, измеренный ОРА, ИОРсс = 12 мм рт. ст. (без медикаментозного режима). Над верхним лимбом визуализируется разлитая фильтрационная подушка площадью более 5 мм<sup>2</sup>. Учитывая третью стадию глаукомы, для подтверждения достаточной фильтрационной активности зоны хирургии проведена дистанционная термография ФП. Пациента поместили в изолированную комнату с температурой воздуха 24°. В течение 5 минут пациент адаптировался, затем ставил голову на лицевой установке, напротив которой на расстоянии 40 см от лица находился термограф. После регулировки четкости изображения на приборе пациента просили смотреть вниз и поднимали верхнее веко; запись изображения осуществляли на десятой секунде. Полученное изображение сохраняли, загружали в программы IRSOFT и Universal Desktop Ruler, проводили обработку полученных снимков. Площадь ФП составила 8 мм<sup>2</sup>, температура — 30,2°. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном функционировании фильтрационной подушки, что соответствует клинической картине (компенсация офтальмотонуса за счет обеспечения адекватного оттока внутриглазной жидкости). Нидлинг фильтрационной подушки не показан. Дальнейшие наблюдения в течение 3 месяцев показали стабильную компенсацию гидродинамики и зрительных функций оперированного глаза; необходимости в местной гипотензивной терапии не было.

Пример 2. Больной В., 68 лет. Диагноз: открытоугольная глаукома Пв. 6 месяцев назад произведена МиСТЭ на левом глазу. При осмотре фильтрационная подушка плоская, площадь 5 мм<sup>2</sup>. Уровень офтальмотонуса, измеренный по ОРА — ИОРсс при наблюдении в течение недели колебался от 20 до 25,5 мм рт. ст. в разное время суток (без медикаментозного режима). Учитывая колебания уровня ВГД, для уточнения необходимости проведения нидлинга провели дистанционную термографию. Площадь ФП — 4,5 мм<sup>2</sup>, температура равна 32,7°. Полученные данные указывают на неудовлетворительное функциональное состояние фильтрационной подушки. Показано проведение нидлинга. После проведения нидлинга с лонгидазой уровень ВГД снизился до 12 мм рт. ст. Над верхним лимбом визуализировалась разлитая

фильтрационная подушка. При повторной термографии площадь ФП составила 5,7 мм<sup>2</sup>, температура — 31,5°. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном функционировании фильтрационной подушки.

Пример 3. Больной Л, 65 лет. Диагноз: оперированная открытоугольная Пв глаукома на левом глазу. Операция проведена 9 месяцев назад. Уровень офтальмотонуса, измеренный на приборе ORA IOPcc = 23,5 мм рт. ст. (без медикаментозного режима). Фильтрационная подушка плоская, частично ограниченная, около 6 мм<sup>2</sup>. Учитывая повышение уровня ВГД с 14–17 мм рт. ст., которое было у пациента в течение предшествующих месяцев, сокращения видимой площади и уплощения ФП, показана термография. При дистанционной термографии площадь ФП составила 6,1 мм<sup>2</sup>, температура — 33,8°. Полученные данные свидетельствуют о неудовлетворительном функциональном состоянии фильтрационной подушки. Проведена местная противорубцовая терапия — нидлинг с лонгидазой в течение 2-х недель 3 раза через 3–5 дней. В итоге уровень ВГД снизился до 16,2 мм рт. ст. Над верхним лимбом визуализировалась разлитая средней высоты фильтрационная подушка. При повторной термографии площадь фильтрационной подушки составила 6,9 мм<sup>2</sup>, температура снизилась до 32,1°. Полученные данные свидетельствовали об удовлетворительном функционировании фильтрационной подушки, что соответствовало клинической картине.

Пример 4. Больной Л, 59 лет. 6 месяцев назад произведена антиглаукомная операция в связи открытоугольной глаукомой Пс на правом глазу. Уровень офтальмотонуса, измеренный по ORA IOPcc, = 18,5–19,1 мм рт. ст. (без медикаментозного режима). Фильтрационная подушка разлитая, плоская. При дистанционной термографии площадь ФП составила 6,4 мм<sup>2</sup>, температура равна 33,7°. Полученные данные свидетельствовали о недостаточно удовлетворительном функциональном состоянии фильтрационной подушки, несмотря на величину ВГД, соответствующую компенсации для второй стадии глаукомы. Пациенту была назначена местная противорубцовая терапия. Однако пациент для проведения нидлинга не явился, как впоследствии выяснилось, уехал в командировку на 3 месяца. При повторном обращении

через 9 месяцев после антиглаукомной операции обнаружено следующее: ORA — IOPcc = 29,7 мм рт. ст. (без медикаментозного режима). Фильтрационная подушка плоская. При дистанционной термографии в области хирургического вмешательства площадь фильтрационной подушки 5,5 мм<sup>2</sup>, температура равна 34,3°. Полученные данные свидетельствуют о неудовлетворительном функциональном состоянии фильтрационной подушки и начале рубцевания зоны хирургического вмешательства. Пациенту назначено проведение нидлинга и подготовка к нему (нидлинг желательно производить на сниженном уровне ВГД): медикаментозный режим — трасопт 2 % раствор 2 раза в день. Через неделю: ORA — IOPcc 21,5 мм рт. ст. (на назначенном медикаментозном режиме). При дистанционной термографии в области хирургического вмешательства на площади 5,5 мм<sup>2</sup> температура была равна 33,9°. Полученные данные свидетельствовали о неудовлетворительном функциональном состоянии фильтрационной зоны, несмотря на снижение офтальмотонуса (на медикаментозном режиме). Пациенту предложено проведение местной противорубцовой терапии — нидлинг с лонгидазой, который был выполнен 4 раза через 4–6 дней. В итоге уровень ВГД снизился до 16 мм рт. ст. Над верхним лимбом визуализировалась умеренно разлитая фильтрационная подушка. При повторной термографии площадь фильтрационной подушки составила 6,2 мм<sup>2</sup>, температура снизилась до 32,1°. Эти результаты свидетельствовали о восстановлении оттока внутриглазной жидкости и удовлетворительном функционировании фильтрационной подушки.

Таким образом, дистанционная термография дает возможность достоверно оценивать функциональное состояние фильтрационной зоны после антиглаукомной операции и определять показания к проведению нидлинга фильтрационной подушки, что позволяет планировать дальнейшую индивидуальную тактику лечения каждого больного и своевременно проводить коррекцию уровня внутриглазного давления.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Макашова Н.В. — написание текста, научное редактирование;  
Васильева А.Е. — написание текста;  
Колосова О.Ю. — сбор материала, обследование пациентов;  
Морозова Н.Е. — техническое редактирование, оформление библиографии.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Анализ теплового рельефа на теле человека. *Технологии живых систем*. 2007;4(5–6):43–50. [Ivanitskii G.R., Deev A.A., Khizhnyak E.P., Khizhnyak L.N. Analysis of the thermal relief of the human body. *Living Systems Technologies = Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2007;4(5–6):43–50 (In Russ.).]
- Попова Н.В., Попов В.А., Гудков А.Б. Возможности тепловидения и варибельности сердечного ритма при прогностической оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы. *Экология человека*. 2012;11:33–37. [Popova N.V., Popov V.A., Gudkov A.B. Opportunities of Thermography and Heart Rate Variability in Preliminary Evaluation of Cardiovascular System Functional State. *Human Ecology = Ekologiya cheloveka*. 2012;11:33–37 (In Russ.).]
- Попова Н.В., Попов В.А., Гудков А.Б. Тепловизионная оценка ишемической болезни сердца. *Экология человека*. 2012;5:51–57. [Popova N.V., Popov V.A., Gudkov A.B. Thermal Imaging Assessment of Ischemic Heart Disease. *Human Ecology = Ekologiya cheloveka*. 2012;5:51–57 (In Russ.).]
- Morgan P.B., Soh M.P., Efron N., Tullo A.B. Potential applications of ocular thermography. *Optom. Vis. Sci.* 1993;70(7):568–576.
- Lawson R. Thermography: a new tool in the investigation of breast lesions. *Can Sery Med. J.* 1957;8(8):517–524.
- Gros Ch., Bronner A., Vrousos C. Thermographic in ophthalmologic. *J. Radiol.* 1967;48(1–2):95–97.
- Zhang Y., Wu Q., Zhang M., Song B.W., DU X.H., Lu B. Evaluating subconjunctival bleb function after trabeculectomy using slit-lamp optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy. *Chin Med J.* 2008;121(14):1274–1279
- Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Пожарицкий М.Д., Ларионов Е.В. Цветовой спектральный анализ для объективной оценки васкуляризации фильтрационных подушек. *Глаукома*. 2008;2:31–34. [Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Pozharitskii M.D., Lariонов E.V. Colour spectral analysis for objective evaluation of filtering bleb vascularization. *Glaucoma = Glaucoma*. 2008;2:31–34 (In Russ.).]
- Петров С. Ю., Дугина А.Е., Новиков И. А. Способ оценки функционального состояния фильтрационной подушки после антиглаукоматозной операции. Патент RU 2423069, 2009. [Petrov S.Yu., Novikov I.A., Dugina A.E. Methods for assessing the functional state of the filtering bleb after glaucoma surgery. RU patent 2423069. 2009 (In Russ.).]

Н.В. Макашова, А.Е. Васильева, О.Ю. Колосова, Н.Е. Морозова

Контактная информация: Макашова Надежда Васильевна nvmakashova@mail.ru

10. Kawasaki S., Mizoue S., Yamaguchi M., Shiraishi A., Zheng X., Hayashi Y., Ohashi Y. Evaluation of filtering bleb function by thermography. *Br J Ophthalmol.* 2009 Oct;93(10):1331-1336. DOI: 10.1136/bjo.2008.152066
11. Klamann M.K., Maier A.K., Gonnermann J., Klein J.P., Ruokonen P., Pleyer U. Thermography: a new option to monitor filtering bleb function. *J Glaucoma.* 2015 Apr-May;24(4):272-277. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31825af0ca
12. Макашова Н.В., Колосова О.Ю., Васильева А.Е. Способ определения показаний к проведению нидлинга фильтрационной подушки. Патент на изобретение RU 2673632, 28.11.2018. [Makashova N.V., Kolosova O.Yu., Vasilieva A.E. Method for determination of indications for filtering bleb needling execution. RU 2673632, 2018 nov 28 (In Russ.)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»  
Макашова Надежда Васильевна  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

Межрегиональный профессиональный союз работников здравоохранения  
«Альянс врачей»  
Васильева Анастасия Евгеньевна  
кандидат медицинских наук, председатель  
ул. Братиславская, 18-1-483, Москва, 109451, Российская Федерация

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

Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России  
Морозова Наталья Евгеньевна  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог  
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123098, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases  
Makashova Nadezhda V.  
MD, senior research officer  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Interregional Health Workers Union "Alyans vrachey"  
Vasilyeva Anastasia E.  
PhD, president  
Bratislavskaya str., 18-1-483, Moscow, 109451, Russian Federation

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

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency  
Morozova Natalia E.  
PhD, ophthalmologist  
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation

# Результаты использования разных режимов предъявления стереостимулов в исследовании стереозрения у детей в норме и при содружественном косоглазии без функциональной скотомы подавления

С.И. Рычкова<sup>1,2</sup>В.Г. Лихванцева<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Большой Наретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Нафедра глазных болезней, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр "Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна"» Федерального медико-биологического агентства России  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Государственный научный центр "Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна"» Федерального медико-биологического агентства России  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>4</sup> Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):296–308

Работа посвящена одной из актуальных проблем современной офтальмологии — созданию эффективных методов исследования стереозрения. **Цель** — сравнительный анализ способности к стереовосприятию при использовании разных режимов альтернирующего предъявления стереостимулов с различными характеристиками у детей с косоглазием и у детей без офтальмопатологии. **Пациенты и методы.** Наблюдали 294 ребенка школьного возраста — 167 детей контрольной группы (без офтальмопатологии) и 127 детей без функциональной скотомы подавления (ФСП). Были использованы стереостимулы с различными характеристиками в следующих режимах предъявления: 1) режим простого монокулярного альтернирования (последовательное предъявление изображения правому и левому глазу); 2) режим с наличием «пустого» интервала (черного фона) между монокулярными фазами; 3) режим с наличием бинокулярной фазы (бинокулярного изображения, содержащего детали, соответствующие стимулу для правого и левого глаза) между монокулярными фазами. **Результаты.** Установлено, что большинство детей с содружественным косоглазием, не способных к стереовосприятию по данным классических Fly-test и Lang-test, могут воспринимать стереозффект при альтернирующем предъявлении стереостимулов в пределах индивидуальных диапазонов длительности монокулярных фаз, бинокулярной фазы и «пустого» интервала. У детей контроля при переходе от режима простого альтернирования к режиму с «пустым» интервалом максимальная длительность монокулярных фаз, при которых сохранялся стереозффект, уменьшались, а при переходе к режиму с бинокулярной фазой значительно увеличивались. У детей с косоглазием так же, как и у детей контрольной группы, линейные изображения оказались более легкими для стереовосприятия, чем случайно-точечные ( $p < 0,001$ ); стимулы, создающие эффект фронтопараллельного разделения деталей, воспринимались лучше, чем создающие эффект наклона или разворота ( $p < 0,001$ ); стимулы, создающие эффект наклона вертикальных полосок, воспринимались легче, чем создающие эффект разворота горизонтальных полосок ( $p < 0,001$ ). Между тем, в отличие от детей контрольной группы, у пациентов с косоглазием стереозффект формируется легче при периферическом, чем при центральном расположении линейных деталей. **Заключение.** Использование компьютерных программ с разными режимами альтернирующего предъявления стереостимулов с определенными характеристиками позволяет эффективно оценивать индивидуальные способности к стереовосприятию, что необходимо для персонализированного подхода к выбору зрительных стимулов и режимов их предъявления в функциональном лечении пациентов с содружественным косоглазием.

**Ключевые слова:** стереозрение, альтернирующее предъявление стимулов, косоглазие

**Для цитирования:** Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Результаты использования альтернирующего предъявления стереостимулов у детей при содружественном косоглазии без функциональной скотомы подавления. *Офтальмология.* 2021;18(2):296–308. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-296-308>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Results of Using Different Modes of Presentation of Stereostimuli in the Study of Stereo Vision in Normal Children and in Children with Non-Paralytic Strabismus without Functional Scotoma

S.I. Rychkova<sup>1,2</sup>, V.G. Likhvantseva<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the RAS  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of eye diseases of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education  
of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>3</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency Russia  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>4</sup> Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):296–308**

The work is devoted to one of the actual problems of current ophthalmology — creating effective methods of studying stereovision. **The purpose** — comparative analysis of the capability of stereoperception under conditions of using different regimes of alternating presentation of stereo stimuli with different characteristics in children with strabismus and in children without ophthalmopathy. **Patients and methods.** 294 school children — 167 children of the control group (without ophthalmopathy) and 127 children with non-paralytic strabismus without functional scotoma (FSS) were observed. We used stereostimuli with different characteristics in the following regimes of presentation: 1) the regime of simple monocular alternating (alternate presentation of an image for the right and left eye); 2) the regime having an “empty” interval (black background) between monocular phases; 3) the regime having a binocular phase (a binocular image containing details corresponding to the stimuli for the right eye and the left eye) between monocular phases. **Results.** It was found that the majority of children with non-paralytic strabismus, who are incapable of stereoperception with the classic Fly-test and Lang-test, can perceive the stereoeffect with alternating presentation of stereostimuli within individual ranges of durations of monocular phases, a binocular phase and an “empty” interval. In children of the control group when switching from the simple alternation regime to the “empty” interval regime the maximal durations of monocular phases, which preserved the stereoeffect, decreased and when switching to the binocular phase regime they significantly increased. In children with strabismus linear images are simpler for stereoperception than random-dot images as well as in children of the control group ( $p < 0.001$ ); stimuli creating the effect of the frontoparallel separation of details get perceived better than those creating the decline effect or the turning effect ( $p < 0.001$ ); stimuli creating the effect of the vertical stripes decline get perceived better than those creating the effect of the horizontal stripes turning ( $p < 0.001$ ). However, as opposed to the children of the control group, in children with strabismus the stereoeffect gets formed better under conditions of the peripheral localization of linear details than under conditions of the central one. **Conclusion.** Using computer programs with different regimes of alternating presentation of stereostimuli with certain characteristics allows to effectively evaluate individual capability of stereoperception which is necessary for the personalized approach to the selection of visual stimuli and stimuli presentation regimes in functional treatment of patients with non-paralytic strabismus.

**Keywords:** stereovision, alternating stimuli presentation, strabismus

**For citation:** Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. Results of Using Different Modes of Presentation of Stereostimuli in the Study of Stereo Vision in Normal Children and in Children with Non-Paralytic Strabismus without Functional Scotoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):296–308. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-296-308>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Стереозрение является наиболее совершенным проявлением успешной работы бинокулярного зрительного механизма. Оно позволяет оценить рельефность объектов и протяженность пространства на основе бинокулярных параллаксов при наблюдении реальной пространственной картины и при раздельном предъявлении правому и левому глазу изображений, составляющих стереограмму [1, 2].

Особенно большое значение в жизни современного человека стереозрение приобретает в связи активным использованием стереотехнологий в различных областях

производственной, научной и учебной деятельности. Отсутствие бинокулярного и стереозрения может ограничивать выбор профессии и стать серьезным препятствием для занятий профессиональным спортом [3, 4].

Наиболее выраженным проявлением бинокулярных нарушений является косоглазие — вызванное различными причинами отклонение зрительной оси одного из глаз от общей точки фиксации, сопровождающееся нарушением зрительных функций [5, 6].

В функциональном лечении содружественного косоглазия активно используют принцип альтернирующего предъявления стимулов, в том числе с использованием компьютерных технологий [7–9]. При этом, несмотря

S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva

Contact information: Rychkova Svetlana I. [iana.rych@mail.ru](mailto:iana.rych@mail.ru)

297

на достигнутые успехи, остается актуальной проблема индивидуального выбора режима, длительности альтернирующего предъявления и характеристик зрительных стимулов.

Результаты, полученные в наших предыдущих исследованиях, демонстрировали возможность стереовосприятия у детей с косоглазием при альтернирующем предъявлении стереостимулов [10–12].

**Цель** данной работы — сравнительный анализ способности к стереовосприятию при использовании разных режимов альтернирующего предъявления стереостимулов с различными характеристиками у детей без офтальмопатологии и у детей с содружественным косоглазием без явлений функционального торможения зрительной информации от косящего глаза.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 294 ребенка школьного возраста — 127 с содружественным косоглазием и 167 детей контрольной группы.

У всех детей контрольной группы (без офтальмопатологии) в возрасте от 7 до 17 лет (в среднем  $11,04 \pm 0,26$ ) выявлялись эметропическая рефракция, бинокулярный характер зрения, наличие стереозрения по Lang-тесту и Fly-тесту. Острота зрения лучше видящего глаза (ЛВГ) составляла  $1,08 \pm 0,01$ , острота зрения хуже видящего глаза (ХВГ) —  $1,02 \pm 0,005$ .

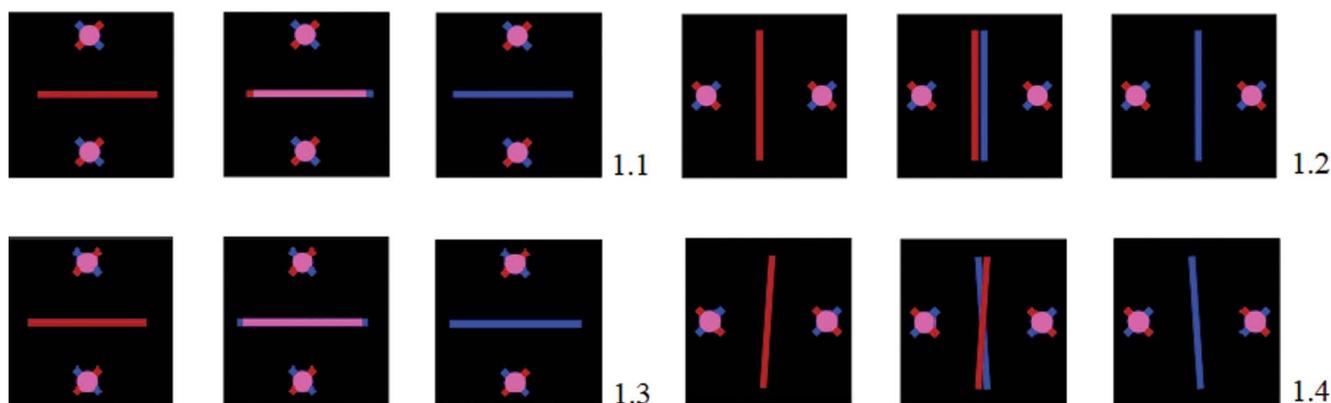
Группа из 127 детей с содружественным косоглазием в возрасте от 7 до 17 (в среднем  $11,3 \pm 0,3$ ) лет включала 97 детей со сходящимся и 30 — с расходящимся косоглазием. Острота зрения ЛВГ составляла в среднем  $0,88 \pm 0,01$ , острота зрения ХВГ —  $0,77 \pm 0,02$ . По результатам исследования корреспонденции

сетчаток с четырехточечным цветотестом и модифицированным тестом Баголини (ТБМ) под объективным углом косоглазия бинокулярное зрение в данной группе выявляли у 78 (61,4 %) детей, неустойчивое бинокулярное зрение, чередующееся с диплопией, — у 27 (21,3 %) детей, диплопия — у 22 (17,3 %) детей [9]. Стереозрение как по Fly-test, так и по Lang-test отсутствовало у всех детей этой группы, в том числе у 35 (27,6 %) с ортотропией и бинокулярным зрением, достигнутыми в результате хирургического и/или функционального лечения.

На основе стереоизображений, созданных J. Ninio [11, 12], нами была разработана серия стереостимулов с разными характеристиками: стимулы 1-го блока содержали центрально расположенные элементы, создающие стереоэффект, стимулы 2-го блока — периферически расположенные элементы, создающие стереоэффект, стимулы 3-го блока представляли собой случайно-точечные стереограммы (рис. 1–3).

Стереостимулы 3-го блока включали случайно-точечные стереограммы, создающие эффект горизонтального цилиндра (3.1) и вертикального цилиндра (3.2).

Размер изображения на экране компьютера составлял  $10 \times 10$  см, диаметр объекта для слияния (лилового кружка с проходящими через него синей и красной полоской) — 1 см. В изображениях с периферическим и центральным расположением вертикальных или горизонтальных полосок, создающих стереоэффект, они располагались на расстоянии 3,5 см с каждой стороны от центрально расположенного объекта для слияния. Зрительные стимулы были созданы в графической программе Corel, цветовые характеристики красных деталей — R 255, G 0, B 0, синих — R 0, G 0, B 255, лиловых — R 215, G 102, B 162.

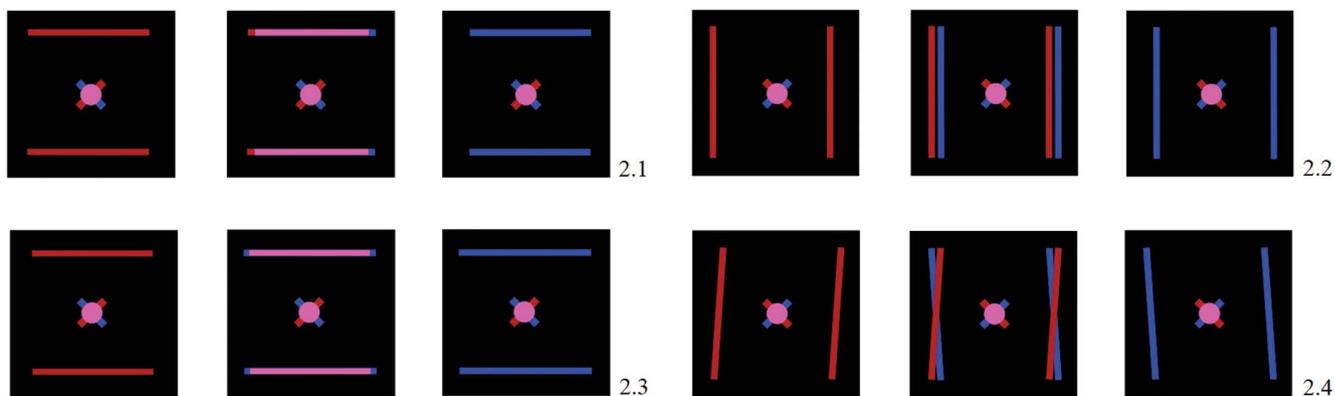


**Рис. 1.** Стереостимулы 1-го блока:

- 1.1 — стимул, создающий эффект фронтпараллельного разделения центральной горизонтальной полоски и периферических элементов;
- 1.2 — стимул, создающий эффект фронтпараллельного разделения центральной вертикальной полоски и периферических элементов;
- 1.3 — стимул, содержащий эффект разворота центральной горизонтальной полоски;
- 1.4 — стимул, содержащий эффект наклона центральной вертикальной полоски

**Fig. 1.** Stereostimuli of the 1st block:

- 1.1 — stimulus that creates the effect of front-parallel separation of the central horizontal strip and peripheral elements;
- 1.2 — stimulus that creates the effect of front-parallel separation of the central vertical strip and peripheral elements;
- 1.3 — stimulus containing the effect of a reversal of the Central horizontal bar;
- 1.4 — stimulus containing the effect of tilting the Central vertical strip

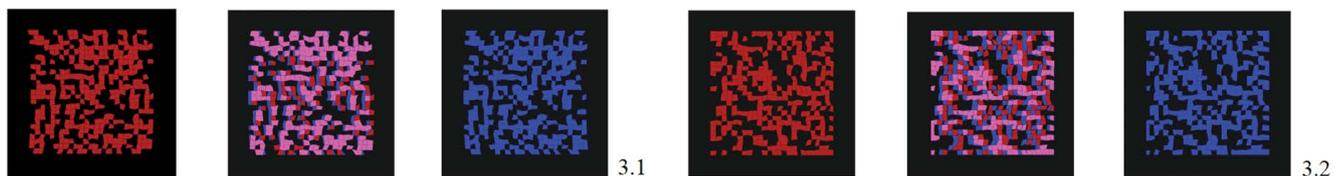


**Рис. 2.** Стереостимулы 2-го блока:

- 2.1 — стимул, создающий эффект фронтопараллельного разделения периферических горизонтальных полосок и центрального элемента;  
 2.2 — стимул, создающий эффект фронтопараллельного разделения периферических вертикальных полосок и центрального элемента;  
 2.3 — стимул, создающий эффект разворота периферических горизонтальных полосок;  
 2.4 — стимул, создающий эффект наклона периферических вертикальных полосок

**Fig. 2.** Stereostimuli of the 2nd block:

- 2.1 — stimulus that creates the effect of frontoparallel separation of peripheral horizontal stripes and the central element;  
 2.2 — stimulus that creates the effect of frontoparallel separation of the peripheral vertical stripes and the central element;  
 2.3 — stimulus that creates the effect of turning the peripheral horizontal stripes;  
 2.4 — stimulus that creates the effect of tilting the peripheral vertical stripes



**Рис. 3.** Стереостимулы 3-го блока:

- 3.1 — случайно-точечная стереограмма, создающая эффект горизонтального цилиндра;  
 3.2 — случайно-точечная стереограмма, создающая эффект вертикального цилиндра

**Fig. 3.** Stereostimuli of the 3rd block:

- 3.1 — random-dot stereogram that creates the effect of a horizontal cylinder;  
 3.2 — random-dot stereogram that creates the effect of a vertical cylinder

Зрительные стимулы предъявляли детям на экране монитора с расстояния 50 см от глаз через красный (для правого глаза) и синий (для левого глаза) светофильтр в условиях полной призмной компенсации угла косоглазия (при его наличии) и оптимальной коррекции аметропии. При подборе призм добивались отсутствия установочных движений при обратном cover-тесте.

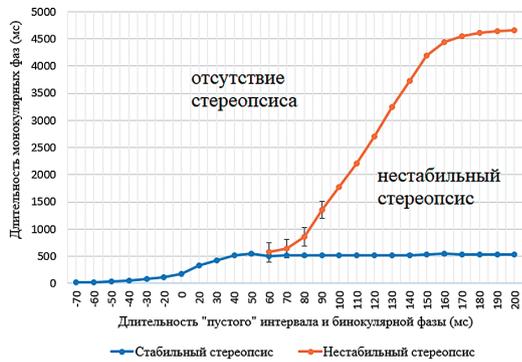
Использовали следующие режимы предъявления стимулов (при помощи компьютерных программ, разработанных М.В. Жмуровым): 1) режим простого монокулярного альтернирования (поочередное предъявление изображения правому и левому глазу); 2) режим с наличием «пустого» интервала (черного фона) между монокулярными фазами; 3) режим с наличием бинокулярной фазы (предъявления бинокулярного изображения, содержащего детали, соответствующие стимулу для правого и левого глаза) между монокулярными фазами. Длительность монокулярных и бинокулярной фаз, а также пустого интервала задавали произвольно в диапазоне 20–500 мс [9, 10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

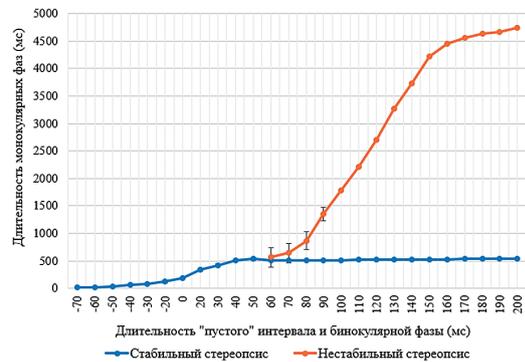
На первом этапе стереовосприятие изучали в контрольной группе детей при использовании разных режимов предъявления стереостимулов.

Результаты исследования представлены на графиках (рис. 4–6).

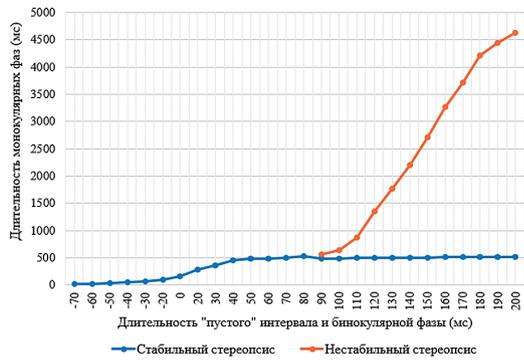
На всех графиках по оси абсцисс нулевое значение соответствует режиму простого альтернирования, отрицательные значения показывают длительность «пустого» интервала, а положительные значения — длительность бинокулярной фазы. По оси ординат указана длительность монокулярных фаз. На всех графиках значения синей кривой показывают верхнюю границу средних значений длительности монокулярных фаз, при которых у испытуемого сохраняется стабильный стереобраз. Красная кривая демонстрирует верхнюю границу средних значений длительности монокулярных фаз, при которых в режиме с наличием бинокулярной фазы между монокулярными наблюдается нестабильный



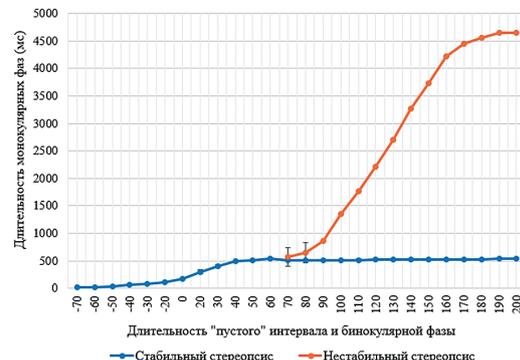
1.1



1.2



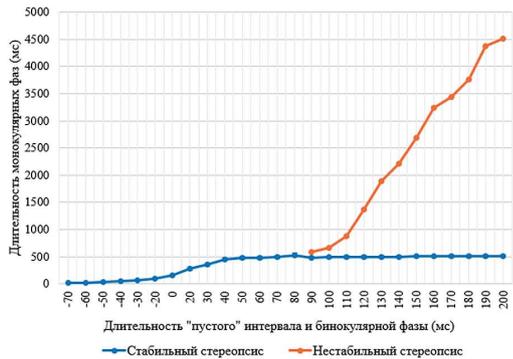
1.3



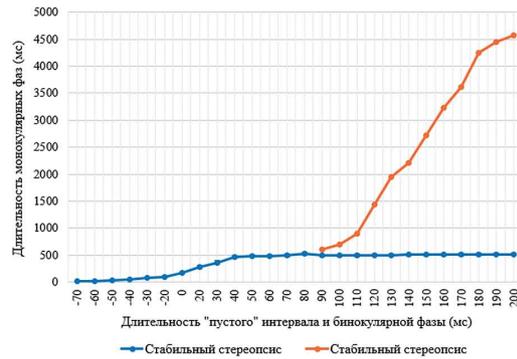
1.4

**Рис. 4.** Средние значения длительностей монокулярных фаз, бинокулярной фазы и «пустого» интервала, при которых было возможно стереовосприятие у детей контрольной группы для 1-го блока стимулов

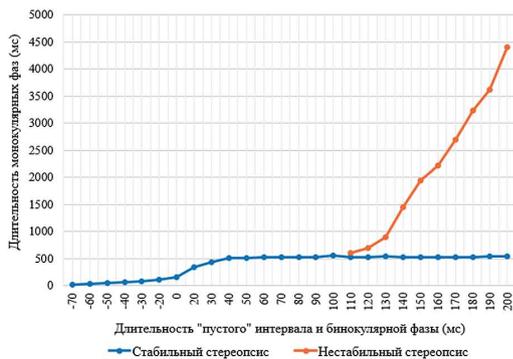
**Fig. 4.** Average values of durations of monocular phases, binocular phase and “empty” interval, at which stereo perception was possible in children of the control group for the 1st block of stimuli



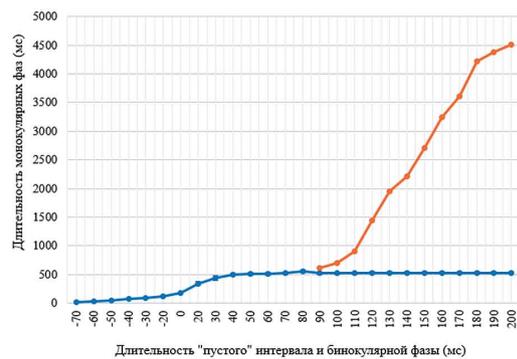
2.1



2.2



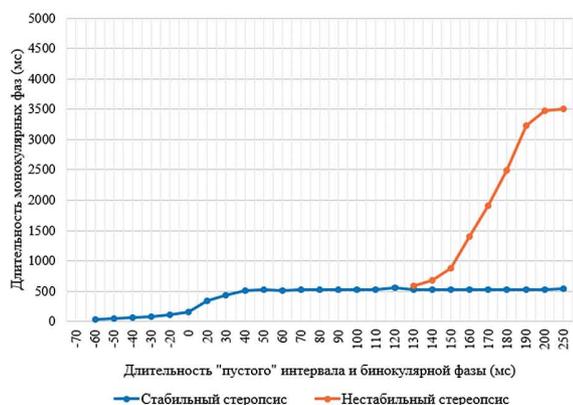
2.3



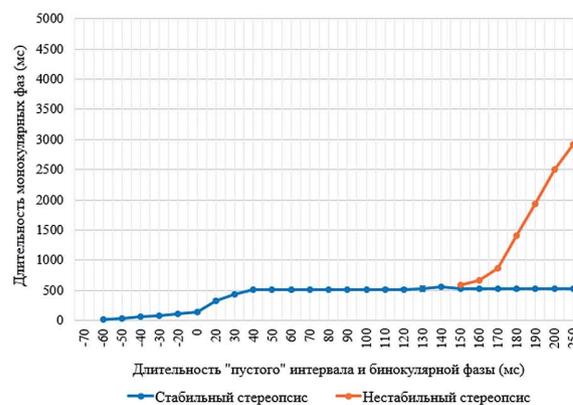
2.4

**Рис. 5.** Средние значения длительностей монокулярных фаз, бинокулярной фазы и «пустого» интервала, при которых было возможно стереовосприятие у детей контрольной группы для 2-го блока стимулов

**Fig. 5.** Average values of durations of monocular phases, binocular phase and “empty” interval, at which stereo perception was possible in children of the control group for the 2nd block of stimuli



3.1



3.2

**Рис. 6.** Средние значения длительностей монокулярных фаз, бинокулярной фазы и «пустого» интервала, при которых было возможно стереовосприятие у детей контрольной группы для 3-го блока стимулов

**Fig. 6.** Average values of durations of monocular phases, binocular phase and “empty” interval, at which stereo perception was possible in children of the control group for the 3rd block of stimuli

стереопсис — чередование восприятия объемного (во время бинокулярной фазы) и плоского (во время монокулярных фаз) изображения.

Так, например, для стимула 1.1 максимальная длительность монокулярных фаз (МФ тах), при которой сохранялось стабильное стереовосприятие в режиме простого альтернирования, составляла в среднем  $182,7 \pm 14,7$  мс.

При переходе к режиму с «пустым» интервалом наблюдали уменьшение МФ тах, при которой еще возможно стереовосприятие. Даже при минимальной длительности «пустого» интервала (20 мс) отмечали уменьшение МФ тах в среднем до  $112,3 \pm 9,8$  мс. При увеличении «пустого» интервала до 60 мс МФ тах снижалась в среднем до  $26,6 \pm 7,5$  мс. Увеличение «пустого» интервала до 70 мс приводило к отсутствию стереопсиса у 60 (35,9 %) детей при любой длительности монокулярных фаз, а у остальных детей стереопсис наблюдали только при минимальной длительности монокулярных фаз (20 мс).

Введение бинокулярной фазы между монокулярными приводило, наоборот, к значительному увеличению МФ тах. Так, при использовании бинокулярной фазы длительностью 20 мс МФ тах увеличивалась в среднем до  $334,3 \pm 14,7$  мс ( $\approx$  в 2 раза по сравнению с режимом простого альтернирования). Наибольшая длительность монокулярных фаз (в среднем  $542,8 \pm 26,4$  мс) при условии сохранения стабильного стереопсиса имела место при длительности бинокулярной фазы 50 мс. Увеличение длительности бинокулярной фазы до 60 мс сопровождалось у всех детей «бифуркацией» характера стереовосприятия: стабильный стереопсис наблюдался при длительности монокулярных фаз в среднем до  $507,6 \pm 16,7$  мс и нестабильный стереопсис (чередование восприятия объемного во время бинокулярной фазы и плоского изображения во время монокулярных фаз) при длительностях монокулярных фаз от  $507,6 \pm 16,7$  до  $578,3 \pm 20,3$  мс. При большей длительности монокулярных фаз изображение воспринималось только как плоское (стереопсис

отсутствовал). Дальнейшее увеличение длительности бинокулярной фазы сопровождалось небольшим увеличением максимальной длительности монокулярных фаз, при которых сохранялся стабильный стереопсис. Максимальная длительность монокулярных фаз «на границе» между нестабильным стереопсисом и полным отсутствием стереовосприятия значительно увеличивалась при небольшом увеличении длительности бинокулярной фазы. Длительность монокулярных фаз более 4700 мс в сочетании с бинокулярной фазой длительностью менее 200 мс оказывала «разрушающее» действие на стереопсис. При длительности бинокулярной фазы более 200 мс и монокулярной фазы более 4700 мс стереобраз воспринимался испытуемыми в период бинокулярной фазы, исчезал в период монокулярной фазы и вновь появлялся в бинокулярную фазу.

Для остальных тестовых изображений графики имели ту же закономерность, но отличались конкретными значениями представленных результатов. Наиболее важные значения результатов, полученных для каждого тестового изображения, представлены в таблице 1.

Для анализа особенностей стереовосприятия со стимулами, обладающими разными характеристиками, провели сравнение средних значений МФ тах для разных стимулов. В результате анализа было установлено, что для стимулов 1.1 и 1.2 показатели в режиме простого альтернирования были сопоставимы ( $p = 0,064$ ), а в других режимах средние значения МФ тах для стимула 1.1 были достоверно больше, чем для 1.2. ( $p < 0,001$ ). При этом считали, что МФ тах, при которых еще сохраняется стереоэффект, характеризуют легкость формирования и устойчивости стереообраза. При сравнении тестовых изображений 1.3 и 1.4 нужно отметить, что средние значения МФ тах для стимулов, создающих эффект наклона центральной вертикальной полосы, достоверно превышают показатели стимулов, создающих эффект разворота центральной горизонтальной полосы во всех используемых режимах ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Средние значения максимальной длительности монокулярных фаз ( $M \pm \sigma$  (мс)), при которых возможно стереовосприятие у детей контрольной группы ( $n = 167$ ) в разных режимах альтернирующего предъявления стимулов

**Table 1.** Average values of the maximum duration of monocular phase ( $M \pm \sigma$  (ms)), at which stereo perception is possible in children of the control group ( $n = 167$ ) in different modes of alternating presentation of stimuli

Стимулы Stimuli	Режимы предъявления стимулов / Modes of stimuli presentation		
	режим простого альтернирования simple alternation mode	режим с «пустым» интервалом (при его максимальной длительности, мс) mode with an "empty" interval (at its maximum duration, ms)	режим с бинокулярной фазой (при ее максимальной длительности, мс) mode with binocular phase (at its maximum duration, ms)
1.1	182,7 $\sigma$ 14,7	26,6 $\sigma$ 7,5 (60)	542,8 $\sigma$ 26,4 (50)
1.2	185,6 $\sigma$ 15,6	23,8 $\sigma$ 6,1 (60)	535,4 $\sigma$ 19,4 (50)
1.3	158,1 $\sigma$ 13,2	21,2 $\sigma$ 3,2 (60)	522,9 $\sigma$ 22,3 (80)
1.4	169,0 $\sigma$ 11,3	23,2 $\sigma$ 6,2 (60)	544,1 $\sigma$ 17,8 (60)
2.1	163,0 $\sigma$ 12,3	20,5 $\sigma$ 2,2 (60)	529,6 $\sigma$ 37,9 (80)
2.2	165,6 $\sigma$ 11,2	21,9 $\sigma$ 4,8 (60)	525,7 $\sigma$ 29,0 (80)
2.3	160,3 $\sigma$ 15,4	27,1 $\sigma$ 7,5 (60)	553,3 $\sigma$ 23,2 (100)
2.4	175,0 $\sigma$ 13,9	31,7 $\sigma$ 5,9 (60)	556,2 $\sigma$ 34,8 (80)
3.1	155,7 $\sigma$ 13,3	42,6 $\sigma$ 7,3 (50)	560,6 $\sigma$ 32,9 (120)
3.2	139,5 $\sigma$ 17,3	34,6 $\sigma$ 6,5 (50)	555,1 $\sigma$ 39,3 (140)

Показатели для стимула 1.1 достоверно больше, чем для 1.3 ( $p < 0,001$ ). Такую же закономерность наблюдали при сравнении результатов для стимулов 1.2 и 1.4 во всех режимах, кроме режима с «пустым» интервалом (в этом режиме результаты сопоставимы) ( $p = 0,39$ ).

Для стимулов 2.1 и 2.2 2-го блока установлено, что средние значения МФ max в режиме с бинокулярной фазой сопоставимы ( $p = 0,31$ ), в других режимах показатели для стимула 2.2 достоверно превышали параметры 2.1 ( $p = 0,03$ ). Для стимулов 2.3 и 2.4 показатели сопоставимы в режиме с бинокулярной фазой ( $p = 0,38$ ), а в других режимах показатели для стимула 2.4 достоверно превышали параметры стимула 2.3 ( $p < 0,001$ ). Результаты для стимулов 2.1 и 2.3 в режиме простого альтернирования и в режиме с бинокулярной фазой были сопоставимы ( $p = 0,085$  и  $p = 0,31$ ). Средние значения МФ max, обеспечивающие нестабильный стереопсис, оказались достоверно выше для 2.3, но при большей длительности бинокулярной фазы (110 мс), чем для стимула 2.1 (90 мс). Показатели для стимула 2.4 были достоверно выше, чем для 2.2 ( $p < 0,001$ ).

Заметим, что при сравнении результатов для стимулов 3-го блока средние значения МФ max для стимулов, создающих эффект горизонтального цилиндра (3.1), достоверно превышали значения вертикального цилиндра (3.2) в режиме простого альтернирования и в режиме с «пустым» интервалом ( $p < 0,001$ ). В режиме с бинокулярной фазой значения для стимулов 3.1 и 3.2 были сопоставимы ( $p = 0,16$ ).

При сравнении показателей для стимулов из разных блоков было установлено, что средние значения МФ max для стимулов с фронтальнопараллельным разделением были достоверно выше при центральном расположении полосок (как горизонтальных, так и вертикальных), чем при периферическом, во всех используемых режимах

( $p < 0,001$ ). При сравнении результатов для стимулов с эффектом разворота горизонтальных или наклона вертикальных полосок выявляли достоверно более высокие значения при периферическом расположении полосок по сравнению с центральным во всех режимах ( $p < 0,001$ ). Исключение составляли только сопоставимые значения для стимулов 1.3 и 2.3 в режиме простого альтернирования. Показатели для стимулов 1.1 и 1.2 достоверно превышали значения для стимулов 3.1 и 3.2 почти во всех режимах предъявления ( $p < 0,001$ ).

На втором этапе работы исследовали способность к стереовосприятию у детей с содружественным косоглазием.

Для этого вначале определяли длительность монокулярных фаз в режиме простого альтернирования, при которой у детей данной группы сохранялась способность к стереовосприятию. Результаты измерений представлены в таблице 2.

У детей с косоглазием способность к стереовосприятию выявлялась в пределах диапазона между максимальной (МФ max) и минимальной (МФ min) длительностью монокулярных фаз, в отличие от детей контрольной группы, у которых можно было определить только максимальную длительность монокулярных фаз. Все дети контрольной группы были способны к стереовосприятию как при минимальной длительности монокулярных фаз, так и при статичном предъявлении стимулов.

Было проведено сравнение результатов, полученных при предъявлении разных стимулов в режиме простого альтернирования детям с косоглазием. При анализе результатов для стимулов 1-го блока отмечали достоверно более высокие значения МФ max и диапазона между МФ max и МФ min для стимула 1.2 по сравнению со стимулом 1.1 ( $p < 0,001$ ). Показатели МФ max и диапазона были достоверно выше для стимула 1.1, чем для стимула 1.3

**Таблица 2.** Длительность монокулярных фаз, при которых возможно стереовосприятие у детей с косоглазием в режиме простого альтернирования стереостимулов**Table 2.** Duration of monocular phase in which stereo perception is possible in children with strabismus in the mode of simple alternation of stereo stimuli

Стимулы Stimuli	Дети с содружественным косоглазием (n = 127) / Children with strabismus		
	МФ max, M ± σ (мс) / MF max, M ± σ (мс)	МФ min, M ± σ (мс) / MF min, M ± σ (мс)	МФ диапазон, M ± σ (мс) / MF range, M ± σ (ms)
1.1	100,87 σ 15,37	35,83 σ 7,98	65,04 σ 17,65
1.2	135,75 σ 13,49	33,1 σ 8,28	102,68 σ 15,24
1.3	85,35 σ 12,54	41,18 σ 9,61	44,17 σ 9,92
1.4	94,1 σ 15,02	37,16 σ 9,3	56,93 σ 16,67
2.1	110,79 σ 10,84	38,66 σ 8,26	72,13 σ 12,9
2.2	142,6 σ 14,43	33,7 σ 8,58	108,9 σ 16,37
2.3	102,52 σ 12,55	44,02 σ 10,7	58,5 σ 15,68
2.4	110,71 σ 12,62	36,85 σ 7,6	73,86 σ 13,92
3.1	63,08 σ 11,36	30,68 σ 8,97	32,4 σ 5,71
3.2	54,87 σ 10	28,85 σ 7,16	26,02 σ 10,17

Примечание. МФ — длительность монокулярных фаз.  
Note. MF — duration of monocular phases.

( $p < 0,001$ ). Подобную картину наблюдали и при сравнении результатов для стимулов 1.2 и 1.4 ( $p < 0,001$ ). Следовательно, у детей данной группы, как и в контроле, стереоэффект легче возникал со стимулами, создающими эффект фронтотопараллельного разделения элементов, чем со стимулами, создающими эффект разворота или наклона центральной горизонтальной полосы.

При анализе результатов для стимулов 2-го блока установлено, что значения МФ max и величина диапазона монокулярных фаз достоверно были более высокими для стимула 2.2, чем для 2.1 ( $p < 0,001$ ). Следовательно, стереоэффект возникал легче с тестовыми изображениями, создающими эффект фронтотопараллельного разделения центрального элемента и вертикальных периферических полосок, чем горизонтальных. Показатели для стимула 2.4 достоверно превышали значения для стимула 2.3 ( $p < 0,001$ ). Стереоэффект со стимулами, создающими эффект наклона периферических вертикальных полосок, возникал легче, чем с создающими эффект разворота периферических горизонтальных полосок (так же, как и у детей контрольной группы) ( $p < 0,001$ ).

У детей с косоглазием стереоэффект возникал легче со стимулами, содержащими периферически расположенные полоски (как горизонтальные, так и вертикальные), чем центрально расположенные, так как значения МФ max и диапазонов монокулярных фаз для стимулов 2-го блока достоверно превышали аналогичные показатели для стимулов 1-го блока ( $p < 0,001$ ).

Показано также, что у детей данной группы, как и у детей в контроле, стереоэффект со стимулом, создающим эффект горизонтального цилиндра, возникает легче, чем с создающим эффект вертикального цилиндра, так как значения МФ max и диапазонов монокулярных фаз для стимула 3.1 были достоверно выше, чем для стимула 3.2 ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования способности к стереовосприятию у детей с косоглазием в разных режимах предъявления стимулов 1-го блока представлены в таблице 3. Ярко-зеленым цветом выделены сочетания длительностей, при которых количество детей, воспринимающих объем, составляет 100 %, светло-зеленым — сочетания длительностей, при которых количество детей, воспринимающих объем, составляет больше 80 %.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что способность к стереовосприятию у большинства детей данной группы возможна не только в режиме простого альтернирования, но и в режимах с наличием «пустого» интервала и бинокулярной фазой.

Нужно отметить, что в режиме с пустым интервалом длительности монокулярных фаз, при которых возможно стереовосприятие, уменьшаются по мере увеличения длительности пустого интервала. При длительности пустого интервала 70 мс только 12 (9,4 %) детей со стимулом 1.1 и 15 (11,8 %) детей со стимулом 1.2 были способны к стереовосприятию при длительностях монокулярных фаз 50 и 60 мс. При более длительном «пустом» интервале стереовосприятие у всех детей исчезало.

В режиме с бинокулярной фазой количество детей, способных к стереовосприятию, также уменьшалось по мере увеличения ее длительности. Сохранение стереовосприятия требовало более длительных монокулярных фаз, чем в режиме простого альтернирования, а при длительности бинокулярной фазы 70 мс не больше 15 (11,8 %) детей были способны к стереовосприятию при длительностях монокулярных фаз от 100 до 150 мс.

Результаты исследования стереовосприятия со стимулами 2-го блока представлены в таблице 4.

Результаты для тестовых изображений 1-го и 2-го блока были похожи, но, как правило, значения монокулярных длительностей, при которых у детей наблюдали

**Таблица 3.** Распределение детей с косоглазием ( $n = 127$ ) в зависимости от длительности монокулярных фаз (МФ), бинокулярной фазы (БФ) и «пустого» интервала (ПИ), при которых они способны к стереовосприятию со стимулами 1-го блока (абсолютное число детей)

**Table 3.** Distribution of children with strabismus ( $n = 127$ ) depending on the duration of monocular phases (MF), binocular phase (BF) and "empty" interval (EI), at which they are able to stereo perception with stimuli of the 1st block (absolute number of children)

МФ, мс MF, ms	ПИ, мс / EI, ms							БФ, мс / BF, ms						
	70	60	50	40	30	20	0	20	30	40	50	60	70	
<b>Стимул 1.1 / Stimulus 1.1</b>														
160						1	1	1	1	1	1	1		
150						5	1	1	1	1	1	1	1	
140					5	10	1	1	1	1	1	1	1	
130					20	23	2	2	2	2	2	2	2	
120				7	12	15	15	15	13	13	13	10	5	
110			16	32	40	50	44	47	47	47	40	36	15	
100			20	95	100	100	116	116	96	87	45	30	10	
90		10	95	120	122	122	126	126	126	100	30	22		
80		13	125	127	127	127	127	127	127	88	35	15		
70		13	127	127	127	127	127	127	127	88	29	10		
60	12	13	127	127	127	127	127	127	127	82	20			
50	12	13	127	127	127	127	126	112	112	75	20			
40		22	127	127	127	127	109	100	65	50				
30			100	127	95	88	67	92	10	5				
20					5	5	5							
<b>Стимул 1.2 / Stimulus 1.2</b>														
160							13	13	1	1	1	1		
150						5	33	30	1	1	1	1	1	
140					5	10	64	64	60	1	1	1	1	
130					20	23	94	80	80	2	2	2	2	
120				7	12	15	123	95	13	13	13	10	5	
110			17	32	40	100	127	127	125	100	47	36	15	
100			20	95	122	127	127	127	127	122	45	30	10	
90		10	95	120	127	127	127	127	127	125	30	22		
80		13	125	127	127	127	127	127	127	125	35	15		
70		13	127	127	127	127	127	127	127	122	29	10		
60	15	13	127	127	127	127	127	127	127	82	20			
50	15	13	127	127	127	127	127	122	112	75	20			
40		22	127	127	127	127	116	100	65	50				
30			95	127	127	90	80	92	10	5				
20					5	5	19							
<b>Стимул 1.3 / Stimulus 1.3</b>														
130									1	1				
120							1	5	5	5	1	1		
110							7	7	7	7	1	1		
100							30	20	18	10	8	2		
90			35	60	65	67	66	55	50	50	45	3	1	
80		10	85	115	115	115	97	90	90	85	80	20	12	
70		10	122	122	122	122	122	122	122	100	80	20	12	
60		15	127	127	127	127	127	127	127	82	82	65	12	
50		15	127	127	127	127	116	112	112	75	60	45	5	
40		22	127	127	127	90	85	76	65	12	10	5		
30			100	127	95	39	39	30	22	5				
20														

Продолжение таблицы 3

МФ, мс MF, ms	ПИ, мс / EI, ms							БФ, мс / BF, ms						
	70	60	50	40	30	20	0	20	30	40	50	60	70	
<b>Стимул 1.4 / Stimulus 1.4</b>														
130							4	4	4	4	3	3	1	
120						10	11	5	5	5	1	1	1	
110					12	15	24	7	7	7	2	2	1	
100				50	25	27	57	20	18	10	8	2	2	
90			35	60	65	67	94	55	50	50	45	3	2	
80		10	85	115	120	123	121	90	90	85	80	20	12	
70		10	122	122	127	127	127	122	122	100	80	20	12	
60	5	15	127	127	127	127	127	127	127	82	82	65	12	
50	5	15	127	127	127	127	127	112	112	75	60	45	5	
40		20	127	127	127	90	99	76	65	12	10	5		
30			100	120	95	39	68	30	22	5				
20				2	2	2	2							

**Таблица 4.** Распределение детей с косоглазием ( $n = 127$ ) в зависимости от длительности монокулярных фаз (МФ), бинокулярной фазы (БФ) и пустого интервала (ПИ), при которых они способны к стереовосприятию со стимулами 2-го блока (абсолютное число детей)

**Table 4.** Distribution of children with strabismus ( $n = 127$ ) depending on the durations of monocular phases (MF), binocular phase (BF) and "empty" interval (EI), at which they are able to stereo perception with stimuli of the 2nd block (absolute number of children)

МФ, мс MF, ms	ПИ, мс / EI, ms							БФ, мс / BF, ms						
	70	60	50	40	30	20	0	20	30	40	50	60	70	
<b>Стимул 2.1 / Stimulus 2.1</b>														
150							1	1	1					
140						2	4	4	4	3				
130					3	5	9	4	4	4	3	3	1	
120					5	10	42	5	5	5	1	1	1	
110				19	12	15	85	7	7	7	2	2	1	
100			3	45	25	27	123	120	40	10	8	2	2	
90			35	60	65	121	127	127	121	50	45	3	2	
80		9	85	115	120	123	127	127	127	85	75	20	12	
70		10	122	122	127	127	127	127	127	95	75	20	12	
60	5	15	127	127	127	127	127	127	127	82	82	65	12	
50	5	15	127	127	127	127	125	112	112	75	60	45	5	
40		20	127	127	127	90	95	76	65	12	10	5		
30			95	120	95	39	51	30	22	5				
20				2	2	2								
<b>Стимул 2.2 / Stimulus 2.2</b>														
150							1	1	1	1	1			
140						2	4	4	4	4	2	2		
130					3	5	9	4	4	4	2	2		
120					5	10	42	5	5	5	1	1	1	
110				19	12	15	85	7	7	7	2	2	1	
100			3	45	25	27	123	120	40	10	8	2	2	
90			35	60	65	121	127	127	121	50	45	3	2	
80		9	85	115	120	123	127	127	127	85	75	20	12	
70		10	122	122	127	127	127	127	127	95	75	20	12	
60	5	15	127	127	127	127	127	127	127	82	82	65	12	
50	5	15	127	127	127	127	125	112	112	75	60	45	5	
40		20	127	127	127	90	95	76	65	12	10	5		
30			95	120	95	39	51	30	22	5				

Продолжение таблицы 4

МФ, мс MF, ms	ПИ, мс / EI, ms							БФ, мс / BF, ms						
	70	60	50	40	30	20	0	20	30	40	50	60	70	
20				2	2	2								
<b>Стимул 2.3 / Stimulus 2.3</b>														
150														
140														
130							1	1						
120						12	22	5	5	5				
110					12	15	60	7	7	7	2	2	1	
100					25	27	93	97	40	10	8	2	2	
90				60	65	90	111	118	121	50	45	3	2	
80			73	115	120	122	127	127	127	85	75	20	12	
70			122	122	127	127	127	127	127	95	75	20	12	
60		3	127	127	127	127	123	121	121	82	82	65	12	
50		12	127	127	127	127	106	112	112	75	60	45	5	
40		15	127	127	127	90	73	76	65	12	10	5		
30			90	120	95	35	22	30	22	5				
20				2	2	2								
<b>Стимул 2.4 / Stimulus 2.4</b>														
140							6	5	1					
130						1	17	15	15	10	5			
120						12	41	40	35	35	25	20	1	
110					12	15	84	7	7	7	2	2	1	
100					25	27	116	97	40	10	8	2	2	
90				60	65	90	126	118	121	50	45	3	2	
80			73	115	120	122	127	127	127	85	70	15	7	
70			122	122	127	127	127	127	127	100	85	18	7	
60		3	127	127	127	127	127	127	127	100	90	65	7	
50		15	78	127	127	127	127	127	112	75	58	45	3	
40		12	80	127	127	127	106	76	65	12	10	5		
30			110	90	120	120	85	30	22	5				
20			2	2	2	2	2							

стереоэффект с тестами 2-го блока, были больше, чем с тестами 1-го.

Результаты измерений со стимулами 3-го блока представлены в таблице 5.

Данные для тестовых изображений 3.1 и 3.2 значительно отличались от предыдущих результатов. Только 78 (61,4 %) детей из 127 детей 1-й подгруппы были способны к стереовосприятию со случайно-точечными стереотестами в режиме простого альтернирования и в режиме с пустым интервалом при длительностях монокулярных фаз 40–50 мс. При увеличении длительности пустого интервала способность детей к стереовосприятию уменьшалась. При длительности пустого интервала больше 50 мс стереоэффект исчезал у всех детей при любой длительности монокулярных фаз. Увеличение бинокулярной фазы снижало способность детей к стереовосприятию. При длительности бинокулярной фазы больше 30 мс стереоэффект исчезал у всех детей, независимо от длительности монокулярной фазы.

Обобщая полученные данные, нужно отметить, что в результате проведенных исследований стереовос-

приятия у детей контрольной группы были выявлены следующие закономерности:

1) зависимость максимальных значений длительности монокулярных фаз, «пустого» интервала и бинокулярной фазы, при которых сохранялся стереоэффект от характеристик стереостимулов;

2) прогрессивное уменьшение максимальной длительности монокулярных фаз при переходе от режима простого альтернирования к режиму с наличием «пустого» интервала;

3) значительное увеличение максимальной длительности монокулярных фаз, позволяющих сохранять стереоэффект при переходе к режиму с наличием бинокулярной фазы;

4) появление нестабильного стереопсиса с чередованием восприятия объемного (во время бинокулярной фазы) и плоского (во время монокулярных фаз) изображения при увеличении длительности бинокулярной фазы свыше 50–80 мс в сочетании с длительностью монокулярных фаз больше 500 мс;

**Таблица 5.** Распределение детей с косоглазием ( $n = 78$ ) в зависимости от длительности монокулярных фаз (МФ), бинокулярной фазы (БФ) и пустого интервала (ПИ), при которых они способны к стереовосприятию со стимулами 3-го блока (абсолютное число детей)**Table 5.** Distribution of children with strabismus ( $n = 78$ ) depending on the durations of monocular phases (MF), binocular phase (BF) and “empty” interval (EI), at which they are able to stereo perception with stimuli of the 3rd block (absolute number of children)

МФ, мс MF мс	ПИ, мс / EI мс							БФ, мс / BF мс						
	70	60	50	40	30	20	0	20	30	40	50	60	70	
<b>Стимул 3.1 / Stimulus 3.1</b>														
80				5	10	10	16	16						
70			10	15	20	35	32	22	10					
60		9	25	43	50	60	56	59	23					
50		9	42	50	78	78	78	65	20					
40		4	42	72	78	78	73	60	15					
30			23	65	72	72	51	40	10					
20				10	15	25	25	19	5					
<b>Стимул 3.2 / Stimulus 3.2</b>														
70				5	10	15	13	22	9					
60			5	37	50	50	41	59	23					
50			5	62	78	78	62	65	20					
40			5	72	78	78	78	60	15					
30				15	70	72	62	40	10					
20				7	10	25	25	19	5					

5) полное отсутствие стереопсиса при сочетании длительности монокулярных фаз больше 3,5–4,5 с при длительности бинокулярной фазы больше 2–2,5 с.

Установлено, что большинство обследованных детей с содружественным косоглазием, имеющих устойчивое или неустойчивое бинокулярное зрение, но не способных к стереовосприятию при исследовании с классическими статичными стереотестами (Fly-test и Lang-test), могут воспринимать стереоэффект в условиях альтернирующего предъявления стереостимулов. Стереоэффект у них наблюдается не только в режиме простого альтернирования, но и сохраняется в режиме с наличием «пустого» интервала и в режиме с бинокулярной фазой. При этом в режиме с бинокулярной фазой количество детей, способных к стереовосприятию, уменьшается по мере увеличения ее длительности, что может свидетельствовать о нарушениях нормального процесса формирования стереообразов.

В отношении характеристик зрительных стимулов установлено, что во всех режимах альтернирующего предъявления изображений у детей контрольной группы и детей с содружественным косоглазием проявляются следующие общие закономерности: линейные изображения являются более легкими для стереовосприятия (сохраняются при большем диапазоне длительности монокулярных фаз, «пустого» интервала и бинокулярной фазы), чем случайно-точечные ( $p < 0,001$ ); линейные стереоизображения, создающие эффект фронтальнопараллельного разделения деталей, воспринимаются легче, чем создающие эффект наклона или разворота ( $p < 0,001$ ); лучше воспринимается стереоэффект со стимулами,

создающими эффект наклона вертикальных полосок, разворота горизонтальных полосок ( $p < 0,001$ ). Между тем, в отличие от детей контрольной группы, у пациентов с косоглазием более благоприятные условия для появления стереозрения создавались при периферическом расположении линейных деталей, создающих стереоэффект, чем при их центральном расположении. Можно предполагать, что при этом играет роль сохранность периферической фузии, несмотря на процессы функционального торможения в центральной зоне бинокулярного поля зрения.

Наши наблюдения согласуются с результатами работ, посвященных участию стереоскопической памяти в процессе трехмерного восприятия и сохранения стабильности стереоэффекта. Предполагают, что получаемая благодаря движениям глаз локальная зрительная информация от разных частей поля зрения удерживается памятью и включается в глобальное представление сцены, являющееся намного более устойчивым, чем первичные зрительные образы, из которых оно было построено [13]. При альтернирующем предъявлении стимулов мозг сохраняет полученную информацию о тестовом изображении для одного глаза в течение некоторого времени после окончания предъявления стимула. Качество этой зрительной информации постепенно ухудшается, в то время как поступает свежая зрительная информация от второго глаза и сравнивается со следами информации, полученной ранее от первого глаза [11, 12, 14]. Можно предположить, что более легкое восприятие стереоэффекта со стимулами, создающими эффект наклона вертикальных полосок, чем разворота горизонтальных

полосок, связано с тем, что стереоскопическая память надежнее удерживает информацию об ориентационной диспаратности, чем о разнице в длине деталей [15, 16]. Меньшая длительность монокулярных фаз для случайно-точечных стереограмм по сравнению с длительностью для линейных стереостимулов, вероятно, может свидетельствовать о трудностях удержания следов зрительной информации о случайно-точечных изображениях стереоскопической памятью и необходимости более частого обновления данной информации. Необходимо учитывать также, что у детей с косоглазием может наблюдаться поражение парвоцеллюлярного пути (предположительно «ответственного» за передачу информации о случайно-точечных стимулах) при сохранности

магноцеллюлярного (передающего информацию о более простых линейных изображениях) [6, 17].

Таким образом, использование компьютерных программ с разными режимами альтернирующего предъявления стереостимулов с определенными характеристиками позволяет эффективно оценивать индивидуальные способности к стереовосприятию, что необходимо для персонализированного подхода к выбору характеристик и режима предъявления зрительных стимулов в функциональном лечении пациентов с содружественным косоглазием.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рычкова С.И. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, анализ полученных результатов, написание текста;  
Лихванцева В.Г. — концепция исследования; анализ полученных результатов, написание текста.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рожков С.Н., Овсянникова Н.А. Стереоскопия в кино-, фото-, видеотехнике. Терминологический словарь. М.: Парадиз; 2003. 136 с. [Rozhkov S.N., Ovsianikova N.A. Stereoscopy in film, photo, and video equipment. Terminological dictionary. Moscow: Paradiz; 2003. 136 p. (In Russ.).]
2. Howard I.P., Rogers B.J. Perceiving in depth (Vol. 2: stereoscopic vision). New York: Oxford University Press; 2012. P. 162–166.
3. Вешнева И.В., Сингалин Р.А. Трансформация образования: тенденции, перспективы. *Высшее образование в России*. 2016;2:142–147. [Vshneva I.V., Singalin R.A. Transformation of the Education system: reasons, tendencies, perspectives. Higher education in Russia = *Vyshee obrazovanie v Rossii*. 2016;2:142–147 (In Russ.).]
4. Уваров А.Ю. Технологии виртуальной реальности в образовании. *Наука и школа*. 2018;4:108–117. [Uvarov A.Yu. Virtual reality technologies in education. Science and school = *Nauka i shkola*. 2018;4:108–117 (In Russ.).]
5. Кащенко Т.П., Райгородский Ю.М., Корнюшина Т.А. Функциональное лечение при косоглазии, амблиопии, нарушениях аккомодации. Методы и приборы. М.: Издательство «ИИЦ СГМУ»; 2016. 163 с. [Kashchenko T.P., Raigorodskii Yu.M., Kornushina T.A. Functional treatment for strabismus, amblyopia, and accommodation disorders. Methods and devices. Moscow: "IC SGMU" Publ.; 2016. 163 p. (In Russ.).]
6. Espinasse-Berrod M.-A. Strabologie: approches diagnostique et therapeutique. Paris: Elsevier Masson; 2018. 400 p.
7. Григорян А.Ю., Аветисов Э.С., Кащенко Т.П., Ячменева Е.И. Применение жидкокристаллических очков для исследования и восстановления бинокулярных функций. *Вестник офтальмологии*. 1999;1:27–29. [Grigoryan A.Yu., Avetisov E.S., Kashchenko T.P., Yachmeneva E.I. Application of liquid crystal glasses for research and restoration of binocular functions. *Annales of ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 1999;1:27–29 (In Russ.).]
8. Рожкова Г.И., Лозинский И.Т., Грачева М.А.. Функциональная коррекция нарушенного бинокулярного зрения: преимущества использования новых компьютерных технологий. *Сенсорные системы*. 2015;2:99–121. [Rozhkova G.I., Lozinskii I.T., Gracheva M.A.. Functional correction of impaired binocular vision: benefits of using novel computer-aided systems. *Sensory systems = Sensornye systemy*. 2015;2:99–121 (In Russ.).]
9. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Результаты использования альтернирующего предъявления стимулов в ортоптическом лечении детей. *Офтальмохирургия*. 2019;2:50–58. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. The results of the use of alternating presentation of the stimuli in orthoptic treatment in children. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2019;2:50–58 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-50-58
10. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Взаимоотношения монокулярного и бинокулярного механизмов пространственного восприятия до и после функционального лечения у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией. *Офтальмохирургия*. 2019;4:42–49. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. The relationship of monocular and binocular mechanisms of spatial perception before and after functional treatment in children with postoperative residual microdeviation. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2019;4:42–49 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2019-4-42-49
11. Rychkova S., Ninio J. Alternation frequency thresholds for stereopsis as a technique for exploring stereoscopic difficulties. *i-Perception*. 2011;2(1):50–68. DOI: 10.1068/i0398
12. Ninio J., Rychkova S. Stereoscopic memory when stimuli no longer persist: Void and binocular intervals in alternating monocular presentations. *Optometry: Open Access*. 2016;1(2):1–10. DOI: 10.4172/2476-2075.1000104
13. Hollingworth A. Visual memory for natural scenes. New York: Oxford University Press; 2008. P. 123–161.
14. O'Shea R.O., Crassini B. Binocular rivalry occurs without simultaneous presentation of rival stimuli. *Perception and Psychophysic*. 1984;36:266–276.
15. Ninio, J. Orientational versus horizontal disparity in the stereoscopic appreciation of slant. *Perception*. 1985;14:305–314.
16. Gillam B., Chambers D., Russo T. Postfusional latency in stereoscopic slant perception and the primitives of stereopsis. *J. Experimental psychology*. 1988;14(2):163–175. DOI: 10.1037/0096-1523.14.2.163
17. Menz M.D., Freeman R.D. Stereoscopic depth processing in the visual cortex: a coarse-to-fine mechanism. *Nat. Neurosci*. 2003;6:59–65.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Кафедра глазных болезней, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Рычкова Светлана Игоревна  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»

Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБУ «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России  
Лихванцева Вера Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

### ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the RAS  
Department of eye diseases of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Russia  
Rychkova Svetlana I.

PhD, ophthalmologist, leading researcher of the laboratory of vision physiology  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Likhvantseva Vera G.

MD, Professor  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

# Результаты использования альтернирующего предъявления стереостимулов у детей при содружественном косоглазии с функциональной скотомой подавления

С.И. Рычкова<sup>1,2</sup>В.Г. Лихванцева<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Большой Наретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра глазных болезней, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>4</sup> Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):309-316

Работа посвящена одной из актуальных проблем современной страбизмологии — исследованию способности к стереовосприятию у детей с содружественным косоглазием. **Цель** — исследование способности к стереовосприятию при альтернирующем предъявлении стереостимулов у детей с функциональной скотомой подавления при содружественном косоглазии. **Пациенты и методы.** Наблюдали 113 детей с функциональной скотомой подавления (ФСП) при содружественном косоглазии. Использовали стереостимулы с различными характеристиками в следующих режимах альтернирующего предъявления: 1) режим простого монокулярного альтернирования (поочередное предъявление изображения правому глазу и левому глазу); 2) режим с наличием «пустого» интервала (черного фона) между монокулярными фазами; 3) режим с наличием бинокулярной фазы (бинокулярного изображения, содержащего детали, соответствующие стимулу для правого и для левого глаза) между монокулярными фазами. **Результаты.** Установлено, что у 23 (20,3 %) детей способность к стереовосприятию полностью отсутствовала. Все эти дети имели устойчивую тотальную ФСП (монокулярное зрение). У остальных 90 детей (с неустойчивой или регионарной ФСП) способность к стереовосприятию проявлялась неодинаково с разными тестовыми изображениями в разных режимах их альтернирующего предъявления. Со стимулами с центральным расположением линейных деталей возникновение стереозффекта было возможно при их предъявлении в альтернирующем режиме с «пустым» интервалом длительностью от 20 до 70 мс в сочетании с длительностью монокулярных фаз от 30 до 90 мс. Со стимулами с периферическим расположением линейных элементов 22,1 % детей были способны к стереовосприятию не только в режиме с «пустым» интервалом, но и в режиме простого альтернирования. При этом наибольшее количество детей, способных к стереовосприятию, выявляли при использовании режима с «пустым» интервалом длительностью 30–60 мс при длительности монокулярных фаз 40–60 мс. Со случайно-точечными тестовыми изображениями никто из детей данной группы не был способен к стереовосприятию. **Заключение.** Результаты свидетельствуют о том, что даже у пациентов с ФСП при содружественном косоглазии возможно стереовосприятие в условиях альтернирующего предъявления стимулов с определенными характеристиками. При этом появление стереозффекта наиболее вероятно со стимулами, содержащими периферические линейные элементы, в альтернирующем режиме с наличием «пустого» интервала между монокулярными фазами.

**Ключевые слова:** стереозрение, альтернирующее предъявление стимулов, косоглазие

**Для цитирования:** Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Результаты использования альтернирующего предъявления стереостимулов у детей при содружественном косоглазии с функциональной скотомой подавления. *Офтальмология.* 2021;18(2):309–316. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-309-316>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Results of Using Alternating Presentation of Stereostimuli in Children with Functional Scotoma in Non-Paralytic Strabismus

S.I. Rychkova<sup>1,2</sup>, V.G. Likhvantseva<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the RAS  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of eye diseases of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education  
of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>3</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency Russia  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>4</sup> Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):309–316

The work is devoted to one of the actual problems of modern strabismology — the study of the ability to stereo perception in children with non-paralytic strabismus. **Purpose:** to study the capability to stereovision with alternating presentation of stereostimuli in children with functional scotoma in non-paralytic strabismus. **Patients and methods.** 113 children with functional scotoma (FS) in non-paralytic strabismus were observed. We used stereostimuli with different characteristics in the following regimes of presentation: 1) the regime of simple monocular alternating (alternate presentation of an image for the right eye and the left eye); 2) the regime having an “empty” interval (black background) between monocular phases; 3) the regime having a binocular phase (a binocular image containing details corresponding to the stimuli for the right eye and the left eye) between monocular phases. **Results.** It was found that in 23 (20,3 %) children, the ability to stereo perception was completely absent. All these children had stable total FS (monocular vision). In the remaining 90 children (with unstable or regional FS), the ability to stereo perception was shown with some stimuli in some modes of their alternating presentation. For stimuli with a central arrangement of linear parts, the stereo effect was possible when they were presented in an alternating mode with an “empty” interval lasting from 20 to 70 ms in combination with the duration of monocular phases from 30 to 90 ms. For stimuli with a peripheral arrangement of linear elements, 22.1 % of children were able to stereo perception not only in the “empty” interval mode, but also in the simple alternation mode. At the same time, the greatest number of children capable of stereo perception was detected when using the mode with an “empty” interval of 30–60 ms and a duration of monocular phases of 40–60 ms. With random-dot stimuli, none of the children in this group were capable of stereo perception. **Conclusion.** Our results suggest that even in patients with FS in non-paralytic strabismus, stereo perception is possible under the conditions of alternating presentation of stimuli with certain characteristics. In this case, the most likely appearance of a stereo effect with stimuli containing peripheral linear elements that create a stereo effect when presented in an alternating mode with an empty interval between monocular phases.

**Keywords:** stereovision, alternating stimuli presentation, functional scotoma, strabismus

**For citation:** Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. Results of Using Alternating Presentation of Stereostimuli in Children with Functional Scotoma in Non-Paralytic Strabismus. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):309–316. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-309-316>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных проявлений адаптации зрительной системы детей к косоглазию и в то же время главным препятствием для восстановления бинокулярного и стереозрения является функциональное торможение зрительной информации от косящего глаза [1, 2]. Выделяют три степени глубины торможения: нейтрализацию, супрессию и эксклюзию [3]. Наименьшая выраженность процесса торможения наблюдается при нейтрализации. При незначительных нарушениях бинокулярного зрения она бывает непостоянной и может исчезать в условиях разделения полей зрения. Супрессия — более глубокая степень подавления зрительного восприятия. Она проявляется в виде функциональной скотомы подавления (ФСП) — «выпадения» участка пространства в поле зрения косящего глаза в бинокулярных условиях наблюдения (при двух открытых глазах). Выделяют макулярную

ФСП и скотому Хармса. Макулярная ФСП возникает, чтобы избежать конфузии (совмещения в ЦНС разных объектов, проекции которых попадают одновременно на центральные зоны сетчатки фиксирующего и отклоненного глаза). Скотома Хармса (скотома в «нулевой точке», соответствующей проекции на сетчатку косящего глаза объекта, фиксируемого не косящим глазом) защищает от диплопии. У маленьких детей эти скотомы могут «закрывать» всю «зону косоглазия» отклоненного глаза от макулы до «нулевой точки». При этом общая зона функционального торможения может уменьшаться, но макулярная скотома и скотома Хармса остаются более или менее протяженными и глубокими [2, 3].

Супрессия является активным процессом. При альтернирующем косоглазии она возникает в поле зрения поочередно то одного, то другого глаза, а при монолатеральном косоглазии — в поле зрения только одного глаза. В последнем случае она является «отправной точкой»

С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева

для развития еще более глубокого торможения — эксклюзии и дисбинокулярной амблиопии. Для устранения ФСП и повышения остроты зрения традиционно используют окклюзию фиксирующего глаза, а также альтернирующее предъявление стимулов, в том числе с применением компьютерных технологий [1–6]. Вопрос о возможности стереовосприятия у пациентов с содружественным косоглазием при наличии функционального торможения в условиях альтернирующего предъявления стереостимулов до настоящего времени остается открытым.

**Цель** — исследование способности к стереовосприятию при альтернирующем предъявлении стереостимулов у детей при содружественном косоглазии с функциональной скотомой подавления.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 113 детей в возрасте от 7 до 17 лет (в среднем  $10,5 \pm 0,3$ ) с содружественным косоглазием. Всем детям проводили офтальмологическое обследование, включавшее: определение остроты зрения, рефракции и состояния глазного дна, подвижности глаз, величины девиации, биомикроскопию. Корреспонденцию сетчаток изучали с помощью

модифицированного теста Баголини (МТБ) в условиях призмной компенсации угла косоглазия (под объективным углом косоглазия) [7]. Стереозрение исследовали по Fly-test и по Lang-test.

Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Стереозрение как по Fly-test, так и по Lang-test отсутствовало у всех детей ( $n = 113$ ) данной группы, в том числе и у 27 (23,9 %) детей с ортотропией, достигнутой в результате хирургического и/или функционального лечения.

Для дополнительного исследования стереозрения использовали серию стимулов, разработанных на основе стереоизображений, созданных J. Ninio [8, 9]. Стимулы 1-го блока содержали центрально расположенные элементы, создающие стереоэффект, стимулы 2-го блока — периферически расположенные элементы, создающие стереоэффект, стимулы 3-го блока представляли собой случайно-точечные стереограммы (рис. 1–3).

Стереостимулы 3-го блока включали случайно-точечные стереограммы, создающие эффект горизонтального цилиндра (3.1) и вертикального цилиндра (3.2).

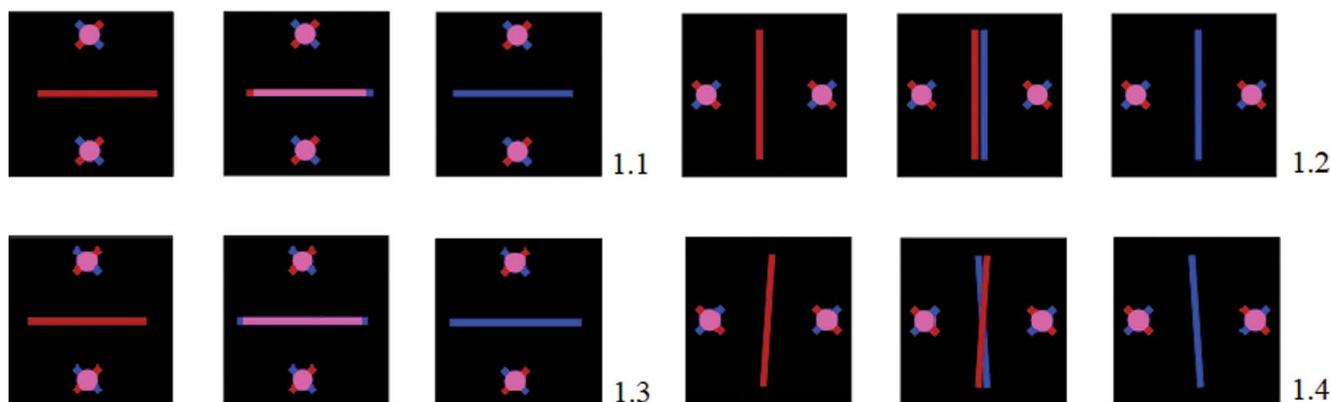
**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов

**Table 1.** Clinical characteristics of the patients

Клинические характеристики Clinical characteristics		Пациенты (n = 113) Patients
Возраст $M \pm m$ (годы) / Age $M \pm m$ (years)		10,5 ± 0,31
Количество в группе мальчиков, абс. число детей (%) / Number of boys in the group, abs. number of children (%)		65 (57,5)
Сходящееся косоглазие, абс. число детей (%) / Convergent strabismus, abs. number of children (%)		93 (82,3)
Расходящееся косоглазие, абс. число детей (%) / Divergent strabismus, abs. the number of children (%)		20 (17,7)
Корригированная острота зрения лучше видящего глаза, $M \pm m$ (усл. ед.) / Corrected visual acuity of the best-seeing eye, $M \pm m$ (standard units)		0,83 ± 0,07
Корригированная острота зрения хуже видящего глаза, $M \pm m$ (усл. ед.) / Corrected visual acuity of the worse-seeing eye, $M \pm m$ (standard units)		0,58 ± 0,02
Виды рефракции, абс. число детей (%) / The types of refraction, abs. the number of children (%)	Эмметропическая / Emmetropic	1 (0,9)
	Гиперметропическая / Hypermetropic	98 (86,7)
	Миопическая / Myopic	13 (11,5)
	Смешанный астигматизм / Mixed astigmatism	1 (0,9)
Монолатеральное косоглазие, абс. число детей (%) / Monolateral strabismus, abs. the number of children (%)		40 (35,4)
Альтернирующее косоглазие, абс. число детей (%) / Alternating strabismus, abs. the number of children (%)		73 (64,6)
Корреспонденция сетчаток при исследовании с МТБ, абс. число детей (%) Retinal correspondence in the study with BMT, abs. number of children (%)	ФСП ↔ диплопия / FS ↔ diplopia	14 (12,4)
	ФСП ↔ бинокулярное зрение / FS ↔ binocular vision	45 (39,8)
	Устойчивая регионарная ФСП / Sustainable regional FS	31 (27,4)
	Тотальная ФСП / Total FS	23 (20,4)
Величина девиации, абс. число детей (%) Deviation value, abs. number of children (%)	Ортотропия / Ortotropy	27 (23,9)
	До (+)5°	27 (23,9)
	(+)6°–(+ )10°	33 (29,3)
	(+)11°–(+ )20°	8 (7,1)
	До (-)5°	5 (4,4)
	(-)6°–(- )10°	8 (7,1)
	(-)11°–(- )20°	5 (4,4)

Примечание: ФСП — функциональная скотома подавления, МТБ — модифицированный тест Баголини.

Note: FS — functional scotoma, BMT — Bagolini modified test.

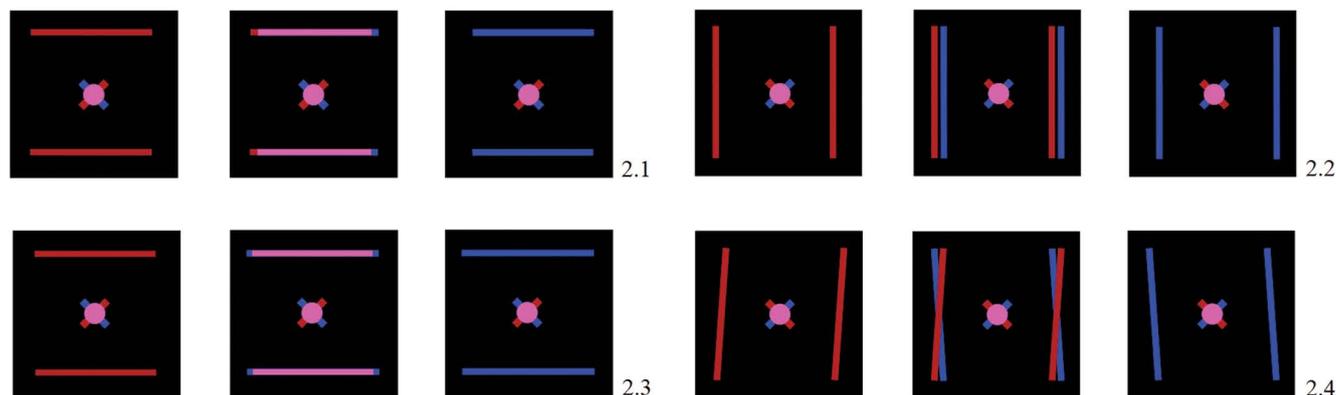


**Рис. 1.** Стереостимулы 1-го блока:

- 1.1 — стимул, создающий эффект фронтопараллельного разделения центральной горизонтальной полоски и периферических элементов;  
 1.2 — стимул, создающий эффект фронтопараллельного разделения центральной вертикальной полоски и периферических элементов;  
 1.3 — стимул, содержащий эффект разворота центральной горизонтальной полоски;  
 1.4 — стимул, содержащий эффект наклона центральной вертикальной полоски

**Fig. 1.** Stereostimuli of the 1st block:

- 1.1 — stimulus that creates the effect of front-parallel separation of the central horizontal strip and peripheral elements;  
 1.2 — stimulus that creates the effect of front-parallel separation of the central vertical strip and peripheral elements;  
 1.3 — stimulus containing the effect of a reversal of the Central horizontal bar;  
 1.4 — stimulus containing the effect of tilting the Central vertical strip



**Рис. 2.** Стереостимулы 2-го блока:

- 2.1 — стимул, создающий эффект фронтопараллельного разделения периферических горизонтальных полосок и центрального элемента;  
 2.2 — стимул, создающий эффект фронтопараллельного разделения периферических вертикальных полосок и центрального элемента;  
 2.3 — стимул, создающий эффект разворота периферических горизонтальных полосок;  
 2.4 — стимул, создающий эффект наклона периферических вертикальных полосок

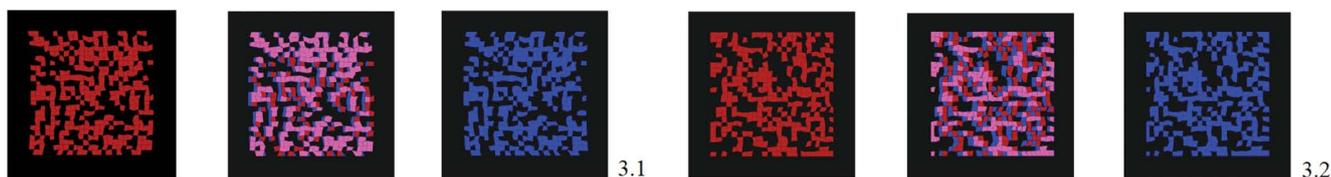
**Fig. 2.** Stereostimuli of the 2nd block:

- 2.1 — stimulus that creates the effect of frontoparallel separation of peripheral horizontal stripes and the central element;  
 2.2 — stimulus that creates the effect of frontoparallel separation of the peripheral vertical stripes and the central element;  
 2.3 — stimulus that creates the effect of turning the peripheral horizontal stripes;  
 2.4 — stimulus that creates the effect of tilting the peripheral vertical stripes

Размер изображения на экране компьютера составлял 10×10 см. Объект для слияния (лиловый кружок с проходящими через него синей и красной полосками) имел диаметр 1 см. В изображениях с периферическим и центральным расположением вертикальных или горизонтальных полосок, создающих стереоэффект, полоски располагались на расстоянии 3,5 см с каждой стороны от центрального объекта. Цветовые характеристики красных деталей — R 255, G 0, B 0, синих — R 0, G 0, B 255, лиловых — R 215, G 102, B 162.

Зрительные стимулы предъявляли детям на экране монитора с расстояния 70 см от глаз через красный (для правого глаза) и синий (для левого глаза) светофильтр в условиях полной призмной компенсации угла косоглазия (при его наличии) и оптимальной коррекции аметропии. При подборе призм добивались отсутствия уставочных движений при одностороннем cover-тесте [6, 7].

При помощи компьютерных программ, разработанных М.В. Жмуровым, использовали следующие режимы предъявления стимулов: 1) режим простого



**Рис. 3.** Стереостимулы 3-го блока:

3.1 — случайно-точечная стереограмма, создающая эффект горизонтального цилиндра;

3.2 — случайно-точечная стереограмма, создающая эффект вертикального цилиндра

**Fig. 3.** Stereostimuli of the 3rd block:

3.1 — random-dot stereogram that creates the effect of a horizontal cylinder;

3.2 — random-dot stereogram that creates the effect of a vertical cylinder

монокулярного альтернирования (поочередное предъявление изображения правому и левому глазу); 2) режим с наличием «пустого» интервала (черного фона) между монокулярными фазами; 3) режим с наличием бинокулярной фазы (предъявление бинокулярного изображения, содержащего детали, соответствующие стимулу для правого и левого глаза) между монокулярными фазами. Длительность монокулярных и бинокулярной фазы, а также пустого интервала задавали произвольно в диапазоне 20–500 мс [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования было установлено, что у 23 (20,3 %) из 113 детей этой подгруппы способность к стереовосприятию полностью отсутствовала. Все эти дети имели устойчивую тотальную ФСП (монокулярное зрение). У остальных 90 детей способность к стереовосприятию проявлялась неодинаково при тестировании с разными тестовыми изображениями в разных режимах их альтернирующего предъявления.

Результаты исследования способности к стереовосприятию детей с косоглазием с тестами 1-го и 2-го блока в разных режимах альтернирующего предъявления стимулов представлены в таблицах 2 и 3.

Для 1-го блока стимулов характерным было наличие стереоэффекта у детей только при предъявлении стереоизображений в режиме с «пустым» интервалом длительностью от 20 до 70 мс в сочетании с длительностью монокулярных фаз от 30 до 90 мс. При этом наибольшее количество детей (от 61,9 до 79,6 % для разных стимулов 1-го блока), способных к стереовосприятию, выявляли в режиме с длительностью пустого интервала 30–60 мс и с длительностью монокулярных фаз 30–60 мс.

Результаты со стимулами 2-го блока отличались тем, что 25 (22,1 %) детей со стимулами 2.1 и 2.2, а также 10 (8,8 %) детей со стимулом 2.4 были способны к стереовосприятию в режиме простого альтернирования (соответствует в таблице нулевому значению длительности «пустого» интервала). Стереоэффект с периферически расположенными полосками мог возникнуть у этих детей, несмотря на подавление восприятия деталей центрального элемента (в виде отсутствия одной из полосок на центральном кружке). При этом наибольшее

количество детей, способных к стереовосприятию, выявляли при использовании режима с «пустым» интервалом длительностью 30–60 мс при длительности монокулярных фаз 40–60 мс.

При исследовании со случайно-точечными тестовыми изображениями (3.1 и 3.2) никто из детей этой группы не проявил способность к стереовосприятию.

Наши наблюдения показали, что наиболее благоприятные условия для совместной работы глаз развиваются в режиме альтернирующего предъявления стимулов с наличием пустого интервала между монокулярными фазами. В целом это согласуется с результатами исследования, проведенного в группе пациентов с амблиопией (в том числе дисбинокулярной) [10, 11]. Авторы использовали магнитоэнцефалографию в комбинации с дихоптической зрительной стимуляцией (предъявлением отличающихся деталями стимулов правому и левому глазу) у пациентов с амблиопией. Было отмечено запаздывание интерокулярных процессов приблизительно на 20 мс в группе пациентов с дисбинокулярной амблиопией по сравнению с показателями контрольной группы. Отмечено также снижение бинокулярного взаимодействия у пациентов с дисбинокулярной амблиопией при частоте дихоптической стимуляции более 3 Гц [10]. Можно предположить, что при наличии пустого интервала между поочередными монокулярными предъявлениями стимулов уменьшается ингибирующее влияние фиксирующего глаза на косящий глаз.

Интересным фактом является более вероятное возникновение у обследованных детей стереоэффекта, создаваемого периферическими элементами по сравнению с центрально расположенными. Вероятно, процесс функционального торможения зрительной информации, идущей от центральной зоны сетчатки косящего глаза, препятствует возникновению стереоэффекта, создаваемого центрально расположенными элементами изображения. При этом нужно учитывать, что функциональное торможение является активным процессом, имеющим сложную пространственно-временную структуру [3, 12]. Можно предположить, что неустойчивое неглубокое торможение зрительной информации, идущей от относительно периферических зон сетчатки (нейтрализация), у тех же пациентов не является серьезным

**Таблица 2.** Распределение детей с косоглазием ( $n = 90$ ) в зависимости от длительности монокулярных фаз (МФ) и «пустого» интервала (ПИ), при которых они способны к стереовосприятию со стимулами 1-го блока (абсолютное число детей)

**Table 2.** Distribution of children with strabismus ( $n = 90$ ) depending on the duration of monocular phases (MF) and “empty” interval (PI) at which they are capable of stereo perception with stimuli of the 1<sup>st</sup> block (absolute number of children)

МФ, мс MF, ms	ПИ, мс / EI, ms						
	70	60	50	40	30	20	0
<b>Стимул 1.1 / Stimulus 1.1</b>							
90		10	10	10	15	5	
80		38	40	40	27	5	
70	45	53	65	65	38	7	
60	46	51	85	80	45	12	
50	43	52	85	80	57	15	
40	45	57	70	75	37	15	
30		36	30	25	25	7	
<b>Стимул 1.2 / Stimulus 1.2</b>							
90		9	10	10	12	3	
80		38	40	40	27	5	
70	25	53	65	65	38	8	
60	46	65	80	80	45	12	
50	44	52	90	83	57	15	
40	41	57	70	75	37	13	
30		36	30	27	25	7	
<b>Стимул 1.3 / Stimulus 1.3</b>							
90			3	9	9		
80		8	40	40	27	5	
70	5	43	50	50	35	8	
60	7	45	65	60	45	10	
50	9	52	70	63	57	6	
40	3	57	70	63	37	6	
30		36	30	27	25		
<b>Стимул 1.4 / Stimulus 1.4</b>							
90			3	9	9		
80		8	40	40	27	5	
70	5	43	50	50	35	8	
60	9	45	55	55	45	10	
50	9	52	72	65	57	7	
40	7	57	70	75	37	6	
30		36	35	29	25		

препятствием для появления стереоэффекта за счет периферической фузии (слияния) стимулов, предъявляемых в режиме альтернирования.

Необходимо учитывать также возможное влияние разных путей передачи зрительной информации: парвоцеллюлярного — для передачи информации о случайно-точечных стимулах и магноцеллюлярного — о более простых линейных изображениях. У детей с нарушениями с ФСП может в большей степени поражаться парвоцеллюлярный путь при сохранности магноцеллюлярного [2, 13].

Кроме того, различия в легкости формирования стереообраза со стимулами, обладающими разными

характеристиками, можно объяснить различной степенью участия бинокулярных подсистем. В восприятии более простых стереостимулов с линейными элементами могут принимать согласованное участие все бинокулярные подсистемы, а восприятие случайно-точечных стереограмм обеспечивается работой только чисто бинокулярной подсистемой (ЧБС) [14]. Вероятно, отсутствие стереоэффекта со случайно-точечными стереограммами во всех режимах предъявления стимулов у детей с ФСП может свидетельствовать о полном отсутствии у них участия ЧБС в системе пространственного зрения.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что даже у пациентов с ФСП

**Таблица 3.** Распределение детей с косоглазием ( $n = 90$ ) в зависимости от длительности монокулярных фаз (МФ) и «пустого» интервала (ПИ), при которых они способны к стереовосприятию со стимулами 1-го блока (абсолютное число детей)

**Table 3.** Distribution of children with strabismus ( $n = 90$ ) depending on the duration of monocular phases (MF) and “empty” interval (EI) at which they are capable of stereo perception with stimuli of the 2<sup>nd</sup> block (absolute number of children)

МФ, мс MF, ms	ПИ, мс / EI, ms						
	70	60	50	40	30	20	0
<b>Стимул 2.1 / Stimulus 2.1</b>							
90		2	12	15	13	8	1
80		8	55	50	46	35	21
70	5	43	67	68	48	38	15
60	9	55	83	85	45	35	17
50	9	62	88	75	57	49	25
40	7	65	80	75	47	43	15
30		36	35	29	35	30	
20		3	3	4	3		
<b>Стимул 2.2 / Stimulus 2.2</b>							
90		2	12	15	21	15	7
80		8	55	50	46	25	23
70	5	55	75	78	48	31	25
60	9	75	90	90	65	12	19
50	12	69	90	90	77	13	10
40	13	70	80	79	37	10	9
30	13	36	35	29	35	10	
20	13	3	3	4	3		
<b>Стимул 2.3 / Stimulus 2.3</b>							
90			3	9	5		
80		3	55	50	46	5	
70		55	75	78	48	8	2
60		50	73	70	65	10	5
50		55	85	70	77	10	5
40		55	68	79	37	10	3
30		16	35	29	35	9	
20				4	3		
<b>Стимул 2.4 / Stimulus 2.4</b>							
90		2	10	9	5		
80		8	55	50	46	5	
70	5	55	75	78	48	8	5
60	9	75	78	80	65	12	9
50	12	69	83	80	77	13	10
40	13	70	80	79	37	10	9
30	9	36	35	29	35	9	
20	9	3	3	4	3		

при содружественном косоглазии возможно стереовосприятие в условиях альтернирующего предъявления стимулов с определенными характеристиками. При этом наиболее вероятным является появление стереоэффекта со стимулами, содержащими периферические линейные элементы, предъявляемыми в альтернирующем режиме с наличием пустого интервала между монокулярными фазами.

Полученные в нашем исследовании данные представляются перспективными для дальнейшей разработки способов развития и восстановления бинокулярного и стереозрения у пациентов с косоглазием.

#### **УЧАСТИЕ АВТОРОВ:**

Рычкова С.И. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, анализ полученных результатов, написание текста;  
Лихванцева В.Г. — концепция исследования; анализ полученных результатов, написание текста.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кашченко Т.П., Райгородский Ю.М., Корнюшина Т.А. Функциональное лечение при косоглазии, амблиопии, нарушениях аккомодации. Методы и приборы. М.: «ИИЦ СГМУ»; 2016. 163 с. [Kashchenko T.P., Raigorodskii Yu.M., Kornushina T.A. Functional treatment for strabismus, amblyopia, and accommodation disorders. Methods and devices. Moscow: «IIC SGMU» Publ.; 2016. 163 p. (In Russ.).]
2. Espinasse-Berrod M.-A. Strabologie: approches diagnostique et therapeutique. Paris.: Elsevier Masson; 2018. 400 p.
3. Chaumont P. L'inhibition a la lecture de Hamburger. *J. Fr. Orthoptique*. 1995;27:27–36.
4. Григорян А.Ю., Аветисов Э.С., Кашченко Т.П., Ячменева Е.И. Применение жидкокристаллических очков для исследования и восстановления бинокулярных функций. *Вестник офтальмологии*. 1999;1:27–29. [Grigoryan A.Yu., Avetisov E.S., Kashchenko T.P., Yachmeneva E.I. Application of liquid crystal glasses for research and restoration of binocular functions. *Annales of ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 1999;1:27–29 (In Russ.).]
5. Рожкова Г.И., Лозинский И.Т., Грачева М.А. Функциональная коррекция нарушения бинокулярного зрения: преимущества использования новых компьютерных технологий. *Сенсорные системы*. 2015;2:99–121. [Rozhkova G.I., Lozinskiy I.T., Gracheva M.A. Functional correction of impaired binocular vision: benefits of using novel computer-aided systems. *Sensory systems = Sensornye systemy*. 2015;2:99–121 (In Russ.).]
6. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Результаты использования альтернирующего предъявления стимулов в ортоптическом лечении детей. *Офтальмохирургия*. 2019;2:50–58. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. The results of the use of alternating presentation of the stimuli in orthoptic treatment in children. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2019;2:50–58 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-50-58
7. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Применение модифицированного теста Баголини в диагностике нарушений бинокулярного зрения. *Офтальмология*. 2020;3:435–441. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. Application of the Modified Bagolini Test in the diagnosis of binocular vision disorders. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2020;3:435–441 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3-435-441
8. Rychkova S., Ninio J. Alternation frequency thresholds for stereopsis as a technique for exploring stereoscopic difficulties. *i-Perception*. 2011;2(1):50–68. DOI: 10.1068/i0398
9. Ninio J., Rychkova S. Stereoscopic memory when stimuli no longer persist: Void and binocular intervals in alternating monocular presentations. *Optometry: Open Access*. 2016;1(2):1–10. DOI: 10.4172/2476-2075.1000104
10. Chadnova E., Reynaud A., Clavagnier S., Hess R.F. Latent binocular function in amblyopia. *Vision Research*. 2017;140:73–80. DOI: 10.1016/j.visres.2017.07.014
11. Levi D.M., Knill D.C., Bavelier D. Stereopsis and amblyopia: A mini-review. *Vision Research*. 2015;114:17–30. DOI: 10.1016/j.visres.2015.01.002
12. Economides J.R., Adams D.L., Horton J.C. Perception via the deviated eye in strabismus. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(30):10286–10295. DOI: 10.1523/jneurosci.1435-12.2012
13. Menz M.D., Freeman R.D. Stereoscopic depth processing in the visual cortex: a coarse-to-fine mechanism. *Nature Neuroscience*. 2003;6(1):59–65. DOI: 10.1038/nn986
14. Рожкова Г.И., Плосконос Г.А. Множественность механизмов бинокулярного синтеза и их избирательные нарушения при косоглазии. *Сенсорные системы*. 1988;2:167–176. [Rozhkova G.I., Ploskonos G.A. Multiple mechanisms of binocular synthesis and their selective disorders in strabismus. *Sensory systems = Sensornye systemy*. 1988;2:167–176 (In Russ.).]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Кафедра глазных болезней, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»» Федерального медико-биологического агентства России

Рычкова Светлана Игоревна  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»

Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБУ «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»» Федерального медико-биологического агентства России

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России  
Лихванцева Вера Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the RAS  
Department of eye diseases of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Russia

Rychkova Svetlana I.  
PhD, ophthalmologist, leading researcher of the laboratory of vision physiology  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Likhvantseva Vera G.

MD, Professor  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

# Защитный эффект парааминобензойной кислоты при гипоксия-индуцированном апоптозе клеток конъюнктивы и роговицы *in vivo*

А.А. Рябцева<sup>1</sup>С.И. Акберова<sup>2</sup>Г.Х. Али-заде<sup>1</sup>Х.Ф. Бабаев<sup>3</sup>, Ю.В. Марнитантова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»  
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

<sup>2</sup> Медицинский центр «Медквадрат»  
Наширское шоссе, 74, к. 1, Москва, 115409, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт физиологии им. А.И. Нараева НАН Азербайджана  
ул. Шариф-заде, 2, Баку, AZ1100, Азербайджан

<sup>4</sup> Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН  
ул. Вавилова, 26, Москва, 119334, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):317–324

**Цель.** Изучение действия острой гипоксической гипоксии на клетки тканей глаза у взрослых крыс и определение эффективности применения 0,007 % раствора парааминобензойной кислоты (ПАБК) при апоптотическом повреждении тканей глазной поверхности у крыс. **Материалы и методы.** В эксперименте было использовано 27 самцов крыс линии Wistar (54 глаза), разделенных на 5 групп: I группа — интактный контроль, II группа — гипоксический контроль через 1 час, III группа — гипоксический контроль через 3 часа, IV группа — введение препарата через 1 час после гипоксии, V группа — введение препарата за 24 часа до гипоксии. Идентификацию апоптотических клеток в тканях глаза проводили методом TUNEL на замороженных срезах глаза с дополнительным окрашиванием ядерным флуоресцентным красителем Hoechst 33342. Локализацию и интенсивность флуоресцентного свечения в поврежденных клетках анализировали под флуоресцентным микроскопом с использованием компьютерной программы Image J. **Результаты.** В условиях моделируемой острой гипоксической гипоксии наблюдалось апоптотическое поражение конъюнктивы, эпителия роговицы, хориоидеи и фоторецепторного слоя сетчатки. В исследовании детально проанализированы конъюнктивы и роговица. Во II группе количество поврежденных клеток в конъюнктиве было на 67 %, а в III группе на 120 % больше по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ ). При введении ПАБК до гипоксии не было отмечено достоверных отличий по сравнению с нормой (I группа) относительно состояния пораженных клеток в конъюнктиве. В группе животных с введением ПАБК после гипоксии через 1 ч (III группа) количество поврежденных клеток статистически не отличалось от группы II (гипоксический контроль через 1 ч), но было достоверно ниже, чем в группе III (гипоксический контроль через 3 часа). Такая же закономерность наблюдалась в отношении эпителия роговицы. **Заключение.** Парааминобензойная кислота (0,007 %) оказывает профилактическое и лечебное действие, предотвращая и стабилизируя процесс развития апоптоза клеток конъюнктивы и переднего эпителия роговицы, индуцированного в условиях экспериментальной острой гипоксической гипоксии.

**Ключевые слова:** глазная поверхность, роговица, конъюнктивы, апоптоз клеток, парааминобензойная кислота, гипоксия

**Для цитирования:** Рябцева А.А., Акберова С.И., Али-заде Г.Х., Бабаев Х.Ф., Марнитантова Ю.В. Защитный эффект парааминобензойной кислоты при гипоксия-индуцированном апоптозе клеток конъюнктивы и роговицы *in vivo*. *Офтальмология*. 2021;18(2):317–324. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-317-324>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Protective Effect of Para-Aminobenzoic Acid in Hypoxia-Induced Apoptosis of Conjunctiva and Cornea Cells *in vivo*

A.A. Ryabtseva<sup>1</sup>, S.I. Akberova<sup>2</sup>, G.Hh. Ali-zade<sup>1</sup>, H.F. Babayev<sup>3</sup>, Yu.V. Markitantova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Institute  
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Medkvadrat Medical Center  
Hashirskoye highway, 74/1, Moscow, 115409, Russian Federation

<sup>3</sup> A.I. Karaeva Institute of Physiology of the Azerbaijan Academy of Sciences  
Sharif-zade str., 2, Baku, AZ1100, Azerbaijan

<sup>4</sup> Holtsov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences  
Vavilova str., 26, Moscow, 119334, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):317–324**

**Purpose:** to evaluate the effects of acute hypoxic hypoxia on eye tissue cells in adult rats and determining the effectiveness of 0.007 % solution of para-aminobenzoic acid (PABA) for apoptotic damage to the tissues of the ocular surface in rats. **Materials and methods.** In the experiment, 27 male Wistar rats (54 eyes) were used, divided into 5 groups. Group I — intact control, Group II — hypoxic control after 1 hour, Group III — hypoxic control after 3 hours, Group IV — with the injection of the drug 1 hour after hypoxia, Group V — injection of the drug 24 hours before hypoxia. The identification of apoptotic cells in the tissues of the eye was performed by the TUNEL method on frozen sections of the eye stained with Hoechst 33342 nuclear fluorescent dye. The localization and fluorescence intensity of the damaged cells was analyzed under a fluorescence microscope using the Image J. computer program. **Results.** Under the conditions of simulated acute hypoxic hypoxia, apoptotic lesions of the conjunctiva, corneal epithelium, choroid, and photoreceptor layer of the retina were observed. In group II, the number of damaged cells in the conjunctiva was 67 %, and in group III it was 120 % more compared to group I — the norm ( $p < 0.05$ ). With the injection of PABA before hypoxia, there were no significant differences compared with the norm (group I) in the state of the affected cells in the conjunctiva. In the group of animals (group III) with the injection of PABA after hypoxia after 1 h, the number of damaged cells does not statistically differ from group II (hypoxic control after 1 h), but significantly lower than in group III (hypoxic control after 3 hours). The same pattern is observed in the corneal epithelium. **Conclusion.** Para-aminobenzoic acid (0.007 %) has a prophylactic and therapeutic effect, preventing and stabilizing the development of apoptosis of conjunctival cells and anterior corneal epithelium induced in experimental acute hypoxic hypoxia.

**Keywords:** eye surface, cornea, conjunctiva, cell apoptosis, para-aminobenzoic acid, hypoxia

**For citation:** Ryabtseva A.A., Akberova S.I., Ali-zade G.Hh., Babayev H.F., Markitantova Y.V. The Protective Effect of Para-Aminobenzoic Acid in Hypoxia-Induced Apoptosis of Conjunctiva and Cornea Cells *in vivo*. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):317–324. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-317-324>

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

**There is no conflict of interests**

Конъюнктив и эпителий роговицы относятся к структурам передней поверхности глаза, которые в первую очередь поражаются при синдроме сухого глаза (ССГ), который является полиэтиологическим заболеванием и характеризуется как мультифакторная патология, включающая, в основном, повреждения глазной поверхности, воспаление и иммунные изменения [1, 2]. На международном семинаре по синдрому сухого глаза в 2007 году ССГ был обозначен как заболевание, которое проявляется в дисфункции «слезной функциональной единицы» (СФЕ), к которой относятся роговица, конъюнктив, слезная железа, мейбомиевы железы и веки [3]. СФЕ выполняет регулирующую роль в секреции слезы и образовании слезной пленки и поддерживает нормальную физиологию поверхности глаза; повреждение любого компонента СФЕ приводит к дефициту продукции слезы. Гиперосмолярность слезы и нестабильность слезной пленки, вызванные нарушением функции слезной функциональной единицы, являются ключевыми факторами в возникновении ССГ, при котором происходят морфологические изменения с возникновением

апоптоза клеток конъюнктивы и роговицы, повышается риск развития воспаления, что способствует дальнейшей гибели клеток. Все эти факторы в совокупности приводят к возникновению синдрома сухого глаза [4]. У пациентов с ССГ в биопсийном материале из конъюнктивы отмечается возрастание уровня провоспалительных цитокинов и маркеров апоптоза, в частности АР02.7. В ходе развивающегося воспаления активизируются процессы перекисного окисления, что ведет к накоплению образующихся в результате продуктов и нарушениям в системе ферментативной антиоксидантной защиты организма [5, 6].

За последние 10–15 лет среди населения всего мира выявляется неуклонная тенденция к росту показателей заболеваемости ССГ. Эпидемиологические исследования, проведенные в общей популяции населения, показали, что ССГ выявляется у 5–50 % населения в зависимости от таких факторов, как генетические особенности и географическое положение [7, 8]. В США около 7,8 %, или 3,23 миллиона, женщин и 4,7 %, или 1,6 миллиона, мужчин старше 50 лет страдают синдромом сухого глаза

А.А. Рябцева, С.И. Акберова, Г.Х. Али-заде, Х.Ф. Бабаев, Ю.В. Маркитантова

Контактная информация: Рябцева Алла Алексеевна ryabtseva1953@mail.ru

[9, 10], а в Канаде ССГ выявлен у 22 % взрослого населения старше 18 лет [11]. Общая распространенность ССГ в России у пациентов в возрасте до 40 лет составляет 12 %, у пациентов старше 50 лет — более 67 % [12]. Среди пациентов, обратившихся за офтальмологической помощью, ССГ выявлен в 25–45 % случаев [13], среди пользователей монитором компьютера ССГ наблюдается у 76,5 % женщин и 60,2 % мужчин старше 30 лет [14]. Увеличение продолжительности жизни, урбанизация и «технологическая зависимость» также способствуют росту людей, страдающих ССГ, с обилием субъективных расстройств и риском развития тяжелых воспалительных поражений роговицы вплоть до потери глазного яблока.

Таким образом, поиск безопасных и эффективных средств профилактики и лечения ССГ является актуальной проблемой офтальмологии.

Ранее в экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что 0,007 % раствор парааминобензойной кислоты (Актипол®) оказывает противовоспалительное действие, подавляя продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-6 в глазных тканях [18], обладает радиопротекторным [15], репаративным действием при повреждении роговицы [16], а также проявляет антиоксидантные свойства [19], является индуктором эндогенного интерферона (ИИФН) [17] и в клинической практике применяется для лечения кератопатий различного генеза, а также вирусных заболеваний глаз.

В свете современных представлений об этиопатогенезе ССГ и известных фармакологических свойствах ПАБК перспективно изучение его действия в форме лекарственного препарата Актипол® (0,007 % раствор ПАБК) при поражениях структур передней поверхности глаза.

Поэтому целью настоящей работы стало изучение эффективности действия данного препарата в отношении измененных тканей поверхности глаза при экспериментальной острой гипоксической гипоксии.

Первая задача работы состояла в моделировании острого гипоксического повреждения и изучении его проявлений в тканях глаза у взрослых крыс. Вторая задача заключалась в изучении возможного защитного и лечебного действия парааминобензойной кислоты в форме лекарственного препарата Актипол® на ткани передней поверхности глаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперимент было включено 5 серий опытов на 27 самцах крыс (54 глаза) линии Wistar в возрасте 3–4 мес. Для моделирования острого гипоксического повреждения и изучения действия ПАБК экспериментальные животные были разделены на 5 групп: I группа — интактный контроль ( $n = 6$ , где  $n$  — количество животных в каждой экспериментальной группе; 12 глаз), II группа — гипоксический контроль через 1 час после воздействия ( $n = 6$ ; 12 глаз), III группа — гипоксический контроль через 3 часа после воздействия ( $n = 5$ ; 10 глаз),

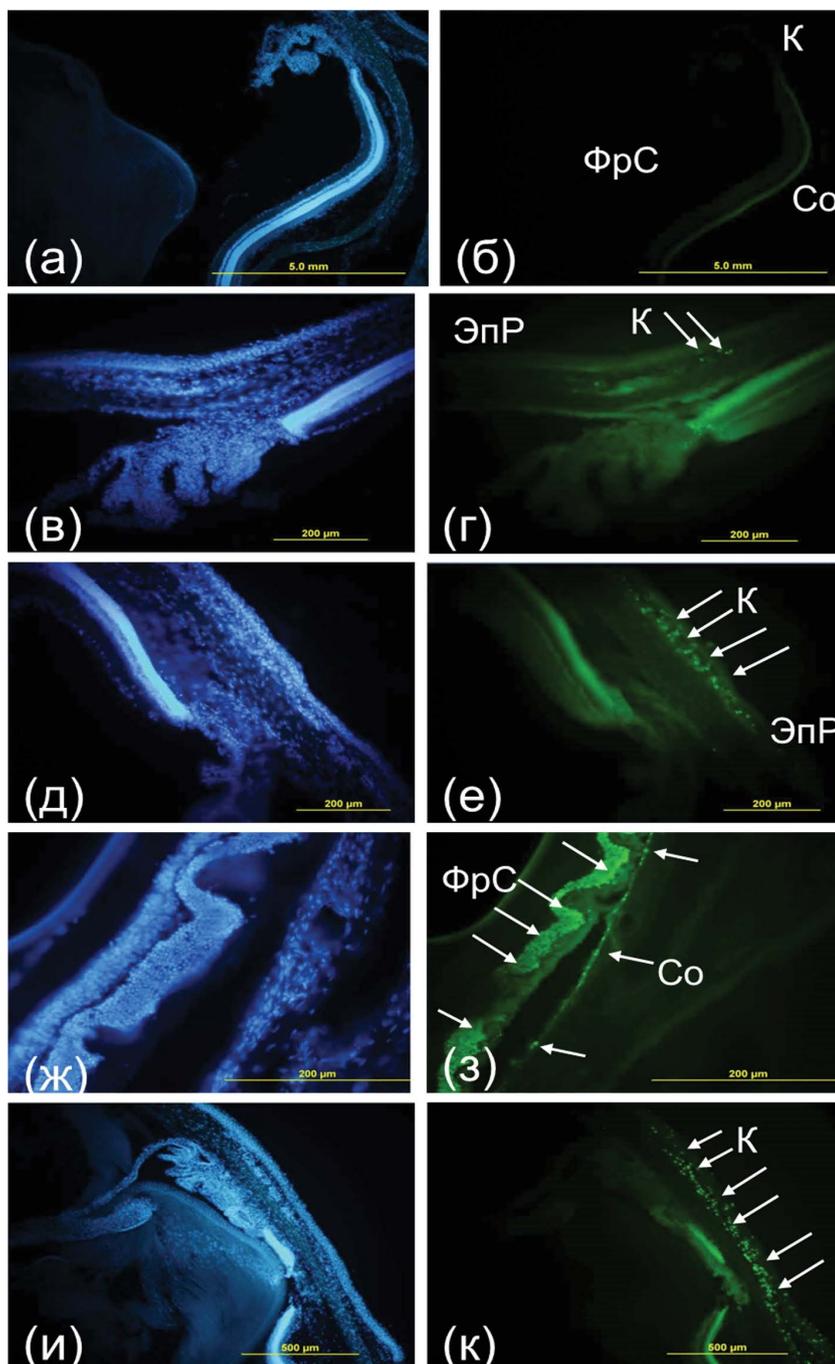
IV группа — введение препарата через 1 час после гипоксии ( $n = 5$ ; 10 глаз), V группа — введение препарата за 24 часа до гипоксии ( $n = 5$ ; 10 глаз).

Животных помещали в герметично закрывающуюся камеру объемом 0,10–0,15 м<sup>3</sup>, в которую осуществляли подачу газообразного азота со скоростью 2,0–2,4 л/мин до появления судорог у экспериментального животного. Из общего числа животных 21 крыса была подвергнута однократному действию азота, замещающего вдыхаемый воздух. Скорость подачи азота контролировали с помощью лабораторного реометра (патент RU 2614937, 12.04.2016). В интактном контроле без поражения гипоксией и введения препарата 6 животных оставались в лабораторных условиях. Результаты опытов анализировали через 1 и 3 часа после завершения гипоксического воздействия. Крыс выводили из эксперимента с помощью внутривенной инъекции хлоралгидрата (Riedel-de-Haen, Германия). Энуклеированные глаза подвергали обработке для выявления клеток, находящихся в состоянии апоптоза.

Исследование проводили в соответствии с правилами использования лабораторных животных и положениями «Европейской конвенции о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

Лечебное действие парааминобензойной кислоты (ПАБК) изучали путем парабульбарной инъекции препарата в объеме 0,1 мл через 1 ч после гипоксии с регистрацией результата через 3 ч после инъекции (группа IV,  $n = 5$ , 10 глаз). Для исследования возможности предотвращения апоптотического поражения глаза (профилактическое действие парааминобензойной кислоты) препарат вводили методом периокулярной инъекции в объеме 0,1 мл за 24 ч до гипоксии, а глаза фиксировали через 3 ч после гипоксии (группа V,  $n = 5$ ; 10 глаз).

Для выявления апоптотических клеток применяли метод TUNEL (Terminal desoxynucleotidyl transferase — mediated desoxyuridine triphosphate (UTP) — nick end — labeling), включающий идентификацию в тканях глаза поврежденных клеток с фрагментированной ДНК с использованием набора Dead End Fluorometric TUNEL System (Promega Corporation, США). Глаза в течение 4 ч фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине, приготовленном на 0,1-м фосфатном буфере (pH 7,4). Образцы отмывали в фосфатном буфере, затем последовательно в растворе фосфатного буфера с 5, 10 и 20%-ной сахарозой (в каждом растворе в трех сменах по 15 минут) и оставляли на 16 часов в фосфатном буфере с 20%-ной сахарозой при температуре 4 °С. Глаза замораживали в среде Tissue-Tec OCT (Leica, Германия). С помощью криостата (Leica M1900, Германия) получали поперечные срезы глазного яблока толщиной 12 микрон (мкм). При анализе замороженных срезов глаза выявляли гибель клеток. Затем использовали флуоресцентную метку фрагментированной ДНК по методу TUNEL по рекомендациям фирмы-производителя. Перед проведением



**Рис. 1.** Апоптотические клетки (указаны стрелками) в тканях глаза крысы в норме и после экспериментальной гипоксии: а, б — интактный контроль (увеличение  $\times 5$ ) — конъюнктура (К), сосудистая оболочка (Со), фоторецепторный слой сетчатки (ФрС); в, г — интактный конъюнктивный контроль (ув.  $\times 10$ ) — конъюнктура (К); д, е — гипоксический контроль через 1 час после воздействия (ув.  $\times 10$ ) — конъюнктура (К); ж, з — гипоксический контроль через 1 час после воздействия (ув.  $\times 20$ ) — фоторецепторный слой сетчатки (ФрС); и, к — гипоксический контроль через 3 часа после воздействия (ув.  $\times 20$ ) — конъюнктура (К). Зеленое свечение — окрашивание TUNEL. Голубое свечение — окрашивание красителем Hoechst33342

**Fig. 1.** Apoptotic cells in rat eye tissues in norma and after experimental hypoxia. Photo а, б — intact control (zoom lens  $\times 5$ ) — conjunctiva (К), choroid (Со), retina photoreceptor layer (ФрС); в, г — intact conjunctival control (К) ( $\times 10$ ); д, е — fixation conjunctiva after 1 h from hypoxia ( $\times 10$ ); ж, з — fixation of the retina photoreceptor layer (ФрС) after 1 hour from hypoxia ( $\times 20$ ); и, к — fixation of conjunctiva (К) after 3h from hypoxia ( $\times 20$ ). Green glow — TUNEL painted cells. Blue glow — kernels are painted with Hoechst33342

реакции срезы отмывали в 0,1-м PBS (phosphate buffered saline), фиксировали в 4%-ном параформальдегиде, трижды отмывали от фиксатора в 0,1-м PBS (phosphate buffered saline). Реакцию проводили при температуре 37 °С в течение часа, затем останавливали отмыванием срезов в 2-кратном растворе SSC (saline-sodium citrate).

Для подтверждения специфичности реакции мечения фрагментированных участков ДНК, образовавшихся в клетках глаза, подвергшихся апоптозу, проводили обработку контрольных срезов реакционной смесью рекомбинантной терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы без использования фермента, так называемый отрицательный контроль. Положительным контролем служила реакция после предварительной обработки срезов глаза ДНКазой I. Для выявления клеток с поврежденной ДНК, находившихся на разных стадиях апоптоза, дополнительно проводили окрашивание срезов глаза ядерным флуоресцентным красителем Hoechst 33342. После реакции TUNEL и окрашивания препаратов Hoechst 33342 срезы глаз отмывали в 0,1М фосфатном буфере и заключали в среду Vectashield (Vector, США). Результат подтверждали в трех повторных реакциях.

Локализацию флуоресцентного свечения и его интенсивность в меченых клетках тканей глаза анализировали с использованием флуоресцентного микроскопа Leica DM RXA2 (Германия) с передачей изображения на компьютерную приставку, оснащенную программой Leica for Windows. Изображения обрабатывали с помощью компьютерной программы Image J.

Для статистической оценки области локализации апоптотических клеток в конъюнктиве в ее эпителии измеряли интенсивность флуоресцентного свечения в зонах локализации TUNEL-позитивных клеток. Для оценки степени выраженности флуоресцентного сигнала использовали коэффициент интенсивности иммунореактивности, определяемый с помощью программы Image J [21]. Характеристика «интенсивности флуоресцентного свечения» (ИФС) включает: количество, плотность расположения и яркость свечения

апоптотических клеток в стандартном поле зрения на единичную площадь среза. Для каждой группы опытов рассчитывали ИФС в конъюнктиве по усредненным данным 10 измерений, проводимых для каждого анализируемого участка глаза. Данные интенсивности свечения вносили в программу Microsoft Excel, где вычисляли среднее значение интенсивности свечения для каждой из исследуемых экспериментальных групп животных. Статистическую значимость различий между попарно сравниваемыми выборками (группами) определяли по методу Манна — Уитни. Статистическая значимость различий между двумя сравниваемыми группами признавалась, если полученное эмпирическое значение ( $U_{\text{э}}$ ) для каждого сравнения оказывалось меньше или равно табличному критическому ( $U_{\text{к}}$ ) значению (при  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе интактного контроля (I группа) в конъюнктиве и в переднем эпителии роговицы встречались немногочисленные, одиночные апоптотические клетки, что не выявлялось в тканях глаза животных других групп (рис. 1в, г; рис. 3а, б). Специфичность апоптотического поражения клеток подтверждена в контрольной реакции без использования фермента терминальной дезоксирибонуклеотидил трансферазы (отрицательный контроль), в случаях, когда TUNEL-положительных клеток в тканях глаза не наблюдали (рис. 1а, б).

При моделировании острой гипоксической гипоксии (II и III группа) наблюдалось поражение тканей передней поверхности глаза (конъюнктивы и переднего эпителия роговицы), где выявилось множество TUNEL-положительных апоптотических клеток (рис. 1д, е; рис. 3в, г). Следует отметить, что аналогичные изменения клеток выявлялись в хориоиде и фоторецепторном слое сетчатки (рис. 1ж, з) и нарастали с увеличением времени наблюдения после гипоксического повреждения (рис. 1и, к). В нашем исследовании более детально были изучены ткани передней поверхности глаза.

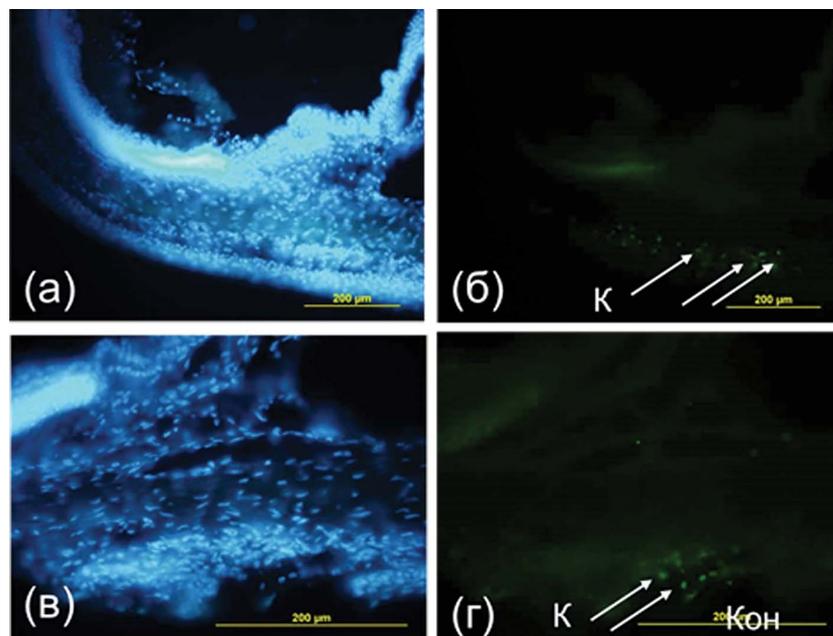
На рисунке 1 отражена интенсивность апоптоза при гипоксическом поражении. При анализе результатов гипоксического контроля через 1 ч после воздействия (группа II) (рис. 1д, е) и гипоксического контроля через 3 ч после воздействия (группа III) (рис. 1и, к) в конъюнктиве были обнаружены обширные зоны апоптотических клеток на всех срезах.

Количественная оценка по степени свечения TUNEL-положительных клеток

показала, что во II группе количество клеток в конъюнктиве было на 67 % больше, чем в I группе. При этом статистических отличий между группой I и группой II (рис. 4) не выявлено. В группе III поражение было более выражено (на 120 %) и по сравнению с нормой (группа I), при этом статистические различия были значимыми ( $p < 0,05$ ). В эпителии роговицы в группе интактного контроля у животных (I группа) были выявлены единичные TUNEL-положительные клетки, количество которых увеличилось после гипоксии (рис. 3в, г).

При исследовании действия ПАБК на конъюнктиву результат анализировали через три часа после гипоксии, а препарат вводили через час после нее (IV группа) (рис. 2а, б). Интенсивность флуоресцентного свечения скоплений апоптотических клеток в группе IV статистически не отличалась от группы II, но была достоверно ниже, чем в группе III (рис. 4). В роговице IV группы картина распределения TUNEL-положительных клеток была сравнима со II группой. Таким образом, ПАБК предотвращает развитие патологического процесса в конъюнктиве и эпителии роговицы.

При изучении эффективности ПАБК за 24 часа до гипоксического воздействия с целью профилактики развития апоптоза не было обнаружено достоверных отличий в апоптотической активности по показателям степени



**Рис. 2.** Апоптотические клетки (указаны стрелками) в конъюнктиве глаза крысы после экспериментальной гипоксии и введения 0,007 % ПАБК: а, б — введение 0,007 % ПАБК через 1 ч после гипоксии (увеличение  $\times 20$ ) — конъюнктура (К); в, г — введение 0,007 % ПАБК за 24 часа до гипоксии (ув.  $\times 20$ ) — конъюнктура (К). Зеленое свечение — TUNEL окрашивание. Голубое свечение — окрашивание красителем Hoechst33342

**Fig. 2.** Apoptotic cells in the conjunctiva of rat eye cells after injection 0/007 % PABA after hypoxia: а, б — conjunctiva (K) after therapeutic injection of 0.007 % PABA 1h after hypoxia (zoom lens  $\times 20$ ); в, г — conjunctiva (K) after prophylactic injection of 0.007 % PABA 24 hours before hypoxia ( $\times 20$ ). Green glow — TUNEL-positive cells in the conjunctiva and corneal epithelium. Blue glow — nucleus are painted with Hoechst33342

свечения в клетках конъюнктивы V группы по сравнению с интактным контролем (рис. 2в, г).

Полученный результат позволяет заключить, что ПАБК предупреждает развитие апоптотического процесса в клетках конъюнктивы (рис. 1в, г; рис. 4). В роговице картина распределения TUNEL-позитивных клеток была сопоставима с интактным контролем (рис. 3д, е).

Количественную оценку изменений конъюнктивы и переднего эпителия роговицы глаза проводили с помощью программы Image J, при которой были получены значения интенсивности флуоресценции апоптотически поврежденных клеток, представленные в виде

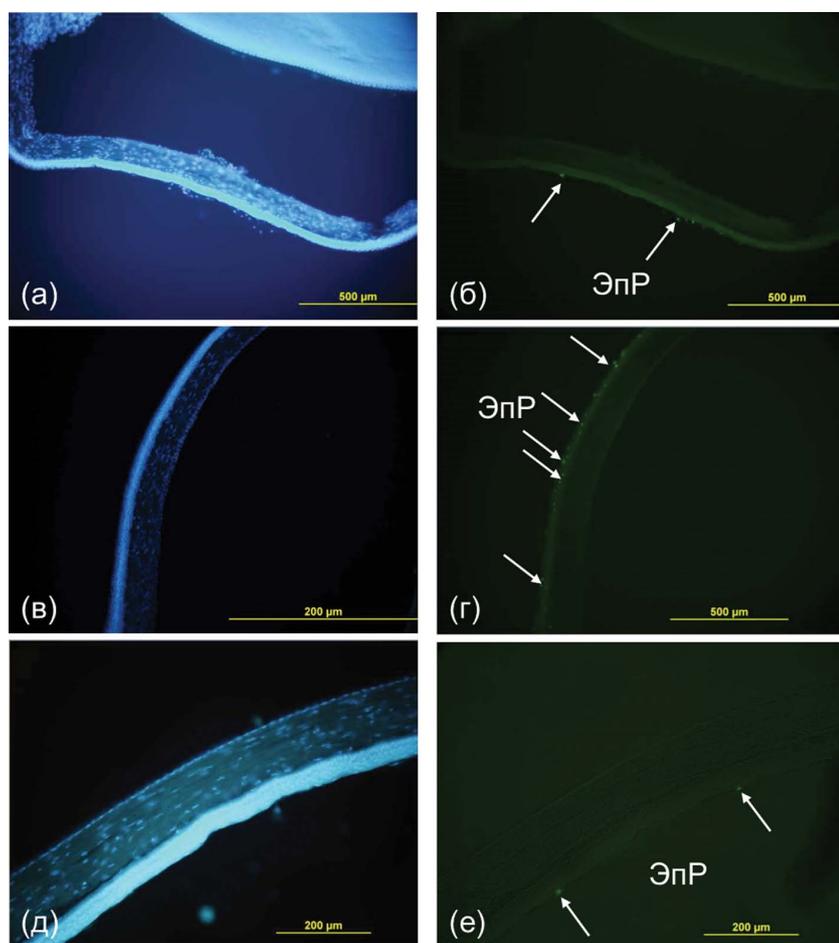
гистограммы (рис. 4). Интенсивность флуоресцентного свечения (ИФС) клеточных скоплений была принята в качестве эталона для сравнительной количественной оценки интенсивности апоптотической активности во всех экспериментальных группах

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На протяжении многих лет широко обсуждается роль различных типов гипоксии в развитии патологии глаза. Гипоксия играет важную роль в патогенезе дистрофических, ишемических, воспалительных и инфекционных заболеваний глазного яблока [24, 25]. Ранее было показано, что гипоксия индуцирует апоптотическую гибель ганглиозных клеток сетчатки *in vivo*, а также в культуре ганглиозных клеток сетчатки и кератоцитов роговицы. [26, 27]. Большинство известных способов нацелено на моделирование ретинальной ишемии или гипоксии, что, как правило, сужает область возможных исследований в отношении последствий воздействия повреждающих факторов на глаз, затрудняя оценку жизнеспособности и процессов клеточной гибели в других тканях глаза, таких как конъюнктив и передний эпителий роговицы.

Известно, что в структурах конъюнктивальной оболочки глаза и в эпителии роговицы имеются обновляющиеся клеточные популяции, в которых процессы пролиферации и апоптоза являются строго уравновешенными. При нарушении баланса между этими процессами в результате действия различных повреждающих факторов могут возникать патологические изменения передней поверхности глаза [23]. Нами был разработан способ моделирования гипоксического поражения тканей глаза с активацией апоптоза, заключающийся в воздействии физического фактора на экспериментальное животное. В исследовании изучали все ткани глаза, анализируя целиком глазное яблоко. Получены гистологические образцы тканей глаза, в которых выявлены клетки, находящиеся в состоянии апоптоза. Особо значительные зоны поражения найдены в структурах передней поверхности глазного яблока.

Ранее было доказано, что общее действие острой экспериментальной гипоксии на организм взрослых крыс *in vivo* в условиях помещения животных в барокамеру вызывает избирательное



**Рис. 3.** Апоптотические клетки (указаны стрелками) в переднем эпителии роговицы глаза крыс в норме и после экспериментальной гипоксии при использовании 0,007 % ПАБК: а, б — интактный контроль — передний эпителий роговицы (ЭпР) (увеличение  $\times 10$ ); в, г — гипоксический контроль через 3 ч — передний эпителий роговицы (ЭпР) (ув.  $\times 10$ ); д, е — введение 0,007 % ПАБК за 24 часа до гипоксии (ув.  $\times 20$ ) — передний эпителий роговицы (ЭпР). Зеленое свечение — TUNEL окрашивание апоптоз-позитивных клеток в эпителии роговицы (ЭпР). Голубое свечение — окрашивание красителем Hoechst33342

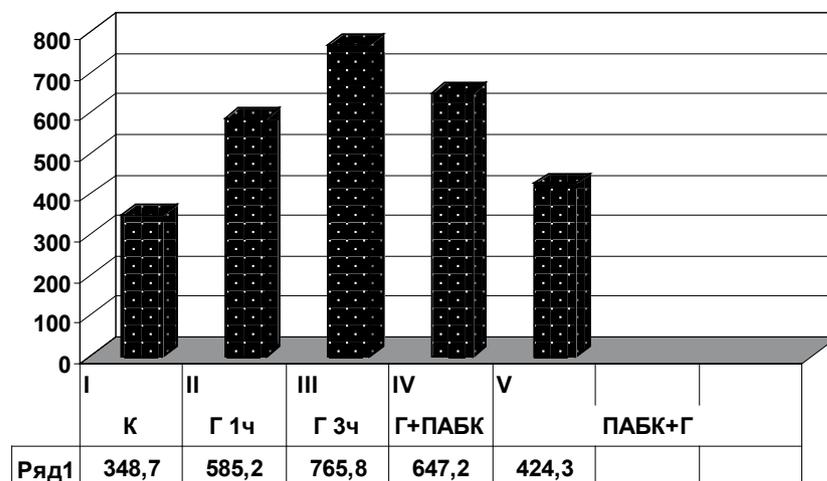
**Fig. 3.** Apoptotic cells in anterior cornea epithelium of rat eyes after experimental hypoxia in norma and after injection 0.007 % PABA: а, б — intact control of cornea (ЭпР) (zoom lens  $\times 10$ ); в, г — hypoxic control after 3 hours from exposure ( $\times 10$ ) — anterior cornea epithelium; д, е — prophylactic injection of 0.007 % PABA ( $\times 20$ ) — anterior cornea epithelium; Green glow — TUNEL-positive cells in the conjunctiva and corneal epithelium. Blue glow — stained with Hoechst33342

первичное апоптотическое поражение клеток конъюнктивы и эпителиальных клеток роговицы при отсутствии изменений в других тканях глаза. Такая модель гипоксии может рассматриваться в качестве экзогенного фактора, ответственного за развитие синдрома сухого глаза [20]. Нами на модели острой гипоксической гипоксии, полученной с помощью газообразного азота в герметично закрывающейся камере<sup>1</sup>, выявлено аналогичное избирательное поражение клеток конъюнктивы и переднего эпителия роговицы и, помимо этого, определено апоптотическое изменение фоторецепторного слоя сетчатки и хориоидеи. При таком способе моделирования гипоксического поражения тканей глаза с индукцией клеточной гибели имеются возможности изучения активации апоптотических процессов как в тканях поверхности глаза, так и в сетчатке. Способ моделирования является простым, доступным, с возможностью селективного действия моделируемых условий гипоксии как на ткани поверхности глаза (конъюнктиву, передний эпителий роговицы), так и на сетчатку, а также позволяет изучать роль гипоксии в числе факторов, которые могут вызывать синдром сухого глаза.

Выбор раствора ПАБК как лекарственного препарата был основан на ранее проведенных экспериментальных и клинических исследованиях по изучению различных механизмов действия 0,007 % раствора парааминобензойной кислоты (Актипол®), в том числе противовоспалительного эффекта, предотвращающего и стабилизирующего гибель клеток в обновляющихся клеточных популяциях передней поверхности глазного яблока при гипоксии [22].

Таким образом, совокупность результатов по изучению действия 0,007 % ПАБК на клетки

<sup>1</sup> Патент RU 2614937, 12.04.16.



**Рис. 4.** Интенсивность флуоресцентного свечения (ИФС) TUNEL-позитивных клеток (ИФС) в конъюнктиве глаза крысы в норме и после экспериментальных воздействий. I — интактный контроль (ИФС 348,7), II — гипоксический контроль через 1 ч (ИФС, 585,2), III — гипоксический контроль через 3 ч (ИФС, 765,8), IV — введение ПАБК после гипоксии (ИФС, 637,2), V — введение ПАБК до гипоксии (ИФС, 424,3)

**Fig. 4.** The intensity of fluorescence (IFS) of TUNEL-positive cells (IFS) in the conjunctiva of the rat eye is normal even after experimental exposure. I — intact control (IFS 348.7), II — hypoxic control after 1 h (IFS, 585.2), III — hypoxic control after 3 hours (IFS, 765.8), IV — injection of para-aminobenzoic acid after hypoxia (IFS, 637.2), V — injection para-aminobenzoic acid before hypoxia (IFS, 424.3)

передней поверхности глазного яблока в условиях экспериментальной модели острой гипоксической гипоксии доказывает наличие защитного лечебного и профилактического эффекта препарата при гипоксия-индуцированном апоптозе клеток конъюнктивы и роговицы *in vivo*. Представленные результаты позволяют рекомендовать лекарственный препарат Актипол® при заболеваниях передней поверхности глазного яблока, в том числе при синдроме сухого глаза, в качестве профилактического и лечебного средства.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рябцева А.А. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Акберова С.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Али-заде Г.Х. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Бабаев Х. — организация и проведение эксперимента; Маркитантова Ю.В. — сбор и обработка материала, проведение TUNEL-анализа, написание текста, подготовка иллюстраций.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Latkany R. Dry eyes: etiology and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:287–289. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3283023d4c
- Fox R.I. Stern M., Michelson P. Update in Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:391–398. DOI: 10.1097/00002281-200009000-00007
- Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *British Journal of Ophthalmology* 1992;76(3):157–158. DOI: 10.1136/bjo.76.3.157
- Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2018;3:146–149. [Egorov E.A. Features of dry eye syndrome treatment. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskij medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2018;3:146–149 (In Russ.)].
- Tsubota K., Fukagawa K., Fujihara T. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:28–34
- De Paiva C.S., Pflugfelder S.S. Rational for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. *Arg Bras Oftalmol.* 2008;71 (suppl.):89–95.
- Gayton J. L. Etiology, prevalence and treatment of dry disease. *Clinical ophthalmology.* 2009;3:405–412. DOI: 10.2147/oph.s5555
- Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K., Caffery B., Dua H.S., Joo C.K. TFOS DEWS II definition and classification report *Ocul Surf.* 2017;15:276–283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008
- Schaumberg D.A., Sullivan D. A., Buring J.E., Dana R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):318–326. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00218-6
- Schaumberg D.A., Dana R., Buring J.E., Sullivan D. A. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):363–368. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.103
- Caffery B., Srinivasan S., Reaume C.J., Fischer A., Cappadocia D., Siffel C., Chan C.C. Prevalence of dry eye disease in Ontario, Canada: A population-based survey. *Ocul Surf.* 2019 Feb 27. PII: S1542-0124(18)30147-2. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.02.011
- Бржецкий В.В. Синдром «сухого глаза» у людей молодого возраста: нерешенная проблема современности. *Современная оптометрия.* 2007;2(2):38–43. [Brzheskiy V.V. Dry eye syndrome in young people: unsolved problem of the modern time. *Modern optometry = Sovremennaya optometriya* 2007;2(2):38–43 (In Russ.)].
- O'Brien P.D., Collum L.M. Dry Eye: diagnosis and current treatment strategies. *JAMA.* 2004;4(4):314–319. DOI: 10.1007/s11882-004-0077-2
- Ichino M., Yokoi N., Ichino Y., Dogru M., Kawashima M., Komuro A., Sonomura Y., Kato U., Kinoshita Sh., Schaumberg D.A., Tsubota K. Prevalence of dry eye

- disease and nits risk factors in visual display terminal users. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):759–766. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.040
15. Строева О.Г., Панова И.Г. Регуляция митотической активности в роговице крыс при защитном и лечебном действии парааминобензойной кислоты в опытах с рентгеновским облучением. *Известия РАН. Серия Биологическая.* 1999;5:613–616. [Stroeva O.G., Panova I.G. Regulation of mitotic activity in the cornea of rats with the protective and therapeutic effects of para-aminobenzoic acid in experiments with X-ray irradiation, Proceedings of the RAS. ser. Biological = *Izvestija RAN. ser. Biologicheskaja.* 1999;5:613–616 (In Russ.)].
  16. Сологуб А.А., Панова И.Г., Строева О.Г. Влияние парааминобензойной кислоты на уровень пролиферативной активности в регенерирующей роговице взрослых крыс. *Онтогенез.* 1994;25(6):54–59. [Sologub A.A., Panova I.G., Stroeva O.G. The influence of para-aminobenzoic acid on the level of proliferative activity in the regenerating cornea of adult rats. *Ontogenesis = Ontogenez.* 1994;25(6):54–59 (In Russ.)].
  17. Акберова С.И., Мусаев-Галбинур П.И. Новый индуктор интерферона — актипол в лечении герпетических кератитов. *Вестник офтальмологии.* 2000;2:16–18. [Akberova S.I., Musaev-Galbinur P.I. A new interferon inducer — actipol in the treatment of herpetic keratitis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2000;2:16–18 (In Russ.)].
  18. Акберова С.И., Тазулахова Э.Б., Мусаев Галбинур П.И., Мамедова В.М. Влияние парааминобензойной кислоты на продукцию интерлейкина-6 у больных герпетическими кератитами. *Вестник офтальмологии.* 2006;5:23–26. [Akberova S.I., Tazulakhova E.B., Musaev Galbinur P.I., Mamedova V.M. Effect of para-aminobenzoic acid on the production of interleukin-6 in patients with herpetic keratitis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2006;5:23–26 (In Russ.)].
  19. Магомедов Н.М., Мусаев Галбинур П.И., Акберова С.И., Строева О.Г. Парааминобензойная кислота — биоантиоксидант. *Онтогенез.* 2000;31(4):264–265. [Magomedov N.M., Musaev Galbinur P.I., Akberova S.I., Stroeva O.G. Para-aminobenzoic acid — bio-antioxidant. *Ontogenesis = Ontogenez.* 2000;31(4):264–265 (In Russ.)].
  20. Акберова С. И., Маркитантова Ю. В., Рябцева А. А., Строева О. Г. Гипоксия как патогенный фактор, затрагивающий ткани глаза: избирательное апоптотическое поражение конъюнктивы и переднего эпителия роговицы. *Доклады АН (биохимия, биофизика и молекулярная биология).* 2016; 467(6):718–720. [Akberova S.I., Markitantova Yu.V., Ryabtseva A.A., Stroeva O.G. Hypoxia as a pathogenic factor affecting eye tissue: selective apoptotic damage to the conjunctiva and anterior corneal epithelium. Reports of the Academy of Sciences (biochemistry, biophysics and molecular biology) = *Doklady AN (biohimiya, biofizika i molekularnaja biologija).* 2016;467(6):718–720 (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0869565216120240
  21. Leuba G., Kraftsik R., Saini K. Quantitative Distribution of Parvalbumin, Calretinin, and Calbindin D-28k Immunoreactive Neurons in the Visual Cortex of Normal and Alzheimer Cases. *Exp. Neurology.* 1998;152:278–291. DOI: 10.1006/exnr.1998.6838
  22. Маркитантова Ю.В., Акберова С.И., Рябцева А.А., Строева О.Г. Влияние парааминобензойной кислоты на процессы апоптоза в конъюнктиве и эпителии роговицы взрослых крыс *in vivo*, после действия гипобарической гипоксии. *Известия РАН. Серия биологическая.* 2018;3:257–266. [Markitantova Yu.V., Akberova S.I., Ryabtseva A.A., Stroeva O.G. The effect of para-aminobenzoic acid on apoptosis processes in the conjunctiva and cornea epithelium of adult rats *in vivo* after the action of hypobaric hypoxia. Proceedings of the RAS. ser. Biological = *Izvestija RAN. ser. Biologicheskaja.* 2018;3:257–266 (In Russ.)].
  23. Haskjold E., Refsum S.B., Bjerknes R. Cell renewal of the rat corneal epithelium. A method to compare corresponding corneal areas from individual animals. *Acta Ophthalmologica.* 1988;66:533–537. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb04376.x
  24. Blasiak J., Petrovski G, Vereb Z., Kaarniranta K. Oxidative stress, hypoxia and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration. *Biomed. Res. Int.* 2014;768026. DOI: 10.1155/2014/768026
  25. Каламкаргов Г.Р., Цепенко И.В., Зуева М.В., Иванов А.Н. Экспериментальная модель острой ишемии сетчатки глаза у крыс. *Биолетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008;6:634–638. [Kalamkarov G.R., Tsapenko I.V., Zueva M.V., Ivanov A.N. An experimental model of acute retinal ischemia in rats. *Experimental Biology and Medicine = Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny.* 2008;6:634–638 (In Russ.)].
  26. Kaur C. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage, *Clinic. Ophthalmol.* 2008;2(4):879–889. DOI: 10.2147/oph.s3361
  27. Peng Y. Neuroprotective effect of protease-activated receptor-2 in the hypoxia-induced apoptosis of rat RGC-5 cells, *J. Mol. Neurosci.* 2013;50(1):98–108. DOI: 10.1007/s12031-012-9876-4
  28. Buchi E.R. Pressure induced retinal ischemia in rats: an experimental model for quantitative study. *Ophthalmologica.* 1991;203(3):138–147. DOI: 10.1159/000310240

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»  
Рябцева Алла Алексеевна  
заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор  
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»  
Али-заде Гюнель Хагановна  
младший научный сотрудник офтальмологического отделения отдела «Голова и шея»  
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

Медицинский центр «Медквадрат»  
Акберова Севиндж Исмаил кызы  
доктор медицинских наук, офтальмолог  
Каширское шоссе, 74, корп. 1, Москва, 115409, Российская Федерация

Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана  
Бабаев Ханага Физули оглы  
главный научный сотрудник, заведующий лабораторией  
ул. Шариф-заде, 2, Баку, AZ1100, Азербайджан

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН  
Маркитантова Юлия Владимировна  
кандидат биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией проблем регенерации  
ул. Вавилова, 26, Москва, 119334, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Institute  
Ryabtseva Alla A.  
Honored Doctor of Russia, MD, Professor  
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Institute  
Ali-zade Giunel Khaganovna  
Research Assistant at the Ophthalmology Department of the Head and Neck Department  
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

Medical center “Medkvadrat”  
Akberova Sevinj I. kyzy  
MD, Ophthalmologist  
Kashirskoye highway, 74/1, Moscow, 115409, Russian Federation

A.I. Karaev Institute of Physiology National Academy of Sciences of Azerbaijan  
Babaev Hanaga Fizuli oglu  
the chief researcher, head of the laboratory  
Sharif-zadeh str., 2, Baku, AZ1100, Azerbaijan

N.K. Koltsov Institute of Development Biology RAS Russian Federation  
Markitantova Julia V.  
Cand. Biol. Sciences, Chief Researcher, Head of the Regeneration Problems Laboratory  
Vavilova str., 26, Moscow, 119334, Russian Federation

# Влияние ультразвуковой фактоэмульсификации на качество жизни пожилых пациентов с ядерно-кортикальной катарактой

Н.М. Агарков<sup>1,2</sup>М.М. Яблоков<sup>3</sup>, Д.А. Коняев<sup>3</sup>, Е.В. Попова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»  
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»  
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Российская Федерация

<sup>3</sup> Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2021;18(2):325–330**

В настоящее время сохраняются негативные тенденции в отношении заболеваемости населения катарактой, которая, наряду с глаукомой, является наиболее распространенной причиной нарушения зрения в различных странах. Распространенность катаракты продолжает оставаться высокой, что вызывает необходимость поиска новых технологий лечения и критериев для оценки состояния здоровья и качества жизни пациентов. Цель исследования — изучение качества жизни больных катарактой после ультразвуковой фактоэмульсификации с имплантацией мягких интраокулярных линз. У 182 пациентов с ядерно-кортикальной формой катаракты до и после выполнения ультразвуковой фактоэмульсификации проведено изучение качества жизни по методике NEI-VFQ-25. Интегральный показатель и составляющие качества жизни пациентов с катарактой до лечения были существенно снижены. Качество жизни больных катарактой достоверно повышается через 3 месяца после хирургического лечения по всем показателям. Значительно улучшается зрение вдаль, зрение вблизи, общее состояние здоровья. Повышение качества жизни больных катарактой после лечения указывает на эффективность использованной ультразвуковой фактоэмульсификации. При этом причиной снижения качества жизни являются нарушения в сфере ролевого физического и эмоционального функционирования. В отдаленном периоде (через 6 месяцев после лечения) наблюдается улучшение качества жизни больных по многим показателям, за исключением ролевого физического функционирования. Настоящее исследование впервые выявило влияние ультразвуковой фактоэмульсификации с имплантацией мягких интраокулярных линз на изменение качества жизни больных катарактой. Впервые с использованием специфического опросника NEI-VFQ-25 выявлены шкалы, по которым происходит улучшение качества жизни после выполненного хирургического вмешательства. Установлены ведущие показатели качества жизни больных катарактой, характеризующие результативность лечения высокотехнологичным методом ультразвуковой фактоэмульсификации.

**Ключевые слова:** катаракта, качество жизни, ультразвуковая фактоэмульсификация

**Для цитирования:** Агарков Н.М., Яблоков М.М., Коняев Д.А., Попова Е.В. Влияние ультразвуковой фактоэмульсификации на качество жизни пожилых больных с ядерно-кортикальной катарактой. *Офтальмология*. 2021;18(2):325–330. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-325-330>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Effect of Ultrasonic Phacoemulsification on the Quality of Life of Patients with Nuclear-Cortical Cataract

N.M. Agarkov<sup>1,2</sup>, M.M. Yablokov<sup>3</sup>, D.A. Konyaev<sup>3</sup>, E.V. Popova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Southwest State University

50 years of October str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation

<sup>2</sup> Belgorod State National Research University

Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

<sup>3</sup> Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Rasskazovskoye highway, 1, Tambov, 350012, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):325–330**

Currently, there are negative trends in the incidence of cataract, which, along with glaucoma, is the most common cause of visual impairment in various countries. Cataract prevalence continues to be high, necessitating the search for new treatment technologies and criteria for assessing the health and quality of life of this population. The purpose: to study the quality of life of patients with cataract against the background of ultrasonic phacoemulsification with implantation of soft intraocular lenses. NEI-VFQ-25 quality of life was studied in 182 patients with nuclear-cortical form of cataract before and after ultrasonic phacoemulsification. The integral index and components of the quality of life of patients with cataract before treatment are significantly reduced. The quality of life of patients with cataracts significantly increases in 3 months after surgical treatment in all indicators. Especially vision significantly improved in the distance, near vision, General health. Improving the quality of life of patients with cataracts after treatment indicates the effectiveness of the used ultrasonic phacoemulsification. In this case, the cause is a violation in the field of role-playing physical and emotional functioning. In the long-term period (6 months after treatment) there is an improvement in the quality of life of patients with mechanical trauma in many respects, except for the role of physical functioning. This study for the first time revealed the effect of ultrasonic phacoemulsification with implantation of soft intraocular lenses on the quality of life of patients with cataract. For the first time using a specific questionnaire NEI-VFQ-25 revealed the scale on which there is an improvement in the quality of life after surgery. The leading indicators of quality of life of patients with cataracts, characterizing the effectiveness of treatment with high-tech method of ultrasonic phacoemulsification, were established for the first time.

**Keywords:** cataract, quality of life, ultrasonic phacoemulsification

**For citation:** Agarkov N.M., Yablokov M.M., Konyaev D.A., Popova E.V. Effect of Ultrasonic Phacoemulsification on the Quality of Life of Patients with Nuclear-Cortical Cataract. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):325–330. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-325-330>

**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 сохраняются негативные тенденции в отношении заболеваемости населения катарактой, которая, наряду с глаукомой, является наиболее распространенной причиной нарушения зрения в различных странах. Среди взрослого населения Швеции в течение 2000–2010 гг. выявлен 707 341 случай заболеваний глаза, при этом на долю катаракты приходилось 54,6 % [1]. Катаракта считается ведущим заболеванием глаз и среди населения Польши, где доля данной нозологии достигает в последние годы 20,14 % [2]. Заболеваемость катарактой в стране неуклонно повышается с возрастом от 2,69 % в группе 35–59 лет до 20,44 % среди жителей старше 60 лет [2]. При этом распространенность катаракты в Польше достоверно выше, чем у жителей Финляндии, но ниже, чем в Юго-Восточной Азии, Австралии и Северной Америке [3–6]. В США в штате Миннесота с 2005 по 2011 г. заболеваемость катарактой достоверно повысилась, достигнув к 2011 г. 1100 случаев на 100 000 населения [7].

Высокая распространенность катаракты наблюдается как в материковой части Китая, так и в других провинциях [8]. Стандартизованные показатели заболеваемости кортикальной и ядерной субкапсулярной катарактой

в Китае, соответственно, составляют 28,6 и 24,3 % [8]. В 2009–2012 гг. заболеваемость катарактой возросла во Франции с 9,86 до 11,08 случая на 1000 населения [9]. Кроме того, к 2020 г. в США прогнозировался рост численности больных катарактой на 50 % [10]. В экономически развитых странах к 2020 г. прогнозировалось повышение количества больных катарактой до 40 миллионов человек. Поэтому катаракта рассматривается как одна из актуальных проблем офтальмологии и важнейшая мировая медико-социальная проблема [11].

В Российской Федерации распространенность катаракты, по данным обращаемости, составляет 1201,5 случая на 100 000 населения [12], а в структуре офтальмологической патологии занимает 47,4 % в отдельных регионах страны [13]. Увеличение заболеваемости катарактой продолжается в Амурской [14], Самарской [15], Тюменской областях, в последней она составила в 2014 г. 2500 случаев на 100 000 населения и превысила показатель по России [16], что приводит, безусловно, к снижению качества жизни населения.

В связи с этим необходим поиск более эффективных медицинских технологий лечения больных катарактой и критериев для оценки состояния здоровья, результативности выполненной терапии и качества жизни

**Н.М. Агарков, М.М. Яблоков, Д.А. Коняев, Е.В. Попова**

Контактная информация: Агарков Николай Михайлович [vitalaxen@mail.ru](mailto:vitalaxen@mail.ru)

данного контингента. Оценка качества жизни больных катарактой — это новое перспективное направление в медицине и офтальмологии, которое в сочетании с объективными данными позволяет интегрально определять состояние органа зрения и больного, что не достигается при использовании только традиционных показателей. К последним в офтальмологии при оценке результативности проведенной терапии исследователи относят в основном клинические параметры: данные объективного обследования, величина внутриглазного давления, состояние зрительной функции. Несмотря на широкое использование названных показателей, основным недостатком их является невозможность получения информации о восприятии заболевания самим пациентом, что влияет, безусловно, на его повседневную жизнедеятельность, активность, уровень благополучия и качество жизни [17]. Развитие катаракты приводит к значительному снижению остроты зрения и слепоте, сопровождается эмоциональными переживаниями, поэтому при диагностике и анализе лечения необходимо учитывать, наряду с объективными данными, субъективный компонент. Однако качество жизни больных катарактой, в том числе после проведенного высокотехнологичного хирургического лечения, остается неизученным.

Цель исследования — анализ качества жизни больных катарактой после ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией мягких интраокулярных линз.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ качества жизни у 182 пациентов с ядерно-кортикальной формой катаракты до и после выполнения ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией мягкой интраокулярной линзы. Количество женщин составило 68 (37,4 %), мужчин — 114 человек (62,6 %) в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст  $73,2 \pm 2,6$  года).

Ультразвуковую факоэмульсификацию проводили следующим образом. После анестезии выполняли роговичные парацентезы и тоннельный разрез роговицы шириной 1,8–2,0 мм. Последовательно производили непрерывный круговой капсулорексис, гидродиссекцию и гидроделиниацию. Далее проверяли мобильность ядра, вращая его в капсульном мешке. Этап ультразвуковой факоэмульсификации выполняли по стандартной технологии (горизонтальный и вертикальный Phaco Chop). Аспирацию хрусталиковых масс проводили посредством бимануальной техники. Интраокулярную линзу (ИОЛ) имплантировали в капсульный мешок через картридж. После эвакуации вискоэластика из передней камеры роговичные разрезы герметизировали методом гидратации.

Имплантируемые ИОЛ были представлены следующими моделями: AcrySof SA60AT (Alcon, США), SN60WF (Alcon, США), Tecnis® (AMO, США) и Akreos AO Mi60 (Bausch&Lomb, США). Изучение качества жизни

больных катарактой проводили за 2–3 дня до оперативного лечения и через 3 месяца после лечения.

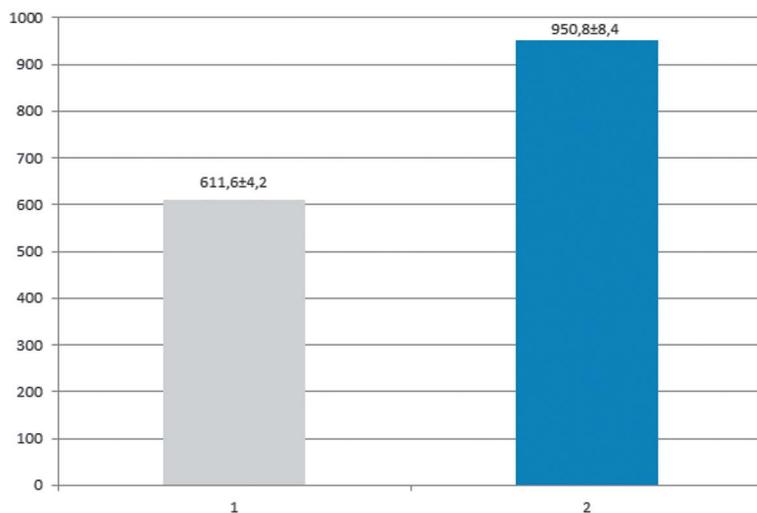
Для изучения качества жизни больных катарактой использовали специфическую анкету National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire — 25 (NEI-VFQ-25), обладающую высокой чувствительностью, валидностью и надежностью при решении подобных задач. Указанная анкета состоит из 25 пунктов, соответствующих 12 шкалам, отражающим качество жизни. Среди 12 шкал в анкете представлены следующие: цветоощущение (Color Vision), возможность передвижения (Driving), периферическое зрение (Peripheral vision), общая оценка зрения (General Vision), общее состояние здоровья (General Health), зрение вдаль (Distance Activities), зрение вблизи (Near Activities), глазная боль (Ocular Pain), психическое здоровье (Mental Health), ролевые ограничения (Role Difficulties), посторонняя помощь (Dependency), деятельность, обусловленная зрением (Vision Specific). Достоинством данной анкеты является возможность получения информации о состоянии больных катарактой, ее применение в ежедневной практике и получение достоверных результатов [17].

Заполнение анкеты NEI-VFQ-25 осуществлялось самостоятельно больными под контролем медицинского персонала. При обработке полученных анкет каждую из рассмотренных выше шкал оценивали в баллах — от 0 до 100 баллов и рассчитывали процентное отношение к максимально возможной величине — 1200 баллов.

Для оценки достоверности полученных данных проводили расчет средних арифметических значений и ошибок средних арифметических величин по программе Statistica 6.0. Достоверность различий выполнялась по непараметрическому критерию *T* Уайта. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интегральный показатель качества жизни больных катарактой, то есть сумма баллов всех составляющих качества жизни по специальному опроснику NEI-VFQ-25 до начала хирургического лечения, была достоверно ниже, чем после лечебных мероприятий (рис. 1). При этом интегральный показатель качества жизни дает общее представление об изменении его у больных катарактой под влиянием реализованной терапии. Через 3 месяца после выполнения ультразвуковой факоэмульсификации качество жизни пациентов с катарактой, согласно величине интегрального показателя, повысилось на 55,5 %. Это позволяет утверждать, что данный способ лечения катаракты является эффективным, так как качество жизни — один из критериев эффективности лечения, а ультразвуковая факоэмульсификация существенно повышает качество жизни пациентов с катарактой. При этом наибольшая величина, соответствующая максимальному уровню качества жизни, составляющая 1200 баллов, исходя из максимального числа баллов



**Рис. 1.** Интегральный показатель качества жизни больных катарактой до (1) и после хирургии катаракты (2). По оси абсцисс — периоды исследования, по оси ординат — баллы

**Fig. 1.** Integral indicator of cataract patients life quality before (1) and after cataract surgery (2). The abscissa shows the periods of the study, the ordinate of the points

за составляющую опросника, касающуюся качества жизни (100 баллов), и 12 проявлений качества жизни.

Интегральная величина качества жизни у больных с контузионной травмой органа зрения по методике NEI-VFQ-25 составляла в среднем 800,2 балла (в 1-й группе — 924,2, во 2-й — 885,2 и в 3-й группе — 774,1 балла) против 988,8 баллов — в контрольной группе [18]. У пациентов с контузионным повреждением глаза наблюдается уменьшение интегрального уровня качества жизни по сравнению с контролем на 19–28 % в зависимости от степени тяжести контузионного повреждения глаза. Установлено также снижение качества жизни пациентов после механической травмы глаза по методике NEI-VFQ-25 [19]. Однако через 6 месяцев после лечения качество жизни данных больных значительно повысилось.

В группе больных глаукомой интегральный показатель качества жизни составляет 802 балла, а в контрольной — 994 балла [17] при максимально возможной величине 1200 баллов. Одной из причин значимого различия интегрального показателя качества жизни в сравниваемых группах от максимально возможной величины является особенность субъективного восприятия отдельных шкал анкеты NEI-VFQ-25, а также высокая доля среди больных глаукомой людей старшего возраста в отличие от контрольной группы, представленной здоровыми молодыми людьми. Итоговый уровень качества жизни у пациентов с глаукомой по отношению к контрольной группе репрезентативно ниже на 19 % [19]. Следовательно, анализ качества жизни дает более точную оценку состояния больного при длительном диспансерном наблюдении, а также позволяет проводить эффективное лечение [18], установленное нами через 3 месяца у больных

катарактой после ультразвуковой факэмульсификации на основе динамики составляющих качества жизни.

Полученные результаты свидетельствуют, что развитие катаракты вызывает в наибольшей степени ограничения в передвижении, снижение общего состояния здоровья, восприятие зрения вдаль и вблизи. Особенно значительное снижение качества жизни больных катарактой до хирургического лечения выявлено по критерию «зрение вдаль», имеющему минимальное количество баллов. До проведения операции существенное понижение в качестве жизни исследуемых больных выявлено по таким составляющим, как периферическое зрение, социальное функционирование, общая оценка зрения. В меньшей степени при развитии катаракты изменяются цветоощущение и боль в глазах.

Через 3 месяца после выполненной ультразвуковой факэмульсификации повышаются достоверно все составляющие качества жизни больных катарактой. При этом

наиболее значительное улучшение качества жизни достигается по критерию «зрение вдаль» ( $p < 0,001$ ). Существенное повышение и приблизительно равное по каждой составляющей у пациентов с катарактой через 3 месяца после лечения установлено для общего состояния здоровья, зрения вблизи и ограничения в передвижении ( $p < 0,001$ ). Следует также указать на значительное повышение после ультразвуковой факэмульсификации таких составляющих, как общая оценка зрения, социальное функционирование, психическое здоровье, периферическое зрение, снижение ролевых ограничений. В меньшей степени у пациентов с катарактой проведенное лечение способствовало повышению цветоощущения.

А.Р. Илларионова указывает, что «у больных глаукомой по шкале оценки цветового зрения NEI-VFQ-25 статистически значимого различия с группой здоровых добровольцев не получено, что определяется продолжительной сохранностью центрального зрения у больных глаукомой. Между тем остальные показатели качества жизни больных глаукомой были достоверно ниже, чем в контрольной группе. Достоверные различия имеют показатели, определяющие эмоциональное благополучие: восприятие общего состояния здоровья и зрения, психическое здоровье, ролевые ограничения ( $p < 0,001$ ); глазная боль, зависимость от посторонней помощи в передвижении, периферическое зрение ( $p < 0,05$ ); показатели, характеризующие деятельность, связанную со зрением: восприятие зрения вблизи и вдаль, социальное функционирование ( $p < 0,05$ )» [17].

На снижение показателей качества жизни при глаукоме, отражающих различные аспекты эмоционального благополучия, существенное влияние оказывают

субъективные факторы [17]. Так, в 33,3 % случаев больные испытывают довольно часто тревогу по поводу зрения, в 11 % случаев — большую часть времени, а у 5,7 % пациентов с глаукомой тревога сохраняется постоянно. При этом редко тревожит 50 % лиц основной группы. Указанная закономерность не зависит от состояния зрительных функций, тактики выполненной терапии, стадии заболевания и компенсации уровня внутриглазного давления. Кроме того, 55 % пациентов отмечают страх при обращении к офтальмологу из-за ожидания вероятности отрицательных результатов обследования. Снижение качества жизни у 44 % больных глаукомой проявляется также в нарушении сна и ухудшении настроения, связанного с осознанием потери зрения и неизлечимости заболевания [17].

Вместе с тем у больных глаукомой в меньшей степени снижены показатели качества жизни, отражающие функцию зрения. Это связано с незначительным изменением центрального зрения при глаукоме, что влияет на зрительную активность. У больных глаукомой наблюдается незначительная социальная дезадаптация, что подтверждается несущественностью различий в сравнении с контрольной группой по шкале социального функционирования [17].

При другой тяжелой патологии глаза, связанной с контузионной травмой органа зрения, качество жизни репрезентативно снижается [18]. При обширной и тяжелой контузионной травме в наибольшей степени снижение качества жизни происходит по показателям восприятия общего зрения и состояния здоровья, эмоционального благополучия, ролевого ограничения и психического здоровья. Качество жизни также существенно ухудшается по показателям: глазная боль, повседневная активность и передвижение, потребность в посторонней

помощи, восприятие зрения вдаль и вблизи, периферическое зрение.

Выполненное лечение больных с механической травмой глаз позволило добиться улучшения качества жизни по параметрам зрительных функций [19]. Наряду с этим, по данным анкеты NEI-VFQ-25, в рассматриваемой группе пациентов произошло статистически значимое понижение качества жизни вследствие социально-психологической дезадаптации и негативного отношения к личному состоянию. При этом причиной являются нарушения в сфере ролевого физического и эмоционального функционирования. В отдаленном периоде (через 6 месяцев после лечения) наблюдается улучшение качества жизни больных с механической травмой по многим показателям, за исключением ролевого физического функционирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование впервые показало влияние ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией мягких интраокулярных линз на изменение качества жизни больных катарактой. Впервые с использованием специфического опросника NEI-VFQ-25 выявлены шкалы, по которым происходит улучшение качества жизни после выполненного хирургического вмешательства. Установлены впервые ведущие показатели качества жизни больных катарактой, характеризующие результативность лечения высокотехнологичным методом ультразвуковой факоэмульсификации.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Агарков Н. М. — статистическая обработка, написание текста;  
Яблоков М.М. — сбор и обработка материала;  
Коняев Д.А. — концепция и дизайн исследования, подготовка иллюстраций;  
Попова Е.В. — концепция и дизайн исследования, подготовка иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hamano T, Li X, Tanito M, Nabika T, Shiwaku K, Sundquist J, Sundquist K. Neighborhood Deprivation and Risk of Age-Related Eye Diseases: A Follow-up Study in Sweden. *Ophthalmic Epidemiol.* 2015;22(5):308–320. DOI: 10.3109/09286586.2015.1056537
- Nowak M.S., Smigielski J. The Prevalence of Age-Related Eye Diseases and Cataract Surgery among Older Adults in the City of Lodz, Poland. *J Ophthalmol.* 2015;2:605–814. DOI: 10.1155/2015/605814
- Klein R., Klein B.E.K. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2013;54(14):5–13. DOI: 10.1167/iovs.13-12789
- Jonas J.B., Xu L., Wang Y.X. The Beijing eye study. *Acta Ophthalmologica.* 2009;87(3):247–261. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01385.x
- Rosman M., Zheng Y., Lamoureux E., Review of key findings from the Singapore Malay Eye Study (SiMES-1). *Singapore Medical Journal.* 2012;53(2):82–87.
- Laitinen A., Laatikainen L., Härkänen T., Koskinen S., Reunanen A., Aromaa A. Prevalence of major eye diseases and causes of visual impairment in the adult Finnish population: a nationwide population-based survey. *Acta Ophthalmologica.* 2010;88(4):463–471. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01566.x
- Gollogly H.E., Hodges D.O., St Sauver J.L., Erie J.C. Increasing incidence of cataract surgery: population-based study. *J Cataract Refract Surg.* 2013;Sep;39(9):1383–1389. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.03.027
- Tang Y., Wang X., Wang J., Huang W., Gao Y., Luo Y., Yang J., Lu Y. Prevalence of Age-Related Cataract and Cataract Surgery in a Chinese Adult Population: The Taizhou Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Mar;57(3):1193–200. DOI: 10.1167/iovs.15-18380
- Daien V., Le Pape A., Heve D., Carriere I., Villain M. Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2179–2185. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.014
- Congdon, N., Vingerling J.R., Klein B.E. Prevalence of cataract and pseudophakia / aphakia among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122:487–494. DOI: 10.1001/archophth.122.4.487
- World Health Organization Press Office. Control of major blinding diseases and disorders. Vision 2020: the Right to Sight, WHO Fact Sheet No 214. Geneva, 2010. W.H.O. URL: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact214.html>
- Комаровских Е.Н., Полапина А.А. Возрастная катаракта: эпидемиология, факторы риска, аспекты катарактогенеза (постановка проблемы). *Medicus.* 2016;2(8):66–70. [Komarovskikh E.N., Polapina, A.A. Age-related cataract: epidemiology, risk factors, aspects of cataractogenesis (problem statement). *Medicus.* 2016;2(8):66–70 (In Russ.)].
- Онищенко А.Л., Попова А.С., Колбаско А.В., Власенко А.Е. Сравнительная эффективность субтенонового введения анестетиков при факоэмульсификации катаракты. *Офтальмология.* 2018;15(2):146–150 [Onishchenko A.L., Popova A.S., Kolbasko A.V., Vlasenko A.E. Comparative effectiveness of subtenon administration of anesthetics in cataract phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya.* 2018;15(2):146–150 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2-146-150
- Выдров А.С., Комаровских Е.Н. Общая и первичная заболеваемость возрастной катарактой населения Амурской области. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;3:16–18. [Vydrov A.S., Komarovskikh E.N. General and primary incidence of age-related cataract in the Amur region. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2013;3:16–18 (In Russ.)].
- Никифорова Е.Б. Клинико-эпидемиологический анализ глазной заболеваемости, инвалидности и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2010–2014 гг. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015;12(187):160–166. [Nikiforova E.B. Clinical and epidemiological analysis of ocular morbidity, disability and inpatient ophthalmological care for the population of the Samara region for the period 2010–2014.

- Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;12(187):160–166 (In Russ.).
16. Долгова И.Г., Щепин В.О., Кузьмин Ю.Ф., Проклова Т.Н. Этапы повышения эффективности региональной офтальмологической службы Тюменской области на основе процессного моделирования. *Бюллетень национального НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2015;2:241–247. [Dolgova I.G., Shcherin V.O., Kuzmin Yu.F., Proklova T.N. Stages of improving the efficiency of the regional ophthalmological service of the Tyumen region on the basis of process modeling. *Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko* = *Bulleten' nacional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ja imeni N.A. Semashko*. 2015;2:241–247 (In Russ.).]
17. Илларионова А.Р. Исследование качества жизни у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2003;3:11–15. [Illarionova A.R. Study of quality of life in glaucoma patients. *Annals of Ophthalmology* = *Vestnik oftal'mologii*. 2003;3:11–15 (In Russ.).]
18. Голубов К.Э. Комплексный подход к оценке качества жизни пациентов с контузионной травмой органа зрения. *Клиническая медицина*. 2013;5:32–34. [Golubov K.E. Comprehensive approach to assessing the quality of life of patients with contusion injury of the eye. *Clinical medicine* = *Klinicheskaja medicina*. 2013;5:32–34 (In Russ.).]
19. Сергеева Н.Д., Кочергин С.А. Сравнительный анализ показателей качества жизни и состояния зрения у пациентов с различными типами механической травмы глаза. *Офтальмология*. 2012;3:77–80. [Sergeeva N.D., Kochergin S.A. Comparative analysis of indicators of quality of life and vision in patients with different types of mechanical eye injuries. *Ophthalmology in Russia* = *Oftal'mologiya*. 2012;3:77–80 (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2012-3-77-80]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»  
 ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Агарков Николай Михайлович  
 доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии  
 ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация  
 ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Яблоков Максим Михайлович  
 врач-офтальмолог  
 Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Коняев Дмитрий Александрович  
 врач-офтальмолог  
 Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Попова Евгения Валентиновна  
 врач-офтальмолог  
 Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Southwest State University  
 Belgorod State National Research University  
 Agarkov Nikolai M.  
 MD, Professor, Professor of Department of Biomedical Engineering  
 50 years of October str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation  
 Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
 Yablokov Maxim M.  
 ophthalmologist  
 Rasskazovskoye highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
 Konyaev Dmitry A.  
 ophthalmologist  
 Rasskazovskoye highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
 Popova Evgenia V.  
 ophthalmologist  
 Rasskazovskoye highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

## Кальций-фосфатные наночастицы — система доставки лекарств в передний отдел глаза

O.V. Безнос<sup>1</sup>V.E. Тихомирова<sup>2</sup>E.V. Попова<sup>2</sup>T.A. Павленко<sup>1</sup>O.A. Кост<sup>2</sup>, N.B. Чеснокова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

### Офтальмология. 2021;18(2):331–337

**Цель:** включение в кальций-фосфатные наночастицы соединений различной природы — низкомолекулярного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла и высокомолекулярного фермента супероксиддисмутазы 1, характеристика полученных частиц и выяснение возможности усиления терапевтической эффективности выбранных препаратов при включении их в наночастицы. **Материалы и методы.** Для повышения стабильности полученных частиц был использован покрывающий агент  $\beta$ -D-целлобиоза. Определяли размеры и  $\zeta$ -потенциал полученных частиц, оценивали эффективность включения препаратов. Сравнительную оценку биологического действия лизиноприла в растворе и лизиноприла в составе кальций-фосфатных частиц проводили путем определения их влияния на внутриглазное давление у 15 кроликов, разделенных на три группы. Сравнительную оценку биологического действия супероксиддисмутазы 1 в растворе и в составе кальций-фосфатных частиц проводили путем определения их влияния на течение экспериментального иммуногенного увеита у 10 кроликов и биохимические показатели (содержание белка и антиокислительная активность) во внутриглазной жидкости. **Результаты.** Кальций-фосфатные наночастицы, содержащие лизиноприл, характеризовались средним гидродинамическим радиусом в диапазоне 170–300 нм и  $\zeta$ -потенциалом –17 мВ. Частицы, содержащие супероксиддисмутазу 1, характеризовались средним гидродинамическим радиусом в диапазоне 220–450 нм и  $\zeta$ -потенциалом –4 мВ. Лизиноприл в составе наночастиц статистически достоверно более значительно снижал внутриглазное давление, чем лизиноприл в простом растворе. Супероксиддисмутазу 1 в составе наночастиц более эффективно снижала выраженность клинических проявлений увеита и нормализовала биохимические процессы во внутриглазной жидкости, чем тот же фермент в простом растворе. **Заключение.** Внедрение в кальций-фосфатные наночастицы лекарственных препаратов, как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных, увеличивает их биодоступность, при этом сохраняется их биологическая активность, а эффективность терапевтического действия увеличивается. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования кальций-фосфатных наночастиц для включения в них глазных лекарственных препаратов, применяемых в виде глазных капель.

**Ключевые слова:** кальций-фосфатные наночастицы, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, супероксиддисмутазы 1, внутриглазное давление, увеит

**Для цитирования:** Безнос O.V., Тихомирова V.E., Попова E.V., Павленко T.A., Кост O.A., Чеснокова N.B. Кальций-фосфатные наночастицы — система доставки лекарств в передний отдел глаза. *Офтальмология*. 2021;18(2):331–337. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-331-337>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Calcium-Phosphate Nanoparticles — a System for Drug Delivery to the Anterior Eye Chamber

O.V. Beznos<sup>1</sup>, V.E. Tikhomirova<sup>2</sup>, E.V. Popova<sup>2</sup>, T.A. Pavlenko<sup>1</sup>, O.A. Kost<sup>2</sup>, N.B. Chesnokova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University  
Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):331–337

**Purpose:** to prepare and characterize calcium-phosphate nanoparticles loaded with compounds of different nature: low-molecular inhibitor of angiotensin-converting enzyme lisinopril, and high-molecular enzyme superoxide dismutase 1. To estimate the possibility of enhancing the biological efficacy of these compounds via incorporation to the nanoparticles. **Material and methods.** To increase the stability of calcium-phosphate nanoparticles coating with  $\beta$ -D-cellobiose was used. The size, surface charge ( $\zeta$ -potential) of the particles and efficacy of including of the selected compounds to the particles were measured. Comparative assessment of the efficacy of lisinopril solution and lisinopril in nanoparticles was made via the estimation of their ocular hypotensive effect in normotensive rabbits. To compare the efficacy of the superoxide dismutase 1 solution and superoxide dismutase 1 in nanoparticles the rabbit model of immunogenic uveitis was used. We estimated the clinical score for several signs of uveitis, protein level, and antioxidant activity in aqueous humor. **Results.** Calcium-phosphate nanoparticles containing lisinopril had average hydrodynamic radius of 170–300 nm and negative  $\zeta$ -potential of  $-17$  mV. Particles containing superoxide dismutase 1 had average hydrodynamic radius of 220–450 nm and negative  $\zeta$ -potential of  $-4$  mV. Lisinopril in nanoparticles caused a significantly greater decrease of intraocular pressure than lisinopril solution. Superoxide dismutase 1 in calcium-phosphate nanoparticles more efficiently decreased the clinical manifestations of uveitis and normalized the biochemical processes in aqueous humor than the enzyme in buffer solution. **Conclusion.** Incorporation of both low-molecular and high-molecular drugs to the calcium-phosphate nanoparticles enhance their bioavailability and therapeutic efficiency. The data obtained give evidence of the prospectively of the using of these nanoparticles as vehicles for the ophthalmic drugs used in eyedrops.

**Keywords:** calcium-phosphate nanoparticles, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, superoxide dismutase 1, intraocular pressure, uveitis

**For citation:** Beznos O.V., Tikhomirova V.E., Popova E.V., Pavlenko T.A., Kost O.A., Chesnokova N.B. Calcium-Phosphate Nanoparticles — a System for Drug Delivery to the Anterior Eye Chamber. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):331–337. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-331-337>

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

Наиболее распространенной глазной лекарственной формой для лечения заболеваний переднего отдела глаза являются глазные капли. Попадая на поверхность глаза, лекарственный препарат разбавляется слезой, вытекает из глаза при моргании. Часть препарата поступает в общий кровоток через сосуды конъюнктивы и носослезного канала. Так, например, показано, что около 50 % закапанного в глаз пилокарпина через конъюнктиву поступает в общий кровоток [1]. Для того чтобы препарат проник в переднюю камеру глаза, ему необходимо преодолеть тканевые барьеры. В результате во внутриглазную жидкость попадает только от 0,1 до 5 % от количества инстиллируемого препарата [2–4]. Например, концентрация тимолола в роговице, водянистой влаге и стекловидном теле составляет 0,4–4, 0,2–0,6 и 0,002–0,01 % соответственно от концентрации введенного препарата [5]. Следовательно, приходится увеличивать как концентрацию лекарственного препарата, так и частоту его закапывания, что, в свою очередь, повышает вероятность возникновения побочных эффектов не только местных, но и системных.

Основным барьером для проникновения лекарственных веществ через роговицу является плотно

упакованный многослойный эпителий [6]. Способность вещества проходить через эпителий роговицы зависит от размеров молекулы и физико-химических свойств, таких как гидрофобность и поверхностный заряд. Гидрофобные молекулы легче проникают через эпителий, но через строму роговицы лучше проходят гидрофильные. Через склеру и конъюнктиву могут проникать довольно крупные гидрофильные молекулы [7].

В связи с тем что во внутренние структуры глаза поступает лишь небольшое количество инстиллируемого в глаз препарата, встает вопрос о создании глазных лекарственных форм, облегчающих проникновение препаратов через тканевые барьеры.

Увеличить количество лекарственного вещества, поступающего во внутренние структуры глаза, можно путем удлинения времени его пребывания на поверхности глаза (использование гелей, мазей, полимерных пленок) и повышения его биодоступности. Современные нанотехнологии предлагают различные виды наночастиц для увеличения обоих этих параметров [8]. Наночастицы с внедренными лекарственными препаратами при инстилляциях в глаз могут лучше проникать через тканевые барьеры, а также в некоторых случаях

продолжительное время оставаться на поверхности глаза в конъюнктиве и/или роговице и в слезной пленке, постепенно высвобождая лекарственную субстанцию и тем самым пролонгируя действие препарата [9].

Важными условиями при выборе носителей для лекарственных препаратов являются отсутствие токсичности и биосовместимость. К носителям, обладающими такими свойствами, относятся неорганические кальций-фосфатные частицы (КФЧ). Компоненты КФЧ — кальций и фосфат присутствуют в организме, например, в составе костной ткани, поэтому они являются биосовместимыми, не иммуногенными, не токсичными и биодеградируемыми [10].

Экспериментально доказано, что применение КФЧ в качестве носителей для препаратов, используемых в офтальмологии, повышает их эффективность. Так, например, E. Chu и соавт. показали, что включение в КФЧ агониста D2/D3 рецепторов к дофамину 7-гидрокси-2-дипропиламинотетралина усиливает его способность снижать внутриглазное давление (ВГД) у кроликов при инстилляциях в глаз [11]. R. Chen и соавт. выяснили, что включение в КФЧ другого гипотензивного препарата — ингибитора карбоангидразы метазоламида вдвое увеличивает продолжительность его действия [12].

Можно также использовать КФЧ для трансфекции генетического материала в клетки эндотелия роговицы [13]. Они могут применяться и для введения лекарственных препаратов и красителей в ткани заднего отрезка глаза [14].

Почему наночастицы увеличивают биодоступность лекарственных препаратов? Лекарственные препараты в простых растворах проникают в ткани путем простой диффузии, и скорость диффузии зависит от физико-химических свойств субстанции. Наночастицы проходят тканевые барьеры прежде всего за счет поступления в клетку путем эндоцитоза и последующего выхода из нее — за счет экзоцитоза [15].

Основные пути эндоцитоза — это клатрин- и кавеолин-зависимый эндоцитоз, фагоцитоз, макропиноцитоз и пиноцитоз. Клатрин- и кавеолин-зависимый эндоцитоз опосредуется рецепторами и осуществляется с помощью мембранных белков — клатрина или кавеолина и обеспечивает проникновение в клетку частиц небольших размеров — в основном до 100 нм. К фагоцитозу способны специализированные клетки — фагоциты, поглощающие более крупные частицы. Пиноцитоз осуществляется за счет выпячиваний клеточной мембраны и образования везикул, окружающих поглощаемый материал и переносящих его внутрь клетки. Поглощенные вещества в клетке поступают в лизосомы, в которых они могут накапливаться или выводиться из них в переработанном виде. Сведений о механизмах эндоцитоза КФЧ очень мало. Однако есть данные о том, что в эндоцитозе КФЧ может принимать участие макропиноцитоз [16], а также клатрин- и кавеолин-зависимый эндоцитоз [17].

Целью настоящей работы явилось изучение возможности включения в кальций-фосфатные наночастицы соединений различной природы — низкомолекулярного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) лизиноприла и высокомолекулярного фермента супероксиддисмутазы 1 (СОД1), характеристика полученных частиц и выяснение возможности усиления биологического действия выбранных препаратов при включении их в наночастицы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Получение КФЧ

Для получения КФЧ применяли методику, предложенную в 2004 году [18] и модифицированную нами [19].

Для повышения стабильности частиц был использован покрывающий агент —  $\beta$ -D-целлобиоза. Включение лизиноприла (Sigma, США) и рекомбинантной СОД1 человека (Рексод-ОФ, ООО НПП «Ферментные технологии», Россия) проводили непосредственно на стадии получения КФЧ. Полученные частицы хранили при +4 °С.

Определение размеров,  $\zeta$ -потенциала и поверхностного заряда полученных КФЧ выполняли с помощью многофункционального прибора ZetasizerNanoZS (MalvernInstrument, Великобритания).

Оценку эффективности включения лизиноприла и СОД1 в КФЧ проводили путем отделения частиц, содержащих включенные препараты, от раствора фильтрацией через мембраны Microcon 30 kDa и 100 kDa соответственно в процессе центрифугирования при 7000 г и определения лизиноприла и СОД1 в фильтрах.

Концентрацию лизиноприла определяли по модифицированной методике [20], основанной на реакции взаимодействия свободной аминогруппы ингибитора с ортофталевым альдегидом и N-ацетил-L-цистеином с образованием хромофорного соединения с максимумом поглощения при  $\lambda_{\max} = 340$  нм. Оптическую плотность хромофорного соединения определяли с помощью фотометра для микропланшетов Tecan Infinite® M200 (Швейцария).

Определение активности СОД проводили методом, основанным на торможении СОД реакции автоокисления кверцетина. За единицу активности принимают такое количество фермента, которое в течение 20 мин. вызывает ингибирование реакции окисления кверцетина на 50 % при pH 10,2 и температуре 25 °С [21].

Эксперименты *in vivo* проводили на кроликах породы шиншилла массой 2–2,5 кг. Все эксперименты выполнены в соответствии с рекомендациями Association for research in Vision and Ophthalmology (ARVO) для проведения исследований на животных, а также в соответствии с требованиями Комитета по этике НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца.

Для сравнения эффективности лизиноприла в растворе и лизиноприла в составе КФЧ оценивали их влияние на внутриглазное давление (ВГД) у нормотензивных кроликов.

### Оценка влияния лизиноприла 1 % и лизиноприла, введенного в КФЧ, на ВГД у кроликов

В эксперименте было задействовано 15 кроликов, которые были случайным образом разделены на 3 группы. Первой и второй группе в оба глаза однократно закапывали 40 мкл 1,5 % раствора лизиноприла в 0,05М фосфатном буферном растворе pH 7,4 и 40 мкл суспензии 1,5 % лизиноприла в КФЧ соответственно. Третья группа — контрольная — получала инстилляцию в оба глаза 0,05М фосфатного буферного раствора pH 7,4. Предварительно было исследовано влияние пустых КФЧ на величину ВГД у интактных кроликов.

У кроликов измеряли ВГД до закапывания и далее в течение 6 ч с интервалом в 1 час с помощью автоматического тонометра для ветеринарии Tonovet (Icare, Финляндия). В каждой временной точке оценивали снижение ВГД по сравнению с исходным в мм рт. ст.

Сравнительную оценку действия СОД1 в растворе и СОД1 в составе КФЧ проводили путем оценки их влияния на течение экспериментального иммуногенного увеита у кроликов и на биохимические показатели в водянистой влаге.

### Моделирование экспериментального иммуногенного увеита у кроликов

В эксперименте было задействовано 15 кроликов породы шиншилла массой 2–2,5 кг. У 10 животных воспроизводили иммуногенный увеит по известной методике [22]. Для этого животным вводили стерильную нормальную лошадиную сыворотку подкожно в количестве 5 мл, затем на 10-е сутки в оба глаза интравитреально вводили разрешающую дозу сыворотки в количестве 70 мкл под местной анестезией Алкаином (Проксиметакаин 0,5 %, Alcon, Бельгия). Пять кроликов оставались интактными.

Клиническую картину оценивали ежедневно с 1-х по 10-е сутки после введения разрешающей дозы лошадиной сыворотки путем биомикроскопии с помощью щелевой лампы. В условных баллах оценивали выраженность следующих признаков: отек и гиперемия век, булбарной конъюнктивы и радужки, отек роговицы, вид экссудата и количество фибрина в передней камере глаза, наличие задних синехий, помутнение хрусталика, интенсивность неоваскуляризации роговицы. За 0 баллов принимали отсутствие признака, 1 — слабо выраженный, 2 — выраженный, 3 — ярко выраженный признак.

Все животные с увеитом (10 кроликов, 20 глаз) были случайным образом разделены на 2 опытные группы:

I группа (5 кроликов, 10 глаз) получала инстилляцию раствора СОД1 (1 мг/мл) с активностью 200 kU/мг в 0,15М NaCl (pH 6,5) 3 раза в день по 30 мкл в оба глаза;

II группа (5 кроликов, 10 глаз) получала инстилляцию суспензии СОД1, содержащей КФЧ с активностью 200 kU/мг в 0,15М NaCl (pH 6,5) в том же режиме.

Для оценки нормальных значений исследуемых параметров использовали группу из 5 здоровых животных (10 глаз).

Лечение проводили в течение 7 дней, начиная со дня введения разрешающей дозы.

На 8-е сутки у всех животных, включая здоровых, отбирали водянистую влагу путем парацентеза инсулиновым шприцем под местной анестезией Алкаином (Проксиметакаин 0,5 %, Alcon, Бельгия) и центрифугировали 10 мин. при 3000 об/мин. В супернатанте определяли содержание общего белка по Лоури [23] и антиокислительную активность (АОА) по параметрам кинетики хемилюминесценции в модельной системе Нб-Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-люминол [24], используя Тролокс в качестве стандарта. Кинетику хемилюминесценции регистрировали с помощью хемилюминометра «Биотокс-7» (АНО «Инженерный Центр — Экология», Москва).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов программ Excel и Statistica 10.0. Достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95 % оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были получены КФЧ, содержащие ингибитор ангиотензин-превращающего фермента лизиноприл (молекулярная масса 405 Да) и фермент СОД1 (молекулярная масса 32,5 кДа). КФЧ, содержащие лизиноприл, характеризовались средним гидродинамическим радиусом в диапазоне 170–300 нм и ζ-потенциалом –17 мВ. КФЧ, содержащие СОД1, характеризовались средним гидродинамическим радиусом в диапазоне 220–450 нм и ζ-потенциалом –4 мВ. Степень включения лизиноприла в КФЧ составляла 15–30 %, а СОД1 около 50 %. Таким образом, КФЧ способны включать как высоко-, так и низкомолекулярные препараты.

Установлено, что при хранении КФЧ, покрытых целлобиозой и содержащих лизиноприл или СОД1, при температуре +4 °С при добавлении азида натрия или бензалкония хлорида в качестве антисептика по крайней мере в течение 2 месяцев не происходит изменения их характеристик (величины среднего гидродинамического радиуса и ζ-потенциала). Этот результат является очень важным при рассмотрении перспективности использования таких частиц в качестве основы для фармацевтического препарата.

Кроме того, следует отметить, что выявлен эффект стабилизации СОД1 при хранении в составе частиц по сравнению с водным раствором этого белка, что также имеет практическое значение.

Для того чтобы выяснить, как влияет включение глазных лекарственных препаратов в КФЧ на проникновение их во внутренние структуры глаза и терапевтическую эффективность, было изучено влияние включения низкомолекулярного соединения — иАПФ лизиноприла и высокомолекулярного соединения фермента СОД1 на процессы, протекающие во внутренних структурах глаза. Сравнили гипотензивное действие лизиноприла

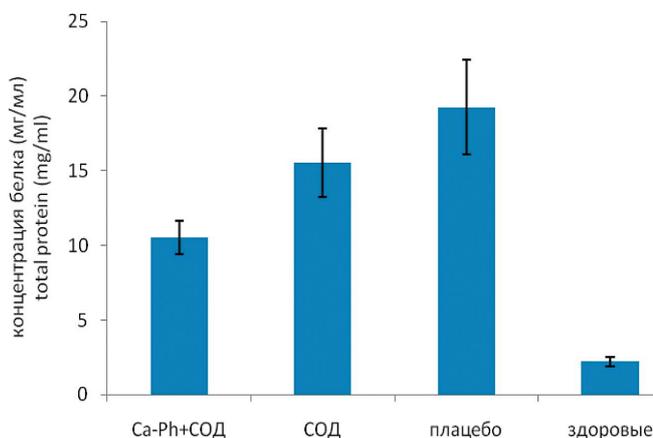
с действием лизиноприла, включенного в КФЧ, на нормотензивных кроликах, а на модели острого увеита у кроликов оценивали противовоспалительное действие СОД1 и СОД1 в КФЧ.

Однократные и многократные инстилляци растворы пустых КФЧ и суспензии частиц с внедренным в них лизиноприлом или СОД1 не оказывали местно раздражающего действия. Также было показано, что инстилляци суспензии пустых КФЧ не вызвала изменений ВГД у нормотензивных кроликов.

Сравнение влияния инстилляций у кроликов раствора лизиноприла и лизиноприла, внедренного в КФЧ, показало, что в составе наночастиц лизиноприл статистически достоверно более значимо снижает ВГД (рис. 1).

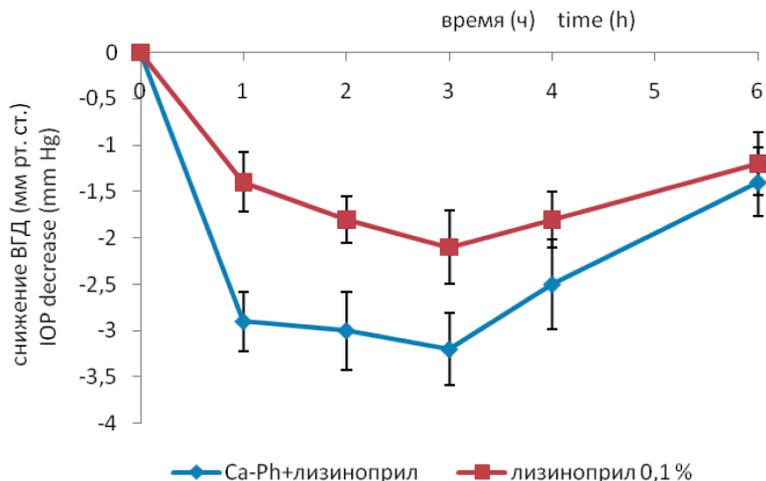
Этот эффект можно объяснить лучшим проникновением лизиноприла в составе наночастиц в переднюю камеру глаза. Таким образом, внедрение ингибитора АПФ в КФЧ позволяет увеличить биодоступность его при инстилляционном введении.

Сравнительное изучение влияния СОД1 и СОД1 в составе КФЧ на течение воспалительного процесса во внутренних структурах глаза на модели иммунного увеита у кроликов показало, что инстилляци СОД1 в составе КФЧ более эффективно снижают выраженность клинических проявлений увеита и нормализуют биохимические процессы во внутриглазной жидкости. Отек радужки и поступление фибрина в переднюю камеру глаза были статистически достоверно менее выражены при лечении СОД1 в составе КФЧ, чем при лечении раствором СОД1 ( $p < 0,05$ ). При этом при использовании СОД1 в составе КФЧ концентрация белка в водянистой влаге была достоверно ниже (рис. 2).



**Рис. 2.** Концентрация общего белка в водянистой влаге кроликов на 8-е сутки острого увеита ( $M \pm m$ , мг/мл)

**Fig. 2.** Total protein concentration in aqueous humor of rabbits on the 8 day of acute experimental uveitis ( $M \pm SEM$ , mg/ml). Bars: CaPh nanoparticles with SOD, SOD, placebo, healthy controls



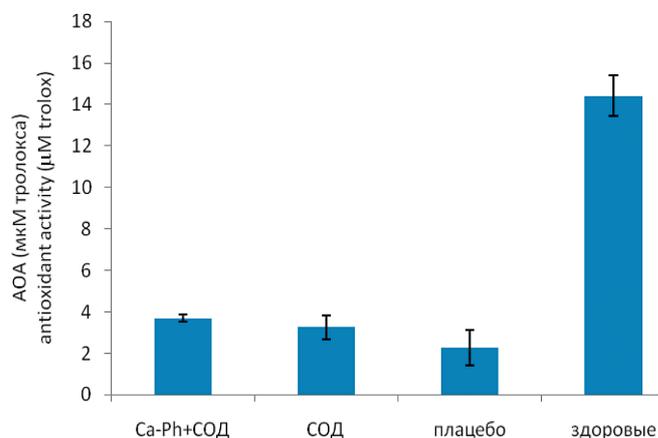
**Рис. 1.** Снижение ВГД после однократной инстилляци 0,1 % раствора лизиноприла и лизиноприла, включенного в КФЧ ( $M \pm m$ , мм рт. ст.)

**Fig. 1.** Mean decrease of intraocular pressure after single instillation of 0.1 % lisinopril and Ca-Ph particles containing lisinopril ( $M \pm SEM$ , mm Hg)

Это свидетельствует о том, что фермент в составе КФЧ более эффективно снижает проницаемость гематофтальмического барьера, которая значительно увеличивается при увеите.

При увеите во внутриглазной жидкости существенно снижается АОА, что свидетельствует о возросшем потреблении антиоксидантов на связывание образовавшихся при воспалении в большом количестве свободных радикалов [25]. Под влиянием СОД1 в КФЧ АОА сохраняется на более высоком уровне, чем под влиянием простого раствора фермента (рис. 3).

Исходя из полученных результатов сравнительного исследования влияния инстилляций простого раствора СОД1 и раствора СОД1, внедренной в КФЧ, на течение воспалительного процесса во внутренних структурах



**Рис. 3.** Антиокислительная активность в водянистой влаге кроликов на 8-е сутки острого увеита ( $M \pm m$ , мкМ тролокса)

**Fig. 3.** Antioxidant activity in aqueous humor of rabbits on the 8 day of acute experimental uveitis ( $M \pm SEM$ , mM trolox). Bars: CaPh nanoparticles with SOD, SOD, placebo, healthy controls

глаза (uveита), можно заключить, что СОД1, внедренная в КФЧ, оказывает более сильное противовоспалительное действие по сравнению с простым раствором фермента. Это свидетельствует о том, в составе КФЧ СОД лучше проходит тканевые барьеры и в большей концентрации поступает во внутренние структуры глаза.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, внедрение в КФЧ лекарственных препаратов как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных, увеличивает их биодоступность, при этом сохраняется их биологическая активность, а эффективность

терапевтического действия увеличивается. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования кальций-фосфатных наночастиц для включения в них глазных лекарственных препаратов, применяемых в виде глазных капель.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Безнос О.В. — исследования *in vivo*, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;  
Тихомирова В.Е. — исследования *in vitro*, написание текста;  
Попова Е.В. — исследования *in vitro*, написание текста;  
Павленко Т.А. — исследования *in vivo*, техническое редактирование;  
Кост О.А. — научное редактирование;  
Чеснокова Н.Б. — написание текста.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Urtti A. Systemic absorption of ocular pilocarpine is modified by polymer matrices. *Int. J. Pharm.* 1985;23:147–161.
- Lee V.H.L., Robinson J.R. Review: Topical ocular drug delivery: Recent developments and future challenges. *J. Ocul. Pharmacol.* 1986;2:67–108. DOI: 10.1089/jop.1986.2.67
- Prausnitz M.R., Noonan J.S. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. *J. Pharm. Sci.* 1998;87(12):1479–1488. DOI: 10.1021/js9802594
- Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006;58:1131–1135. DOI: 10.1016/j.addr.2006.07.027
- Subrizi A., Del Amo E.M., Korzhikov-Vlakh V., Tennikova T., Ruponen M., Urtti A. Design principles of ocular drug delivery systems: importance of drug payload, release rate, and material properties. *Drug Discov. Today.* 2019;24(8):1446–1457. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.001
- Klyce S.D., Crosson C.E. Transport processes across the rabbit corneal epithelium: a review. *Curr. Eye Res.* 1985;4:323–331. DOI: 10.3109/02713688509025145
- Ahmed I., Patton T.F. Importance of the noncorneal absorption route in topical ophthalmic drug delivery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985;26:584–587.
- Ako-Adounvo A.-M., Nagarwal R.C., Oliveira L., Boddu S.H., Wang X.S., Dey S., Karla P.K. Recent Patents on Ophthalmic Nanoformulations and Therapeutic Implications. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2014;8(3):193–201. DOI: 10.2174/1872211308666140926112000
- Janagam D.R., Wu L., Lowe T.L. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017;122:31–64. DOI: 10.1016/j.addr.2017.04.001
- Zhao R., Ren X., Xie C., Kong X. Towards understanding the distribution and tumor targeting of sericin regulated spherical calcium phosphate nanoparticles. *Microsc. Res. Tech.* 2017;80(3):321–330. DOI: 10.1002/jemt.22800
- Chu E., Chu T.C., Potter D.E. Mechanisms and sites of ocular action of 7-hydroxy-2-dipropylaminotetralin: A dopamine (3) receptor agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000;293(3):710–716.
- Chen R., Qian Y., Li R., Zhang Q., Liu D., Wang M., Xu Q. Methazolamide calcium phosphate nanoparticles in a ocular delivery system. *Yakugaku Zasshi.* 2010;130(3):419–424. DOI: 10.1248/yakushi.130.419
- Hu J., Kovtun A., Tomaszewski A., Singer B.B., Seitz B., Epple M., Steuhl K.P., Ergün S., Fuchsluger T.A. A new tool for the transfection of corneal endothelial cells: Calcium phosphate nanoparticles. *Acta Biomater.* 2012;8:1156–1163. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.09.013
- Edelhauser H.F., Rowe-Rendleman C., Robinson M.R., Dawson D.G., Chader G.J., Grossniklaus H.E., Rittenhouse K.D., Wilson C.G., Weber D.A., Kuppermann B.D., Csaky K.G., Olsen T.W., Kompella U.B., Holers V.M., Hageman G.S., Gilger B.C., Campochiaro P.A., Whitcup S.M., Wong W.T. Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: Basic research to clinical applications. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(11):5403–5420. DOI: 10.1167/iovs.10-5392
- Oh N., Park J.-H. Endocytosis and exocytosis of nanoparticles in mammalian cells. *Int. J. Nanomed.* 2014;9(Suppl 1):51–63. DOI: 10.2147/IJN.S26592
- Sokolova V., Kozlova D., Knuschke T., Buer J., Westendorf A.M., Epple M. Mechanism of the uptake of cationic and anionic calcium phosphate nanoparticles by cells. *Acta Biomater.* 2013;9:7527–7535. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.02.034
- Olton D.Y., Close J.M., Sfeir C.S., Kumta P.N. Intracellular trafficking pathways involved in the gene transfer of nano-structured calcium phosphate-DNA particles. *Biomaterials.* 2011;32(30):7662–7670. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.043
- Bell S., He Q., Chu T., Potter D. Intraocular Delivery Compositions and Methods Cross-Reference to Related Application. US Patent № WO 2004050065 (A1), prior. 2004-06-17.
- Шимановская Е.В., Безнос О.В., Клячко Н.Л., Кост О.А., Никольская И.И., Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Кабанов А.В. Получение кальций-фосфатных наночастиц, содержащих тимолол, и оценка их влияния на внутриглазное давление в эксперименте. *Вестник офтальмологии.* 2012;128(3):15–18. [Shimanovskaia E.V., Beznos O.V., Kliachko N.L., Kost O.A., Nikol'skaia I.I., Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Kabanov A.V. Production of timolol containing calcium-phosphate nanoparticles and evaluation of their effect on intraocular pressure in experiment. *Annales of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii* 2012;128(3):15–18 (In Russ.).]
- Svedas V., Galaev I., Borisov I., Berezin I. The interaction of amino acids with o-phthalaldehyde: a kinetic study and spectrophotometric assay of the reaction product. *Anal. Biochem.* 1980;101:188–195.
- Костюк В., Потапович А., Ковалёва Ж. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии.* 1990;36:88–91. [Kostiuk V.A., Potapovich A.I., Kovalyova J.V. A simple and sensitive method of superoxide dismutase activity based on quercetine oxidation. *Medical chemistry affairs = Voprosy medicinskoy khimi.* 1990;2:88–91 (In Russ.).]
- Neroev V.V., Davydova G.A., Perova T.S. Model of experimental uveitis in rabbits *Bull Exper Biol Med.* 2006;142(11):598–600. DOI: 10.1007/s10517-006-0440-5
- Lowry O., Rozebrough N., Farr A., Randell R. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol. Chem.* 1951;193:265–275.
- Gulidova O.V., Lubitsky O.B., Klebanov G.I., Chesnokova N.B. Antioxidant activity in tear fluid in experimental alkali eye burns. *Bull Exper Biol Med.* 1999;128(11):571–574. DOI: 10.1007/bf02433426
- Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В., Бейшенова Г.А., Никольская И.И., Кост О.А., Бинеvский П.В., Шехтер А.Б. Окислительный стресс при увеите и его коррекция антиоксидантным ферментом супероксиддисмутазой (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии.* 2014;130(5):30–36. [Chesnokova N.B., Neroev V.V., Beznos O.V., Beishenova G.A., Nikol'skaia I.I., Kost O.A., Binevskii P.V., Shekhter A.B. Oxidative stress in uveitis and its correction with superoxide dismutase antioxidative enzyme (experimental study). *Annales of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii.* 2014;130(5):30–34 (In Russ.).]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
 Безнос Ольга Валерьевна  
 научный сотрудник  
 ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
 Тихомирова Виктория Евгеньевна  
 научный сотрудник  
 Ленинские горы 1, Москва, 119991, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4368-3430>

ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
 Попова Екатерина Васильевна  
 аспирант  
 Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
 Павленко Татьяна Аркадьевна  
 кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
 ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
 Кост Ольга Алексеевна  
 кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник  
 Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
 Чеснокова Наталья Борисовна  
 доктор биологических наук, профессор, начальник отдела патофизиологии и биохимии  
 ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

**ABOUT THE AUTHORS**

Helmholtz National Medical Research 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>

Lomonosov Moscow State University  
 Tikhomirova Victoria E.  
 research officer  
 Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4368-3430>

Lomonosov Moscow State University  
 Popova Ekaterina V.  
 postgraduate  
 Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Disease  
 Pavlenko Tatyana. A.  
 PhD, senior research officer  
 Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

Lomonosov Moscow State University  
 Kost Olga A.  
 PhD, leading research officer  
 Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
 Chesnokova Natalya B.  
 Dr. of Biol. Sci., Professor, head of the Department of patophysiology and biochemistry of the eye  
 Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

## Комплексный подход к ведению пациентов с рецидивирующими эрозиями роговицы



А.В. Дога



Н.В. Майчук



И.А. Мушкова



И.А. Бабицкая

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

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):338–345

В отечественной литературе существуют лишь единичные работы, суммирующие собственный опыт лечения рецидивирующей эрозии роговицы (РЭР) на ограниченной группе пациентов, что актуализирует проведение дальнейших исследований в данном направлении. **Цель:** разработка и оценка клинической эффективности комплексного подхода к ведению пациентов с РЭР.

**Пациенты и методы.** В исследование вошли 69 пациентов (69 глаз) с РЭР и длительностью заболевания не менее двух лет, которых по частоте рецидивов разделили на 3 группы: 1-я группа (12 человек) — эпизоды РЭР не чаще 2–4 раз в год; 2-я группа (19 человек) — не чаще 1 раза в месяц; 3-я группа (38 человек) — чаще 2 раз в месяц. Всем пациентам проводили подбор фармакологического сопровождения, при неэффективности консервативной терапии (1 рецидив на фоне лечения в течение 1 месяца) выполняли фототерапевтическую кератэктомию (ФТК) с наложением бандажной контактной линзы и проведением патогенетически ориентированного лечения в течение 1 года. Средний срок наблюдений составил  $28,6 \pm 6,1$  месяца. **Результаты и обсуждение.** В 1-й группе за весь период наблюдений РЭР на фоне терапии не отмечалось, в остальных группах эффективность была ниже, что в 41 (59,4 %) случае потребовало выполнения ФТК. Рецидивов эрозии роговицы после ФТК с последующей патогенетически ориентированной терапией, включающей гепарин-содержащие препараты в инстилляционной (ХИЛОПАРИН-КОМОД®) и мазевой форме (ПАРИН-ПОС®), в течение 1 года не отмечено. **Заключение.** Высокая эффективность ФТК с последующим патогенетически ориентированным фармакологическим сопровождением может быть основанием для более широкой рекомендации данного метода лечения у пациентов с РЭР и частотой рецидивов более 2 раз в месяц.

**Ключевые слова:** рецидивирующая эрозия роговицы, фототерапевтическая кератэктомия, дистрофия роговицы

**Для цитирования:** Дога А.В., Майчук Н.В., Мушкова И.А., Бабицкая И.А. Комплексный подход к ведению пациентов с рецидивирующими эрозиями роговицы. *Офтальмология*. 2021;18(2):338–345. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-338-345>

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

**Конфликт интересов отсутствует**

## Comprehensive Approach to the Management of Patients with Recurrent Corneal Erosions

A.V. Doga, N.V. Maychuk, I.A. Mushkova, I.A. Babitskaya  
The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation



**ABSTRACT****Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):338-345**

In the Russian literature, there are only a few works that summarize their own experience in the treatment of recurrent corneal erosion (RCE) in a limited group of patients, which actualizes further research in this direction. **Objective:** to develop and evaluate the clinical effectiveness of an integrated approach to the management of patients with RCE. **Patients and methods.** 69 patients (69 eyes) with RCE and a disease duration of at least two years, who were divided into 3 groups according to the frequency of relapses: group 1 (12 people) — episodes of RCE no more than 2–4 times a year; Group 2 (19 people) — RCE episodes no more than once a month; Group 3 (38 people) — RCE episodes more than 2 times a month. All patients were cured by pharmacological support, if conservative therapy was ineffective (1 relapse during treatment within 1 month), phototherapeutic keratectomy (PTK) was performed with the application of a bandage contact lens and the appointment of pathogenetically-oriented treatment for up to 1 year. The average follow-up period was  $28.6 \pm 6.1$  months. **Results and discussion.** In group 1, during the entire period of observation, RCE was compensated by the therapy, in the other groups, the effectiveness was lower, which in 41 (59.4 %) cases required the implementation of PTK. There were no relapses of corneal erosion after PTK with subsequent pathogenetically-oriented therapy, including heparin-containing medications in instillation (CHYLOPARIN-KOMOD®) and ointment forms (PARIN-POS®) for 1 year. **Conclusion.** The high effectiveness of PTK with subsequent pathogenetically-oriented pharmacological support may be the basis for a broader recommendation of this method in patients with RCE and a relapse rate of more than 1 time a month.

**Keywords:** recurrent corneal erosion, phototherapeutic keratectomy, corneal dystrophy

**For citation:** Doga A.V., Maychuk N.V., Mushkova I.A., Babitskaya I.A. Comprehensive Approach to the Management of Patients with Recurrent Corneal Erosions. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):338-345. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-338-345>

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

**There is no conflict of interests**

**ВВЕДЕНИЕ**

Рецидивирующая эрозия роговицы (РЭР) — хроническое персистирующее заболевание с не изученным до конца этиопатогенезом, характеризующееся слущиванием роговичного эпителия в определенной зоне, обусловленное нарушением его адгезии и неспособностью к самостоятельной спонтанной полноценной реэпителизации. Заболевание протекает в течение длительного времени повторными циклами, возникает внезапно или, чаще, после полного заживления эрозии роговицы различной этиологии, иногда спустя годы после первичного травмирующего воздействия. РЭР может являться как самостоятельной нозологической единицей, так и входить в симптомокомплекс ряда заболеваний (буллезная кератопатия, лагофтальм, нейротрофическая кератопатия, рецидивирующие кератиты на фоне инфекционных или аутоиммунных заболеваний, дистрофии роговицы и другие). Как самостоятельная нозологическая единица РЭР чаще всего связана с предшествовавшей поверхностной травмой роговицы (наиболее часто бумагой, ногтем, веткой или листом растения) и носит односторонний характер. Среди дистрофий роговицы, наиболее часто сопровождающихся развитием РЭР, выделяют дистрофию базальной мембраны эпителия Когана (EBMD; map-dot-fingerprint), дистрофии боуменовой мембраны Рейса — Бюклерса и Тиеля — Бенке и ряд других. Описаны случаи манифестации РЭР после хирургических вмешательств на роговой оболочке, таких как кераторефракционные и корнеотрансплантационные вмешательства, удаление катаракты [1–4].

Согласно анализу работ различных авторов, среди причин РЭР с существенным отрывом превалирует поверхностная роговичная травма (до 65 %), на втором месте — EBMD (до 30 %). Наиболее часто РЭР манифестирует в возрасте 30–40 лет. Наличие сопутствующих

заболеваний глазной поверхности, таких как синдром сухого глаза, а также соматической патологии, например сахарного диабета, аллергических и аутоиммунных заболеваний, ухудшает прогноз РЭР [1, 6].

Считается, что в основе патогенеза РЭР лежит нарушение межклеточных контактов и гемидесмосом, обеспечивающих адгезию эпителия к базальной мембране, обусловленное гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и ферментов, таких как металлопротеиназа-2 и -9 (МП-2, МП-9), расщепляющих коллаген типа IV, V, VII и X и молекулы адгезии — фибронектин и ламинин.

Дисфункциональные гемидесмосомы снижают сцепление эпителиальных клеток с базальной мембраной. Гиперосмолярность слезы в ночное время приводит к дегидратации эпителиальных клеток и увеличивает адгезивную силу между тарзальной конъюнктивой и эпителием роговицы. При пробуждении и открывании век результирующая сдвигающая сила «отрывает» эпителий роговицы от подлежащей базальной мембраны [2, 3, 5].

Диагностика РЭР строится на типичных жалобах, включающих резкую (кинжальную) боль в глазу при открывании глаз утром, длящуюся от нескольких минут до часов и сопровождающуюся светобоязнью, слезотечением и нечетким зрением, а также на анамнестических данных, касающихся травмы компрометированного глаза. Биомикроскопическая картина включает наличие признаков свежего или зажившего эпителиального дефекта, интраэпителиальных микрокист, клеточного debris, опалесценции боуменовой мембраны, признаков EBMD, отличающейся полиморфизмом от «отпечатков пальцев» до «картообразных» изменений. В межрецидивный период биомикроскопическая картина может быть нормальной. Применение витальных красителей позволяет визуализировать область эпителиального дефекта, более широкую зону эпителия, отслоенную от боуменовой мембраны, поскольку флюоресцеин

просачивается под эпителиальный пласт, а также определить признаки «негативного окрашивания», патоморфические для EBMD. Показано, что длительное существование РЭР может приводить к изменению кератотопографических данных и иррегулярности толщины эпителия, что выявляется при проведении оптической когерентной томографии [6, 7].

Лечение РЭР начинается, как правило, с применения бесконсервантных лубрикантов и гипертонических солевых растворов в сочетании с ночными мазевыми препаратами и при необходимости может быть дополнено использованием пероральных анальгетиков и местных циклоплегиков [3, 8–10].

При неэффективности терапии можно применять бандажную контактную линзу, что облегчает болевой синдром, снижает травмирующее воздействие мигательных движений век на эпителий и обеспечивает условия для реэпителизации. Предпочтения при этом отдают мягким силикон-гидрогелевым линзам с высокой кислородной проницаемостью и асферическим дизайном внутренней поверхности, что обеспечивает хорошую подвижность линзы на глазной поверхности и проникновение под нее лекарственных агентов. Для профилактики инфекционных осложнений рекомендуют инстилляцию антисептиков [11]. После достижения реэпителизации и удаления линзы лечение продолжают в течение 6–12 месяцев инстилляциями в дневное время с помощью гипертонических растворов, создающих временный осмотический градиент, что способствует адгезии вследствие дегидратации эпителия, и мазевыми препаратами для ночного периода [3].

Среди терапевтических мер также показано благотворное влияние аутологичной сыворотки [12, 13].

Отсутствие эффекта от упомянутых методов лечения актуализирует применение системных тетрациклинов, ингибирующих МП-9 (например, доксициклин 50 мг 2 раза в сутки), а также местных кортикостероидов (3 раза в день) в течение 2–3 недель. Подобная комбинация за счет ингибирования липазы позволяет, наряду с традиционным методом лечения, таким как горячие компрессы, гигиена век и пероральные добавки, содержащие омега-3, купировать дисфункцию мейбомиевых желез, часто ассоциированную с РЭР [14].

При неэффективности консервативного лечения прибегают к различным вариантам хирургических вмешательств, зависящих от локализации пораженной области. Периферическая локализация РЭР позволяет выполнять переднюю стромальную пункцию иглой или Nd:YAG-лазером, что является экономичным, простым в выполнении, обеспечивает высокую эффективность, однако может сопровождаться рубцеванием и снижением зрения [15–18].

Для лечения РЭР центральной локализации можно использовать деэпителизацию с помощью спонжа или шпателя с последующим наложением бандажной контактной линзы и проведением курса с применением местных

антибиотиков и кортикостероидных капель. Данный метод эффективен в лечении активной эрозии, но не может предупредить рецидивы заболевания [4, 6, 15].

Для предотвращения рецидивов деэпителизацию дополняют обработкой роговицы алмазным бором или эксимерным лазером с удалением базальной мембраны эпителия и воздействием на боуменовую мембрану, что стимулирует реактивный фиброз с более сильной адгезией эпителия к подлежащим тканям. Потенциальными недостатками данных технологий являются высокая стоимость эксимерного лазера, риск развития помутнения роговицы и гиперметропического сдвига при слишком глубокой обработке роговицы лазером с плоским профилем абляции [15, 19–21].

Фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) может быть дополнена при необходимости коррекцией рефракционных нарушений и показала высокую эффективность на глазах с посттравматическими РЭР, EBMD и другими дистрофиями [1, 5, 21].

ФТК в ряде работ показала хорошие краткосрочные результаты, но риск рецидива в период от 6 до 12 месяцев составил до 39 %. При этом у пациентов, не имевших рецидива в срок до 1 года, при дальнейшем наблюдении отмечалось благоприятное течение [21, 22]. Среди причин неуспеха ФТК выделяют слишком поверхностное воздействие эксимерным лазером и недостаточную фармакологическую поддержку, отсутствие коррекции сопутствующих патологических состояний, таких как дисфункция мейбомиевых желез с развитием водо-испаряемой формы синдрома сухого глаза (ССГ) [1, 6, 21, 22].

Несмотря на накопленный опыт и знания в области этиопатогенеза, диагностики и лечения РЭР, в отечественной литературе существуют лишь единичные работы, суммирующие собственный опыт лечения данной патологии в ограниченной группе пациентов, что актуализирует проведение дальнейших исследований в данном направлении.

В связи с вышеизложенным **целью** настоящей работы явилась разработка и оценка клинической эффективности комплексного подхода к ведению пациентов с РЭР.

## **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находились 69 пациентов (69 глаз) с РЭР и длительностью заболевания не менее двух лет, мужчин было 30 (43,5 %), женщин — 39 (56,5 %), средний возраст составил  $37,5 \pm 4,4$  года. В 52 случаях (75,4 %) РЭР возникла после травмы роговицы, в 10 случаях (14,5 %) — на фоне EBMD, в 3 случаях (4,3 %) — после герпетического кератита, в 2 случаях (2,9 %) — после предшествовавшей операции ЛАЗИК, в 2 случаях (2,9 %) причина не была выявлена. Наряду с традиционным комплексным офтальмологическим обследованием была проведена оценка состояния глазной поверхности, функционального слезного комплекса и фотофиксация с использованием нового прибора, представляющего собой фотоцелевую

лампу с модулем для диагностики синдрома сухого глаза производства компании MediWorks (Китай). Кроме того, всем пациентам проводили тест Ширмера-1, окрашивание витальными красителями, оценку времени разрыва слезной пленки, кератотопографию, у части пациентов была выполнена конфокальная микроскопия роговицы и картирование эпителия по данным оптической когерентной томографии. В случае герпетической природы РЭР или выявления при опросе признаков хронической экстраокулярной герпетической инфекции пациентам проводили ПЦР-диагностику основных штаммов герпес вируса в биологических жидкостях (кровь, слеза, слюна, моча). Данные считали положительными при наличии как минимум 500 копий вируса в любой из проанализированных проб.

По частоте рецидивов пациентов разделили на 3 группы:

1-я группа (12 человек) — эпизоды РЭР не чаще 2–4 раз в год;

2-я группа (19 человек) — эпизоды РЭР не чаще 1 раза в месяц;

3-я группа (38 человек) — эпизоды РЭР чаще 2 раз в месяц.

Все обследования проводили в межрецидивный период, добиваясь нормализации состояния глазной поверхности путем индивидуального подбора фармакологического сопровождения. При неэффективности консервативной терапии (1 рецидив на фоне лечения в течение 1 месяца) пациентам выполняли ФТК после предварительной механической деэпителизации с наложением бандажной контактной линзы и применением патогенетически ориентированного лечения до 1 года. Средний срок наблюдений составил  $28,6 \pm 6,1$  месяца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным офтальмологического обследования у 42 пациентов (60,9 %) отмечалась миопическая рефракция, у 23 (33,3 %) — эмметропия, у 4 (5,8 %) —

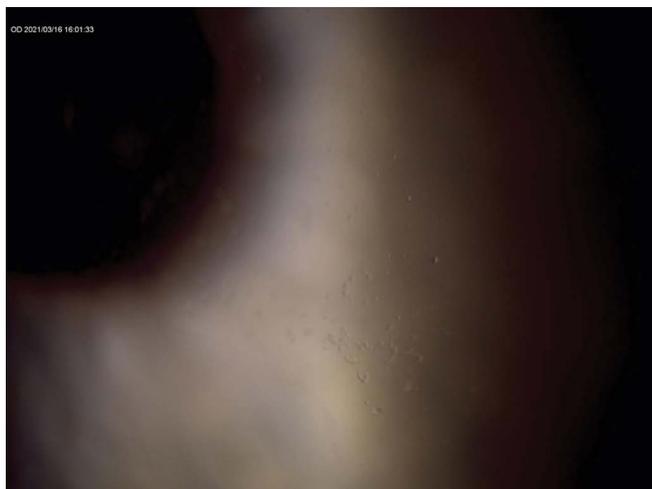
гиперметропия. Кроме поражений глазной поверхности, обследование не выявило другой патологии. Активность герпетической инфекции была определена у 3 из 27 пациентов (11,1 %), направленных, исходя из анамнестических данных, на ПЦР-диагностику.

Биомикроскопическое исследование роговицы выявило признаки EBMD у 2 пациентов 1-й и 3-й группы и у 6 пациентов 2-й группы. В остальных случаях у пациентов первой группы в межрецидивный период не отмечалось признаков изменения эпителия, кроме одного случая, при котором визуализировались единичные интраэпителиальные кисты, и одного случая с наличием локальной опалесценции боуменовской мембраны. У пациентов 2-й группы кроме описанных выше признаков EBMD встречались зоны интраэпителиального дебриса — в 2 глазах, зоны микрокист (рис. 1) — в 11 глазах, локальное помутнение роговицы вследствие перенесенного кератита — в 1 глазу.

У всех пациентов третьей группы отмечалось наличие рыхлого эпителия, диффузно окрашивающегося раствором флюоресцеина, зон микрокист, в 16 случаях — интраэпителиального дебриса (рис. 2).

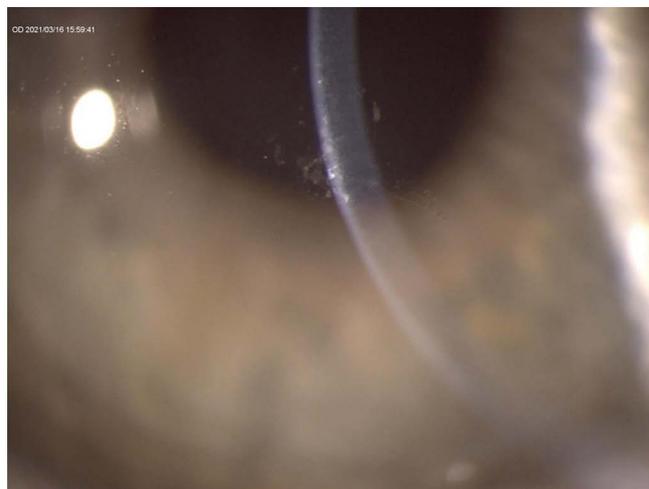
Кератотопографическое исследование в межрецидивный период выявило превышение нормальных значений индекса иррегулярности роговицы (SRI) в 6 глазах 2-й группы (31,6 %) и в 28 глазах (73,7 %) 3-й группы. Анализ эпителиальных карт при проведении оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза продемонстрировал различную степень иррегулярности толщины эпителия: от практически неизменной на 8 глазах (66,7 %) в первой группе до перепада, достигающего 20–25 микрон, на 32 глазах (84,2 %) в третьей группе (рис. 3).

Анализ функционального слезного комплекса и состояния глазной поверхности выявил снижение количественной слезопродукции по данным теста Ширмера-1 только в 3 глазах (4,3 %), в остальных случаях отмечалась



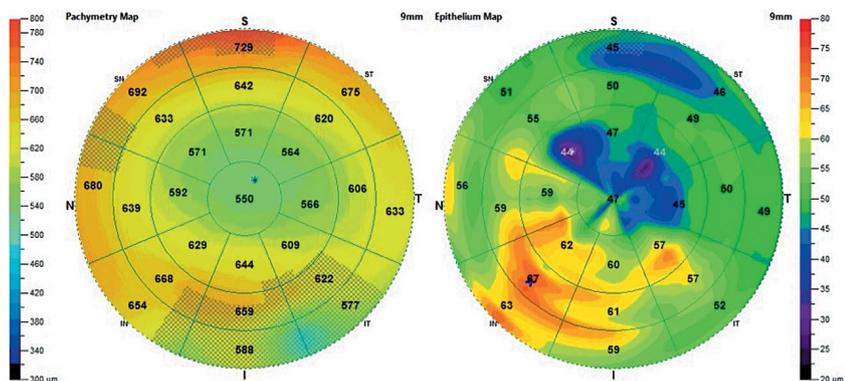
**Рис. 1.** Интраэпителиальные микрокисты у пациента с РЭР

**Fig. 1.** Intraepithelial microcysts in patient with RCE



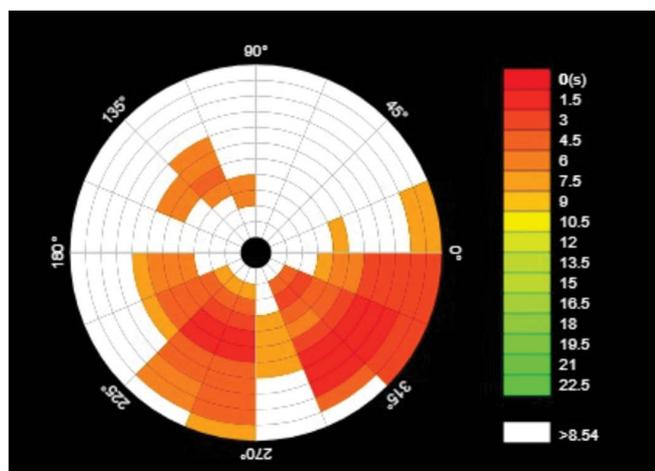
**Рис. 2.** Интраэпителиальный дебрис у пациента с РЭР

**Fig. 2.** Intraepithelial debris in patient with RCE



**Рис. 3.** Карта пахиметрии (слева) и эпителиальная карта (справа) роговицы у пациента с РЭР

**Fig. 3.** Pachymetry map (left) and the corneal epithelial map (right) in patient with RCE



**Рис. 4.** Неинвазивная оценка времени разрыва слезной пленки с помощью фотощелевой лампы с модулем для диагностики синдрома сухого глаза у пациента с РЭР

**Fig. 4.** Noninvasive evaluation of Break-up Time Test using photo-biomicoscopic equipment with DED diagnostic module in patient with RCE



**Рис. 5.** Инфракрасная мейбография с помощью фотощелевой лампы с модулем для диагностики синдрома сухого глаза у пациента с РЭР

**Fig. 5.** Infrared meibography using photo-biomicoscopic equipment with DED diagnostic module in patient with RCE

нормо- или умеренная гиперсекреция слезы. Время разрыва слезной пленки менее 10 секунд было отмечено в 44 глазах (63,7 %) (рис. 4), биомикроскопические и мейбографические признаки дисфункции мейбомиевых желез — в 40 глазах (60,0 %) (рис. 5).

В 15 случаях РЭР была проведена конфокальная микроскопия роговицы, позволившая визуализировать складчатость боуеновой мембраны (рис. 6) в 6 случаях, обилие дендритных клеток Лангерганса в 9 случаях (рис. 7), что свидетельствовало о наличии асептической воспалительной реакции, зоны локальной повышенной десквамации поверхностного эпителия в 10 случаях (рис. 8), области с полиморфизмом крыловидных эпителиоцитов в 3 случаях (рис. 9) и отек экстрацеллюлярного матрикса в 12 случаях (рис. 10).

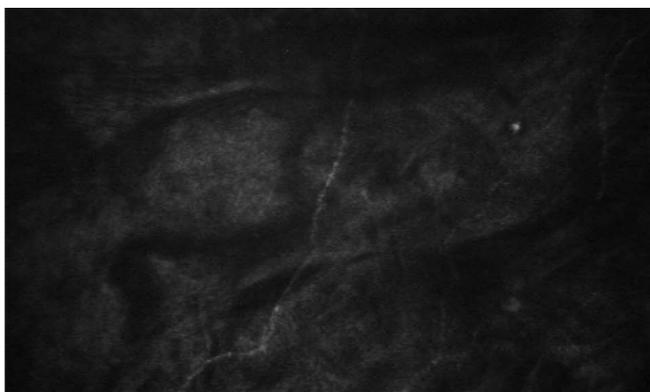
Исходя из данных объективного обследования, пациентам в межрецидивном периоде было рекомендовано следующее лечение:

при выявлении активности герпетической инфекции: терапия с помощью аналогов нуклеозидов в профилактической дозе (валцикловир 1,5 г по 500 мг 3 раза в день в течение 15 дней);

при выявлении признаков дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ): теплые компрессы и массаж век с гелем 2 раза в сутки, инстиллянии катионной липидной наноэмульсии 4–6 раз в сутки; пациентам без признаков ДМЖ, а также пациентам с ДМЖ при необходимости дополнительного увлажнения — ХИЛОПАРИН-КОМОД® 3–6 раз в сутки. Данный препарат представляет собой комбинацию гиалуроната натрия, известного своей хорошей переносимостью, мукоадгезивностью и способностью длительно удерживать воду [23], а также гепарина, обладающего, помимо свойств прямого антикоагулянта, способностью положительно влиять на микроциркуляцию, а также противовоспалительным, регенеративным и противоотечным действием, способностью связывать токсины и инфекционные агенты. Опыт применения гепарина в офтальмологии насчитывает десятки лет и демонстрирует высокие клинико-функциональные результаты и эффективность при лечении ожогов роговицы, асептического некроза, периферических язв и других тяжелых поражений роговицы [24–28];

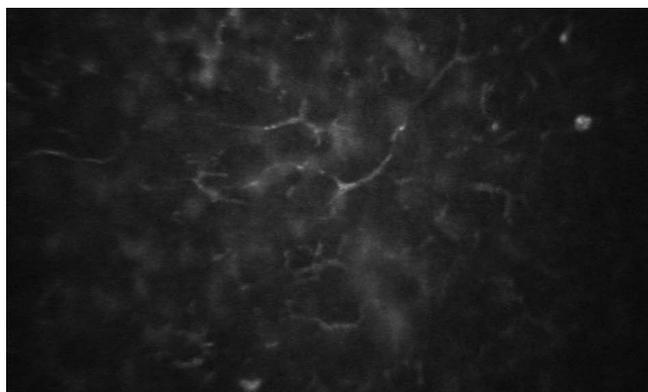
с целью купирования асептической воспалительной реакции, снижения активности провоспалительных цитокинов и ферментов и проведения патогенетически ориентированного лечения синдрома сухого глаза всем пациентам применяли инстиллянии кортикостероидов (раствор дексаметазона 0,1 % 3 раза в день — 3 недели) с переводом на циклоспорин А 0,05 % (2 раза в сутки в течение 12 месяцев);

с целью купирования асептической воспалительной реакции, снижения активности провоспалительных цитокинов и ферментов и проведения патогенетически ориентированного лечения синдрома сухого глаза всем пациентам применяли инстиллянии кортикостероидов (раствор дексаметазона 0,1 % 3 раза в день — 3 недели) с переводом на циклоспорин А 0,05 % (2 раза в сутки в течение 12 месяцев);



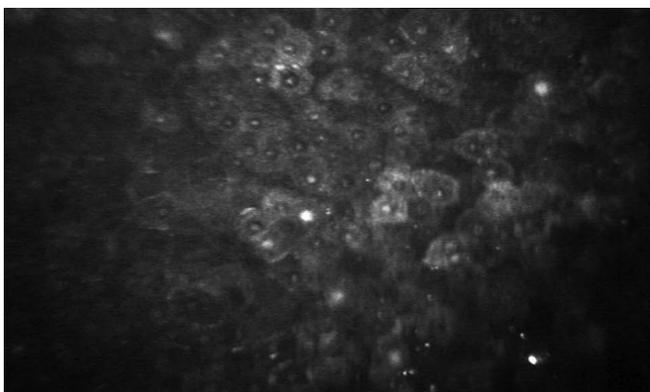
**Рис. 6.** Конфокальная микроскопия роговицы у пациента с РЭР: складчатость боуеновой мембраны

**Fig. 6.** Confocal microscopy of the cornea in patient with RCE: folds of Bowman layer



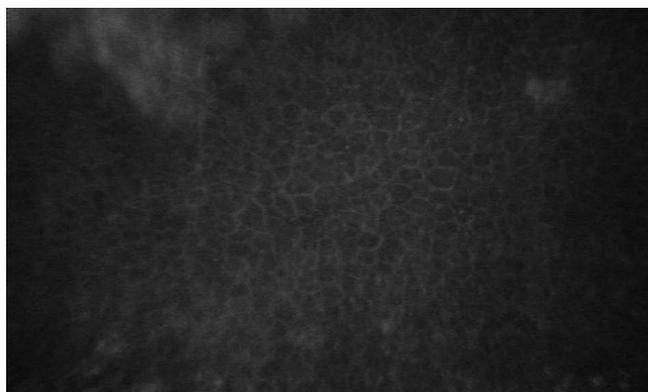
**Рис. 7.** Конфокальная микроскопия роговицы у пациента с РЭР: дендриформные клетки Лангерганса, локальные помутнения и включения в боуеновой мембране

**Fig. 7.** Confocal microscopy of the cornea in patient with RCE: dendritic Langerhans cells, local opacities and inclusions at the Bowman layer



**Рис. 8.** Конфокальная микроскопия роговицы у пациента с РЭР: локальная десквамация эпителиальных клеток, включения в эпителии

**Fig. 8.** Confocal microscopy of the cornea in patient with RCE: local desquamation of the epithelial cells, inclusions at the epithelium



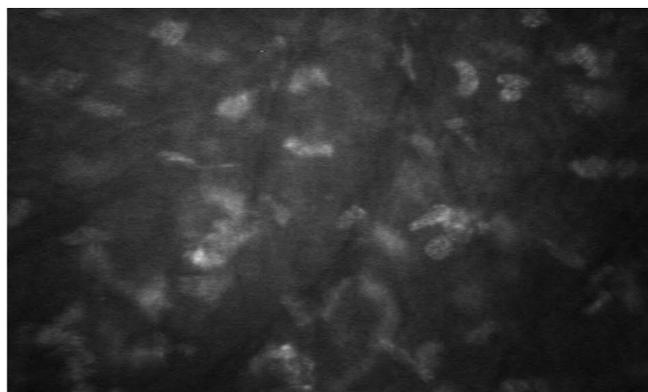
**Рис. 9.** Конфокальная микроскопия роговицы пациента с РЭР: полиморфизм крыловидных эпителиоцитов, интраэпителиальный дебрис

**Fig. 9.** Confocal microscopy of the cornea in patient with RCE: wing cells polymorphism, intraepithelial debris

- для создания временного гиперосмолярного градиента и повышения адгезии эпителия к базальной мембране — инстиляции гипертонического раствора хлорида натрия 3 % в монодозах 3–4 раза в день в течение трех месяцев;

- для пролонгированного увлажнения корнеального эпителия в ночное время, стимуляции репаративной регенерации, противовоспалительного эффекта и противодействия прилипанию эпителия к тарзальной конъюнктиве — мазь ПАРИН-ПОС® на ночь в течение 1 года. Эффективность данного смазывающего средства на основе гепарина была показана в ряде работ, посвященных лечению торпидных язв роговицы, различных форм сухого глаза и других заболеваний глазной поверхности [29, 30].

Применение консервативного лечения показало наилучшие результаты в 1-й группе, в которой за весь период наблюдений рецидивы эрозии роговицы не выявлялись.



**Рис. 10.** Конфокальная микроскопия роговицы пациента с РЭР: отек экстрацеллюлярного матрикса, визуализируемый под складчатой боуеновой мембраной

**Fig. 10.** Confocal microscopy of the cornea in patient with RCE: extracellular matrix edema, which is visualized under the folds of Bowman layer

Эффективность лечения пациентов второй группы была ниже: отсутствие рецидивов в течение 1 года отмечалось в трех случаях, снижение частоты рецидивов — в 10 случаях, сохранение частоты рецидивов — в 6 случаях.

Ни одному из пациентов третьей группы не удалось добиться устойчивой ремиссии в течение года, однако снижение частоты рецидивов отмечалось на 21 глазу, сохранение исходной частоты — на 17 глазах.

Всем пациентам с частотой рецидивов на фоне терапии более одного в месяц (41 человек — 59,4 %) была выполнена ФТК с предварительной механической дезэпителизацией зоны роговицы диаметром 7–8 мм и абляцией боуеновой мембраны на глубину 20 мкм с применением оптически нейтрального профиля абляции, конгруэнтного кривизне роговицы с помощью эксимерного лазера «МикроСкан-Визум» (ООО «Оптосистемы», Россия). Поскольку у большинства пациентов отмечалась нестабильность рефракции и кератотопограммы при последовательных измерениях, то при наличии сопутствующих рефракционных нарушений их коррекцию не проводили, планируя повторное рефракционное вмешательство после стабилизации состояния роговицы. Операцию завершали промыванием конъюнктивальной полости раствором антисептика (пиклоксидин 0,05 %) и наложением бандажной контактной линзы. В послеоперационном периоде до завершения реэпителизации пациентам рекомендовали проводить инстилляцию бромфенака 0,09 % 1 раз в сутки (с целью купирования воспалительной реакции и обезболивания) и левофлоксацина 0,5 % 4 раза в сутки (для профилактики инфекционных осложнений). После достижения реэпителизации, которая наступала в среднем через  $72 \pm 24$  часа, пациентам рекомендовали проводить инстилляцию дексаметазона 0,1 % по нисходящей схеме в течение 4-х недель с переводом на циклоспорин А 0,05 % дважды в день в течение 1 года, инстилляцию ХИЛОПАРИН-КОМОД® 3–6 раз в день и ПАРИН-ПОС® на ночь на 1 год. В 6 случаях при выявлении признаков ДМЖ через 3 месяца после ФТК была рекомендована терапевтическая гигиена век. За весь период послеоперационного наблюдения был выявлен только 1 случай незавершенного рецидива эрозивного процесса, купированный на ранней стадии наложением бандажной

контактной линзы на 1 неделю и дополнительными к рекомендованной выше терапии инстилляциями гипертонического раствора хлорида натрия 3 % на 3 месяца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РЭР, как и большинство персистирующих заболеваний, представляет собой сложную проблему, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению. Разработанный патогенетически ориентированный алгоритм терапевтического лечения показал наибольшую эффективность в группе пациентов с редкими эпизодами рецидива, не превышающими 2–4 раз в год, обеспечив достижение стойкой ремиссии. В остальных группах, несмотря на субъективное улучшение состояния пациентов, большинство из которых отметило снижение частоты и облегчение тяжести рецидивов, сохранялась высокая активность процесса, что потребовало проведения хирургического лечения. Выполнение ФТК с применением оптически нейтрального профиля абляции позволило избежать гиперметропического сдвига у всех пациентов (изменение рефракции роговицы относительно дооперационного уровня не превышало 0,4 дптр). Использование комплексной послеоперационной терапии с включением гепарин-содержащих препаратов в инстилляционной (ХИЛОПАРИН-КОМОД®) и мажевой форме (ПАРИН-ПОС®) позволило добиться устойчивого заживления эрозии роговицы с прочной адгезией эпителия к подлежащим тканям без формирования клинически значимой субэпителиальной фиброплазии практически в 100 %.

Таким образом, высокая эффективность ФТК с последующим патогенетически ориентированным фармакологическим сопровождением может быть обоснованием для более широкой рекомендации данного подхода при лечении РЭР с частотой рецидивов более 1 раза в месяц.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Н.В. — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, подбор иллюстративного материала, редактирование статьи;  
Мушкова И.А. — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;  
Бабицкая И.А. — сбор данных, написание текста, подбор иллюстративного материала;  
Дога А.В. — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ewald M, Hammersmith KM. Review of diagnosis and management of recurrent erosion syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(4):287–291. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32832c9716.
- Xu K., Kam K.W., Young A.L., Jhanji V. Recurrent corneal erosion syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012;1(6):349–354. DOI: 10.1097/APO.0b013e31827347ae
- Пронкин И.А., Майчук Д.Ю. Рецидивирующая эрозия роговицы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения. *Офтальмохирургия*. 2015;1:62–67. [Pronkin I.A., Maychuk D.Y. Recurrent corneal erosion: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Ophthalmosurgery = Ophthalmokhirurgiya*. 2015;1:62–67 (In Russ.)].
- Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Амир М.П.А.Н., Марченко Н.Р., Макарова М.А., Бородин Н.Р., Федоров А.А., Смиренная Е.В. Рецидивирующая эрозия роговицы. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2010;10(1):51–53. [Kasparova E.A., Kasparov A.A., Amir M.P.A.N., Marchenko N.R., Makarova M.A., Borodina N.R., Fedourov A.A., Smirennaya E.V. Recurrent corneal erosion. *Refractive surgery and ophthalmology = Refraktionnaya khirurgiya i oftalmologiya*. 2010;10(1):51–53 (In Russ.)].
- Труфанов С.В. Рецидивирующая эрозия роговицы: современный взгляд на проблему. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):317–324. [Trufanov S.V. Recurrent corneal erosion: modern view of the problem. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(5):317–324 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136052317
- Ramamurthi S., Rahman M.Q., Dutton G.N., Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)*. 2006;20(6):635–644. DOI: 10.1038/sj.eye.6702005
- Martin R. Cornea and anterior eye assessment with slit lamp biomicroscopy, specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):195–201. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_649\_17
- Pflugfelder S.C., Solomon A., Stern M.E. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea*. 2000;19(5):644–649. DOI: 10.1097/00003226-200009000-00009
- Heyworth P., Morlet N., Rayner S. Natural history of recurrent erosion syndrome — a 4 year review of 117 patients. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:26–28. DOI: 10.1136/bjo.82.1.26

А.В. Дога, Н.В. Майчук, И.А. Мушкова, И.А. Бабицкая

Контактная информация: Майчук Наталия Владимировна drmaichuk@ya.ru

10. Fraunfelder F.W., Cabezas M. Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lens. *Cornea*. 2011;30:164–166. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e84689
11. Fraunfelder F.W., Cabezas M. Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lens. *Cornea*. 2011;30(2):164–166. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e84689
12. Ziakas N.G., Boboridis K.G., Terzidou C. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(7):683–687. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02304.x
13. Yoon K.C., Choi W., You I.C., Choi J. Application of umbilicalcord serum eye-drops for recurrent corneal erosions. *Cornea*. 2011;30(7):744–748. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820d850f
14. Wang L., Tsang H., Coroneo M. Treatment of recurrent corneal erosion syndrome using the combination of oral doxycycline and topical corticosteroid. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(1):8–12. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2007.01648.x
15. Suri K., Kosker M., Duman F., Rapuano C.J., Nagra P.K., Hammersmith K.M. Demographic patterns and treatment outcomes of patients with recurrent corneal erosions related to trauma and epithelial and Bowman layer disorders. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6):1082.e2–1087.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.07.022
16. Malecha M.A. Anterior stromal puncture for recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30(2):496–498. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00618-7
17. Должич Р.Р., Пятницкая В.В., Малютин И.С. Патогенетическое обоснование и оценка эффективности лазерной передней кернеопунктуры в комплексном лечении пациентов с рецидивирующей эрозией роговицы. *Офтальмохирургия*. 2009;5:21–24. [Dolzich R.R., Pyatnitskaya V.V., Maluytina I.S. Pathogenetic substantiation and assessment of the effectiveness of laser anterior corneopuncture in the complex treatment of patients with recurrent corneal erosion. *Ophthalmosurgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2009;5:21–24 (In Russ.)].
18. Rubinfeld R.S., MacRae S.M., Laibson P.R. Successful treatment of recurrent corneal erosion with Nd:YAG anterior stromal puncture. *Am J Ophthalmol*. 1991;111:252–255. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72277-9
19. Wong V.W., Chi S.C., Lam D.S. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized controlled trial. *Cornea*. 2009;28(2):152–156. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818526ec
20. Труфанов С.В., Федоров А.А., Мамиконян В.Р., Маложен С.А., Карамян А.А., Текеева Л.Ю. Метод абразивной шлифовки Боуеновой мембраны алмазным бором. Экспериментально-морфологическое исследование. *Офтальмология*. 2018;15(2):176–181. [Trufanov S.V., Fedorov A.A., Mamikonyan V.R., Tekeeva I.Y., Malozhen S.A., Karamyan A.A. Experimental Study of Diamond Burr Polishing Methods of Bowman's Membrane. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2018;15(2):1760181 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2-176-181
21. Baryla J., Pan Y.L., Hodge W.G. Long-term efficacy of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosion syndrome. *Cornea*. 2006;25(10):1150–1152. DOI: 10.1097/01.ic0.0000240093.65637.90
22. Pogorelov P., Langenbucher A., Kruse F., Seitz B. Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry). *Cornea*. 2006;25(7):774–777. DOI: 10.1097/01.ic0.0000214801.02195.d4
23. Егоров Е.А. Гиалуроновая кислота: применение в офтальмологии и терапии синдрома «сухого глаза». *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2013;14(2):71–77. [Egorov E.A. Hyaluronic acid: its usage in ophthalmology and in treatment of dry eye syndrome. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2013;14(2):71–77 (In Russ.)].
24. Aronson S.B., Elliott J.H., Moore T.E., Jr., O'Day D.M. Pathogenetic approach to therapy of peripheral corneal inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1970;70(1):65–90. DOI: 10.1016/0002-9394(70)90670-7
25. Bozac E., Brief G., Margesco F., Munteanu H. Heparin in the treatment of ocular burns caused by bases. *Ann Ocul (Paris)*. 1967;200(6):693–700.
26. Ткаченко Н.В., Астахов С.Ю. Опыт применения «хилопарина» в клинической практике. *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(4):53–62. [Tkachenko N.V., Astakhov S.Yu. Experience of the use of Hyloparin in clinical practice. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014;VII(4):53–62 (In Russ.)].
27. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В. Применение раствора Хилопарин-комод в офтальмологической практике. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2014;14(4):1–6. [Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V. Application of the solution Hylo-parin-COMOD® in ophthalmological practice (pilot study). *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2014;4:207–212 (In Russ.)].
28. Панова И.Е., Титов А.В., Мирсаитова Д.Р. Слезозаместительная терапия в медикаментозном сопровождении пациентов после кераторефракционной операции Femto-LASIK. *Офтальмология*. 2020;17(2):274–280. [Panova I.E., Titov A.V., Mirsaitova D.R. Tear Replacement Therapy in Medical Support of Patients after Femto-LASIK Keratorefractive Surgery. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2020;17(2):274–280 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-2-274-280
29. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Оганезова Ж.Г., Тибиева З.У., Дзукаева Д.С. Результаты применения гепарин-содержащего смазывающего средства в лечении синдрома «сухого глаза». *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2017;3:135–140 [Egorov E.A., Romanova T.B., Oganезova J.G., Tibieva Z.U., Dzuкаeva D.S. Results of application of heparin-containing lubricant in the treatment of dry eye syndrome. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2017;3:207–212 (In Russ.)].
30. Романова Т.Б., Рабаданова М.Г., Рыбакова Е.Г. Применение гепариносодержащего смазывающего средства в клинической практике. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2018;1:60–64. [Romanova T.B., Rabadanova M.G., Rybakova E.G. The use of heparin-containing lubricant in clinical practice. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya* 2018;1:60–64 (In Russ.)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Дога Александр Викторович  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе  
<https://orcid.org/0000-0002-4129-3765>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Майчук Наталия Владимировна  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии  
Бескудниковский б-р, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-8740-3766>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Мушкова Ирина Альфредовна  
доктор медицинских наук, заведующая отделом лазерной рефракционной хирургии  
Бескудниковский б-р, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-5601-8280>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бабицкая Ирина Алексеевна  
врач-ординатор  
Бескудниковский б-р, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4926-9484>

## ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Doga Alexander V.  
MD, PhD, Professor, deputy general director for research and clinical work  
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-4129-3765>

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Maychuk Nataliya V.  
PhD, senior researcher of Department of laser refractive surgery  
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-8740-3766>

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Mushkova Irina A.  
MD, PhD, head of Department of laser refractive surgery  
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-5601-8280>

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Babitskaya Irina A.  
ophthalmologist  
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4926-9484>

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

С.В. Янченко<sup>1,2</sup>А.В. Малышев<sup>1,2</sup>С.Н. Сахнов<sup>1,3</sup>

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

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

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

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):346–354

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

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

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

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Choice of Dry Eye Therapy Depending on Ocular Surface Condition

S.V. Yanchenko<sup>1,2</sup>, A.V. Malyshev<sup>1,2</sup>, S.N. Sakhnov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University  
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital  
1<sup>st</sup> May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

<sup>3</sup> Krasnodar branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

## ABSTRACT

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

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

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

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

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

**There is no conflict of interests**

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

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

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

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

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

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

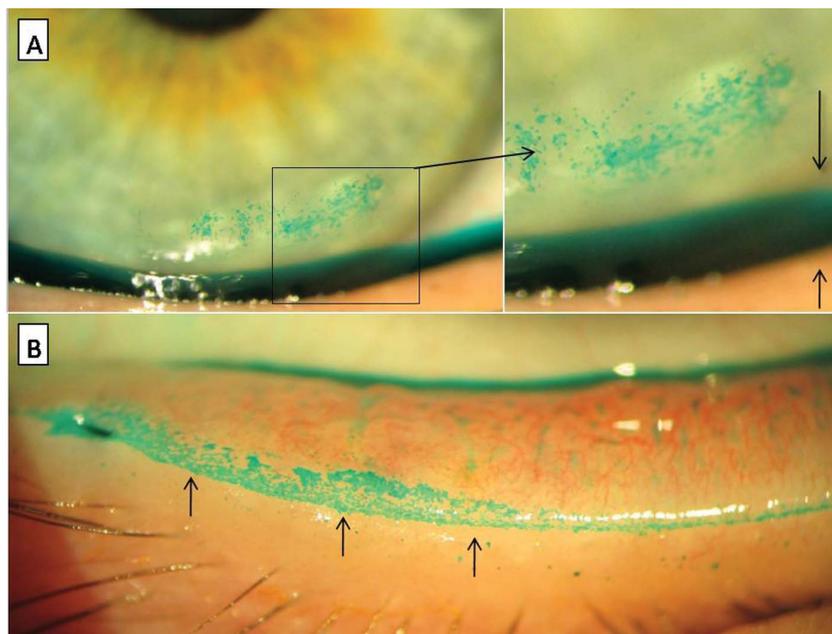
**Цель:** разработать подходы к дифференцированной заместительной терапии у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) легкой и средней степени тяжести.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

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

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

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



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

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

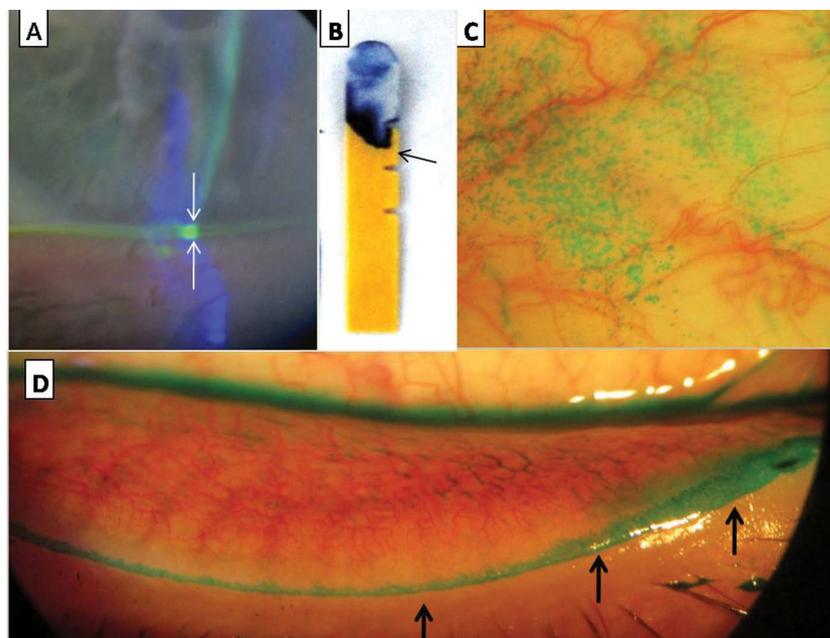
К критериям вододефицита относили: величину теста Ширмера-1  $<15$  мм (рис. 2B); снижение индекса слезного мениска меньше 2:1 (рис. 2A, 4A); уменьшение высоты нижнего слезного мениска по данным ОКТ  $<300$  мкм (рис. 4C). Критерием муцинодефицита («заякоренных» муцинов) считали повышение показателя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

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

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

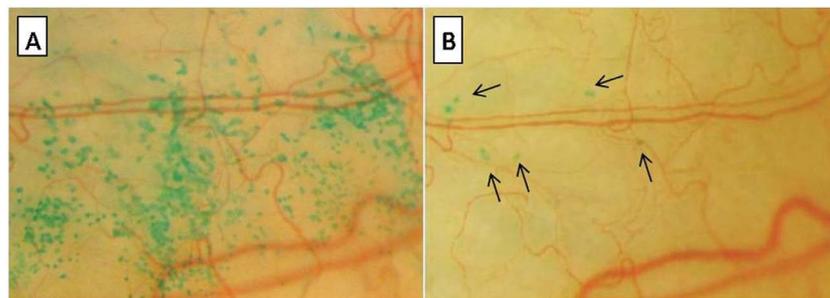
Критерии исключения для первой и второй группы: ССГ тяжелой и особо тяжелой степени; отсутствие значимых субъективных симптомов ССГ (OSDI  $<15$  баллов) и объективных признаков заболевания при легком снижении функциональных тестов, отражающих состояние глазной поверхности ( $15$  мм  $>$  тест Ширмера-1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

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



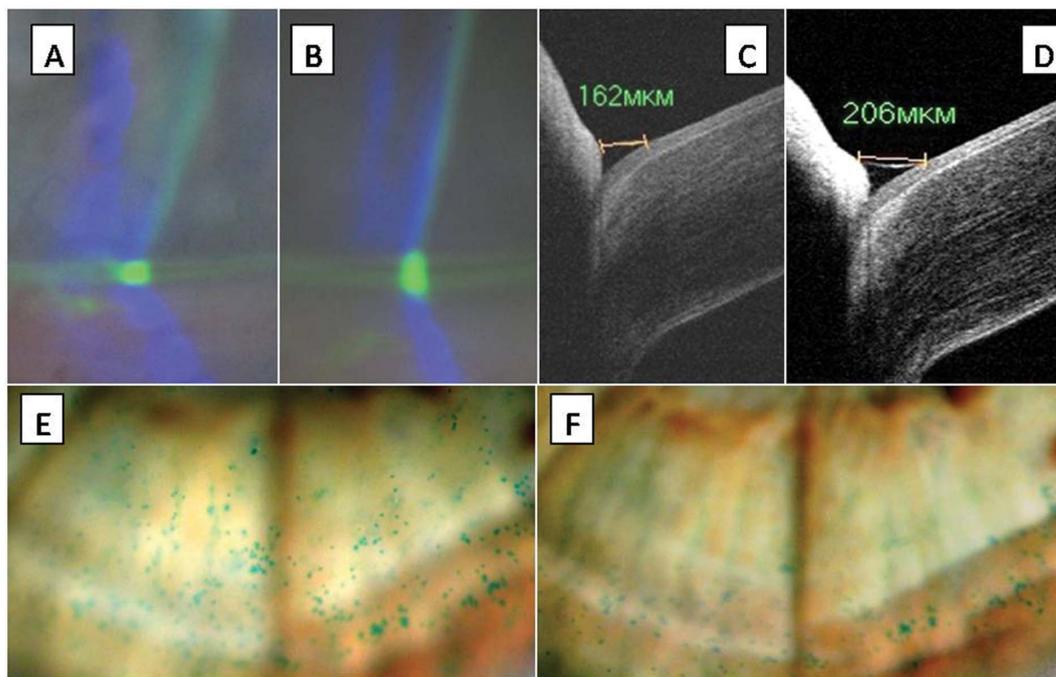
**Рис. 2.** Состояние глазной поверхности у пациента с гипосекреторным ССГ средней тяжести в условиях липидо-водо-муцинодефицита: А — уменьшение высоты нижнего слезного мениска (окрашивание флюоресцеином, индекс мениска 1:1), вододефицит; В — снижение значения теста Ширмера-1 до 7 мм (вододефицит); С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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ВЫВОДЫ

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

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

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

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

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

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

## ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

## Новые лекарственные препараты для офтальмологии на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила (экспериментальное исследование)



А.Ф. Габдрахманова<sup>1</sup> С.А. Мещерякова<sup>1</sup> Ф.Х. Нильдияров<sup>1</sup> С.А. Курбанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Ленина, 3, Уфа, 450000, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 10»  
ул. Нольцевая, 47, Уфа, 450182, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

### Офтальмология. 2021;18(2):355–360

**Целью** работы явилась разработка новых лекарственных препаратов для офтальмологии на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и метилурацила. **Материал и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 10 кроликах с массой тела 3,5–4,0 кг породы шиншилла на модели термического ожога роговицы на глазах 6 кроликов и химического ожога роговицы на глазах 4 кроликов. Проведена терапия с применением лекарств: глазная мазь — при термических ожогах, глазных лекарственных пленок на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и метилурацила — при химических ожогах. **Результаты.** Применение глазной мази на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила при термическом ожоге привело к уменьшению гиперемии конъюнктивы и рассасыванию отека роговицы на 4–5-е сутки. На 14-й день терапии микроскопическая картина роговицы кроликов имела обычную нормальную структуру. Применение глазных лекарственных пленок (ГЛП) на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и метилурацила при химическом ожоге дало следующие результаты: наблюдалась центростремительная эпителизация эрозии роговицы, регенерация эпителия на фоне применения ГЛП с метилурацилом была выше, и тотальная эпителизация достигнута на 7-е сутки наблюдения, в отличие от использования ГЛП на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила, при котором тотальная эпителизация наступила на 14-е сутки. Полное восстановление поверхностного эпителиального слоя роговицы в обеих группах наблюдалась на 21-е сутки. **Выводы.** Применение новых лекарственных средств на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и метилурацила в различных видах ожогов роговицы показало хорошую переносимость на глазах экспериментальных животных, сократило сроки лечения. Была достигнута высокая ранозаживляющая эффективность.

**Ключевые слова:** глазная мазь с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, глазная лекарственная пленка с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, термический и кислотный ожог роговицы, кератопротекция

**Для цитирования:** Габдрахманова А.Ф., Мещерякова С.А., Нильдияров Ф.Х., Курбанов С.А. Новые лекарственные препараты для офтальмологии на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила (экспериментальное исследование). *Офтальмология*. 2021;18(2):355–360. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-355-360>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# New Drugs for Ophthalmology Based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil (Experimental Research)

A.F. Gabdrakhmanova<sup>1</sup>, S.A. Mesheryakova<sup>1</sup>, F.H. Hildiyarov<sup>1</sup>, S.A. Kurbanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University  
Lenina str., 3, Ufa, 450000, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 10  
Kol'tsevaja str., 47, Ufa, 450112, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):355–360**

**Purpose:** develop of new drugs for ophthalmology based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil. **Materials and methods.** An experimental study was carried out on 10 rabbits with a body weight of 3.5–4.0 kg of chinchilla breed. A thermal burn of the cornea in the eyes of 6 rabbits and a chemical burn of the cornea in the eyes of 4 rabbits were modeled. Therapy with the use of drugs was carried out: ophthalmic ointment — in thermal burns, ophthalmic medicinal films based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil in chemical burns. **Results.** The use of ophthalmic ointment based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil for thermal burns led to a decrease in conjunctival hyperemia and resorption of corneal edema by 4–5 days. On the 14th day of therapy, the microscopic picture of the rabbits cornea had the usual normal structure. The use of 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil based ophthalmic drug films yielded the following results: centripetal epithelialization of corneal erosion was observed, epithelial regeneration was higher with the use of methyluracil eye drug films and total epithelization was achieved on the 7th day of observation than when using eye drug films based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil, where total epithelization occurred on the 14th day. Complete restoration of the surface epithelial layer of the cornea in both groups was observed on the 21st day. **Conclusions.** The use of new drugs based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil in various types of corneal burns showed good tolerance in the eyes of experimental animals, shortened the treatment time, and achieved high wound healing efficacy.

**Keywords:** ophthalmic ointment with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil, ophthalmic drug film with methyluracil and 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil, thermal and acid corneal burns, keratoprotection

**For citation:** Gabdrakhmanova A.F., Mesheryakova S.A., Hildiyarov F.H., Kurbanov S.A. New Drugs for Ophthalmology Based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil (Experimental Research). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):355–360. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-355-360>

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

**There is no conflict of interests**

Создание лекарственных средств в офтальмологии, обладающих регенеративными и противовоспалительными свойствами, является актуальной задачей. Антибактериальные, противовирусные и противоглаукомные препараты, консервирующие агенты, кортикостероиды, широко используемые в лечении различных глазных заболеваний, оказывают кератопатическое действие, нарушая прозрачность роговицы. Как известно, эпителий роговицы представляет собой самообновляющуюся ткань и обеспечивает непрерывный запас пролиферирующих клеток для регенерации эпителия [1].

Послеоперационный отек роговицы — наиболее часто встречаемое патологическое состояние в амбулаторном лечении пациентов, перенесших операцию по поводу осложненной катаракты. В большинстве случаев высокую вероятность отека роговицы можно прогнозировать еще на этапе диагностического осмотра, если у пациента имеется плотная катаракта, подвывих хрусталика, слабость цинновых связок при псевдоэкзофтальмическом синдроме, мелкая передняя камера, спаечные процессы и т.д. Исходная патология роговицы может осложнять выполнение операции, увеличивать продолжительность хирургического вмешательства.

Расширение арсенала биологически активных веществ ранозаживляющего действия, в том числе

обладающих фагоцитарной активностью, представляет научный и практический интерес.

**Целью** исследования явилась разработка новых лекарственных препаратов для офтальмологии на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и метилурацила.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были выполнены согласно правилам лабораторной практики в Российской Федерации, в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Strasburg, 1986), согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя, а также с руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [2].

Были разработаны различные лекарственные формы: глазная мазь на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и глазные лекарственные пленки (ГЛП) на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила, ГЛП с метилурацилом (рис. 1, 2).

Эксперименты были проведены на 10 кроликах с массой тела 3,5–4,0 кг породы шиншилла. Экспериментальной моделью служили термический (на глазах 6 кроликов) и химический ожог роговицы (на глазах 4 кроликов). В лечении термических ожогов



**Рис. 1.** Глазная мазь на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила

**Fig. 1.** 6-methyl-3- (thietan-3-yl) uracil-based eye ointment

роговицы применяли глазную мазь на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила. В лечении химических ожогов роговицы использовали глазные лекарственные пленки на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и метилурацила.

Кролики с правыми глазами составили опытную группу, с левыми глазами — контрольную. Животные находились в стационарных клетках, индивидуально. В качестве корма был использован стандартный комбикорм гранулированный полнорационный ПЗК-92. Кормление кроликов осуществляли по нормативам в соответствии с видом животных. Водопроводную очищенную воду кроликам давали без ограничений в поилках.

Экспериментальный термический ожог вызывали по методике, сходной с таковой по данным литературы [3–5]. Накладывали блефаростат на веки и в конъюнктивальный мешок для анестезии закапывали 0,4 % раствор оксибупрокаина (инокаина) двукратно с интервалом в 1 минуту. Воду температурой 80–85° по Цельсию набирали в шприц объемом 10,0 мл, температуру кипяченой воды измеряли цифровым термометром Rx-300 hexant, затем закапывали в центральную зону роговицы по 30 капель в течение 20 с. После нанесения ожога через 7–10 мин наблюдали отек и помутнение роговицы, выраженную гиперемию конъюнктивы (рис. 3).

Затем закладывали глазную мазь на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в правые глаза кроликов и 20 % солкосерил в левые глаза.

Модель кислотного ожога роговицы была выполнена по методу Обенбергера [6, 7]. Эта модель широко используется для исследования репаративных процессов роговичного эпителия, поскольку процессы, развивающиеся после кислотного ожога роговицы у кроликов, включают



**Рис. 2.** Глазные лекарственные пленки: слева — на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила, справа — с метилурацилом

**Fig. 2.** Ophthalmic drug films: on the left — based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl) uracil, on the right — with methyluracil



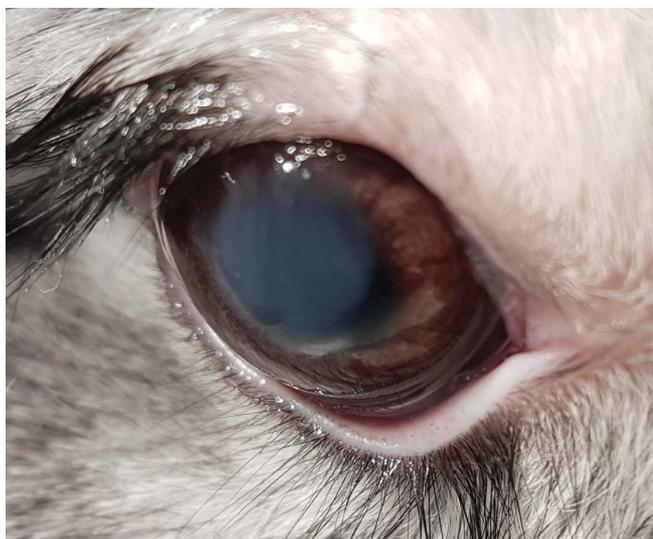
**Рис. 3.** Глаз кролика после термического ожога

**Fig. 3.** Rabbit eye after thermal burn

все компоненты, имеющие место при повреждении глаза у человека. Кислотный ожог III степени вызывали аппликацией диска фильтровальной бумаги (в виде круга диаметром 8 мм), смоченной в 3 % растворе уксусной кислоты, с экспозицией 5 секунд. Предварительно перед моделированием ожога у животных глаза обезболивали закапыванием двукратно с интервалом в 1 минуту 0,4 % раствора инокаина (Sentiss, Индия). Затем промывали роговицу 0,9 % физиологическим раствором на протяжении 10–12 минут.

Далее закладывали глазную лекарственную пленку на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в правые глаза кроликов и глазную лекарственную пленку с метилурацилом в левые глаза.

Всем кроликам с целью профилактики развития вторичной инфекции проводили инстилляцию 0,3 % раствора тобрамицина по одной капле 4 раза в день в течение всего периода эксперимента. Животных наблюдали ежедневно в течение 21 дня. Клиническое исследование включало осмотр переднего отрезка глаз с помощью фокального и бокового освещения и фоторегистрацию. Оценка состояния глаз проводили по следующим



**Рис. 4.** Глаз кролика после кислотного ожога

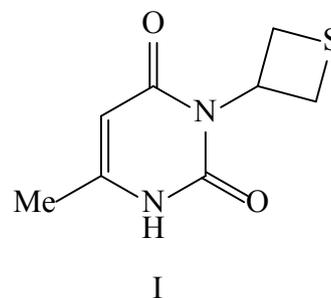
**Fig. 4.** Rabbit eye after acid burn

признакам: степень выраженности воспалительной реакции, величина и глубина дефекта, прозрачность и интенсивность помутнения роговицы. Для оценки регенераторного эффекта используемых лекарственных средств применяли метод биомикроскопии с флуоресцеиновым тестом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил синтезируют по методике, описанной в патенте Российской Федерации на изобретение RU 2485118 [8]. Известно, что 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил стимулирует защитную активность фагоцитов, обладает противомикробной активностью [9]. Эпителий роговицы вырабатывает собственный экстрацеллюлярный матрикс, который прикрепляется к нижележащему слою Боумена и обеспечивает структурную поддержку, регулирует с помощью различных рецепторов эпителиальную миграцию, пролиферацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [10].

**Технология приготовления мази:** на первом этапе проводили подготовку основного технологического сырья — субстанцию 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила, в качестве основы для получения мази использовали вазелин (сорт для глазных мазей — дополнительно очищенный при помощи активированного угля) и ланолин безводный в соотношении 9:1. Мазевую основу получали путем сплавления вышеназванных компонентов с последующей стерилизацией в сушильно-стерилизационном шкафу при температуре 180 °С. Субстанцию просеивали через сито № 1, чтобы освободить от механических включений, и высушивали в сушильном шкафу при температуре 40–45 °С. Сухой материал подвергали гомогенизации с помощью шаровой мельницы или кофемолки. Контролировали при помощи микроскопии степень дисперсности, которая должна составлять не более 25 мкм. Не допускалось наличие частиц



**Рис. 5.** Химическая формула 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила

**Fig. 5.** Chemical formula of 6-methyl-3-(thietan-3-yl) uracil

размером более 90 мкм. Полученный порошок использовали в качестве одного из основных компонентов противоожоговой мази. Технологический процесс приготовления мази осуществляется следующим образом. Так как субстанция не растворима в маслах и воде, ее вводили в состав мази по типу суспензии. Для этого в реактор, оборудованный комбинированной мешалкой, рубашкой для нагревания (охлаждения) и внешним гомогенизатором, вносили субстанцию и растирали с 1/2 расплавленной мазевой основы от навески субстанции. Затем вещества тщательно измельчали и диспергировали до высокой степени дисперсности. Процесс идет при температуре 40–50 °С. В полученную массу мазевой основы и субстанции при непрерывном перемешивании вносили остаток мазевой основы и проводили гомогенизацию до получения однородной массы. Степень гомогенизации оценивали визуально и с помощью микроскопа. Мазь должна быть визуально гомогенна, не допускается наличие частиц размером более 90 мкм. Фасовка мази производится на фасовочном автомате в стерильные баночки с навинчивающимися пластмассовыми крышками и с простерилизованными пергаментными прокладками массой не более 10 г.

Безопасность производства оговаривается соответствующими разделами регламента и инструкциями по технике безопасности. Для обеспечения санитарных норм помещения, где производится, фасуется и упаковывается мазь, оснащают приточно-вытяжной вентиляцией, системой кондиционирования и бактерицидными УФ-лампами. По степени пожаро- и взрывоопасности производство мази относится к категории «В», по санитарным нормам проектирования — нетоксично, по правилам устройства электроустановок — невзрывоопасно. Побочные продукты, сточные воды и выбросы в атмосферу при производстве мази отсутствуют.

Предлагаемую глазную мазь закладывают в конъюнктивную полость 2–3 раза в день в течение 7–14 дней.

Таким образом, разработанная нами глазная мазь содержит в качестве биологически активного вещества 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил (рис. 5), а в качестве мазевой основы — вазелин и ланолин, взятые в соотношении 9:1, при следующем содержании компонентов



**Рис. 6.** Глаз кролика после лечения с применением мази на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила

**Fig. 6.** Rabbit eye after treatment with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil ointment

в мас. %: 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил — 10, вазелин-ланолиновая основа — 90.

У всех экспериментальных животных после термического и химического ожога через 10–15 минут наблюдали слезотечение, конъюнктивальную инъекцию, легкую светобоязнь. На первые сутки лечения отмечалась выраженная гиперемия конъюнктивы, инъекция сосудов склеры, отек эпителия роговицы в оптической зоне. Площадь поврежденной поверхности роговицы была одинаковой в обеих группах, так как ожог наносили всем кроликам строго единообразно. При осмотре видимые признаки первичного инфицирования отсутствовали. В течение первых 3 суток после ожога в опытной группе сохранялась выраженная инъекция сосудов конъюнктивы, на 4–5-е сутки отмечалась положительная динамика — гиперемия сосудов конъюнктивы значительно уменьшилась, отек эпителия роговицы отсутствовал. В то же время в контрольной группе инъекция сосудов конъюнктивы сохранялась в течение первых 5 суток, а уменьшилась лишь к 7-м суткам с наличием умеренного отека эпителия роговицы. На 14-е сутки наблюдения микроскопическая картина роговицы кроликов имела обычную нормальную структуру (рис. 6).

Технологический процесс приготовления ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом проводили по следующей методике. В асептических условиях в герметично закрывающуюся емкость помещали поливиниловый спирт и заливали заранее приготовленный водный раствор 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила. Оставляли при комнатной температуре в течение 12 часов для полного набухания поливинилового спирта. Затем раствор полимера термостатировали при температуре 80–90 °С до его полного растворения и фильтровали через стерилизующий фильтр, разливали в простерилизованные формы с ячейками стерильной пипеткой. Подложку с ячейками помещали в термостат и высушивали при температуре 45 °С, достаточной влажности 10 %. Полученную пленку вынимали из ячеек и помещали



**Рис. 7.** Глаз кролика после лечения с применением глазной лекарственной пленки

**Fig. 7.** Rabbit eye after treatment with ophthalmic drug membrane

в стерильные флаконы по 10 мл и герметично укупуривали под обкатку.

При экспериментальном химическом ожоге на фоне лечения получены следующие результаты. Эпителизация эрозии роговицы происходила центростремительно — от лимбальных бугорков к центру роговицы. Скорость регенерации переднего эпителия при применении ГЛП с метилурацилом (контроль) была выше, чем при использовании ГЛП на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила (опытная группа). Воспалительная инфильтрация не определялась, и происходила тотальная эпителизация в контрольной группе на 7-е сутки наблюдения. В опытной группе тотальная эпителизация наступила на 14-е сутки лечения, при этом сохранялись воспалительно-клеточные инфильтраты в строме лимба. Анализ изменений на 21-е сутки наблюдения показал полное восстановление поверхностного эпителиального слоя роговицы, исчезновение воспалительных явлений, а инфильтрация и межклеточный отек отсутствовали (рис. 7).

## ВЫВОДЫ

Применение глазной мази на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в лечении термического ожога и глазных лекарственных пленок с метилурацилом, с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом в лечении химического ожога роговицы показало их хороший лечебный эффект и нормальную переносимость на глазах экспериментальных животных. Терапия вышеуказанными препаратами привела к более быстрому, более структурированному и анатомически правильному заживлению поражений роговицы. Экспериментально-клиническая оценка новых разработанных лекарственных форм, которая проводилась на кроликах, показала высокую ранозаживляющую эффективность, ускорила лечебный

процесс, хорошо переносится и удобна в использовании. Показателем клинического выздоровления считается восстановление эпителиально-стромального пласта роговицы. Лечебный эффект глазной пленки на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила подобен глазной пленке из метилурацила и может служить альтернативой при ожоговых процессах глаза.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Габдрахманова А.Ф. — концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка, научное редактирование;  
Мещерякова С.А. — техническое редактирование, концепция и дизайн исследования, подготовка иллюстраций;  
Кильдияров Ф.Х. — техническое редактирование, концепция и дизайн исследования, подготовка иллюстраций;  
Курбанов С.А. — сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка, подготовка иллюстраций, оформление библиографии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Di Girolamo N. Moving epithelia: Tracking the fate of mammalian limbal epithelial stem cells. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:203–225. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2015.04.002
- Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачёва. М.: Профиль-2С.; 2010. 358 с. [Guide on laboratory animals and alternative models in biomedical research. Ed. by N.N. Karkishhenko, S.V. Grachev. Moscow: Profil' 2S; 2010. 358 p. (In Russ.)].
- Ernest P, Rhem M., McDermott M. Phacoemulsification conditions resulting in terminal wound injury. *J. Cataract Refract. Surg.* 2001;27:1829–1839. DOI: 10.1016/S0886-3350(01)00908-7
- Olson M.D., Miller K.M. In-air thermal imaging comparison of Legacy. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2005;31:1640–1647. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.01.016
- Керимов К.Т., Джафаров А.И., Гахраманов Ф.С. Ожоги глаз: патогенез и лечение. М.; 2005. 464 с. [Kerimov K.T., Dzhafarov A.I., Gahrmanov F.S. Eye burns: pathogenesis and treatment. Moscow; 2005. 464 p. (In Russ.)].
- Obenberger J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries. *Ophthalmol. Res.* 1975;7:363–367.
- Канюков В.Н., Стадников А.А., Трубина О.М., Яхина О.М. Экспериментальное моделирование травматических повреждений роговицы. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2014;12(173):156–159. [Kanjukov V.N., Stadnikov A.A., Trubina O.M., Jahina O.M. Experimental modeling of traumatic injuries of the cornea. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2014;12(173):156–159 (In Russ.)].
- Катаев В.А., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А., Николаева К.В., Нургалеева Е.А., Фархутдинов Р.Р., Петрова И.В., Кильдияров Ф.Х. 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов. Патент RU 2485118. 2012. [Kataev V.A., Meshcherjakova S.A., Munasipova D.A., Nikolaeva K.V., Nurgaleeva E.A., Farhutdinov R.R., Petrova I.V., Kil'dijarov F.H. 6-methyl-1-(thietanyl-3) uracil, which stimulates the protective activity of phagocytes. Patent RU 2485118. 2012 (In Russ.)].
- Мещерякова С.А., Катаев В.А., Фаттахова И.Я., Николаева К.В., Булгаков А.К. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетан-3-пириимидин-2,4(1H,3H)-дионного ряда. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(9):28–31. [Meshherjakova S.A., Kataev V.A., Fattahova I.Ja., Nikolaeva K.V., Bulgakov A.K. Synthesis and antimicrobial activity of acetanilides and acetylhydrazones of thietan-3-pyrimidine-2,4 (1H, 3H) -dione series. *Pharmaceutical Chemistry Journal = Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal*. 2015;49(9):28–31 (In Russ.)].
- Suzuki K., Saito J., Yanai R., Yamada N., Chikama T., Seki K., Nishida T. Cell-matrix and cell-cell interactions during corneal epithelial wound healing. *Prog Retin Eye Res.* 2003 Mar;22(2):113–133. DOI: 10.1016/S1350-9462(02)00042-3

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Габдрахманова Аня Фавзиевна  
доктор медицинских наук, профессор  
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-1374-5250>

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Мещерякова Светлана Алексеевна  
доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой  
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-0105-6474>

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Кильдияров Фанис Хамидулович  
кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры  
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-4898-2870>

ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 10»  
Курбанов Садырбек Абдувакасович  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог  
ул. Кольцевая, 47, Уфа, 450112, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0002-3724-9411>

## ABOUT THE AUTHORS

Bashkir State Medical University  
Gabbrakhmanova Aniya F.  
MD, Professor  
Lenina str., 3, Ufa, 450000, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-1374-5250>

Bashkir State Medical University  
Mesheryakova Svetlana A.  
MD, head of department  
Lenina str., 3, Ufa, 450000, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-0105-6474>

Bashkir State Medical University  
Kildiyarov Fanis Kh.  
PhD, Associate Professor  
Lenina str., 3, Ufa, 450000, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-4898-2870>

City Clinical Hospital No. 10  
Kurbanov Sadyrbek A.  
PhD, ophthalmologist  
Kol'tsevaia str., 47, Ufa, 450112, Russian Federation  
<http://orcid.org/0000-0002-3724-9411>

## Наш опыт применения олопатадина в лечении детей с аллергическим конъюнктивитом

Т.Н. Воронцова<sup>1</sup>М.В. Зайцева<sup>2</sup>М.А. Храмова<sup>2</sup><sup>1</sup> АО «Поликлинический комплекс»

Московский проспект, 22, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

<sup>2</sup> СПбГБУЗ «Диагностический центр № 7» (глазной) для взрослого и детского населения  
ул. Моховая, 38, Санкт-Петербург, 191028, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):361–367

Авторы проанализировали результаты лечения 53 больных (106 глаз) с аллергическим конъюнктивитом. Все пациенты получали Олопатадин 0,2 % (Визаллергол) в каплях 1 раз в день в течение 1 месяца. До начала терапии, на 14-й и 30-й день терапии брали соскоб с конъюнктивы на наличие эозинофилов, оценивали симптомы воспаления по 4-балльной шкале, проводили биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с окрашиванием лиссаминовым зеленым и оценивали стабильность слезной пленки по Норн. Уже начиная с 14-го дня от начала лечения у большинства пациентов отмечено уменьшение воспалительной реакции конъюнктивы, отделяемого из конъюнктивальной полости, выраженности покрасивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым. При хроническом течении аллергического конъюнктивита препарат особенно эффективен, однако выраженность основных клинических симптомов существенно уменьшается, но полностью не исчезает, что требует продолжения проведения противоаллергической терапии. Лабораторные методы диагностики подтверждают исчезновение эозинофилов в соскобах конъюнктивы больных в результате проведенной терапии препаратом «Визаллергол». При всех вариантах течения аллергического конъюнктивита развивается вторичный синдром сухого глаза, наиболее выраженный при хроническом течении конъюнктивита и нуждающийся в проведении длительной терапии. Препарат разрешен к применению с 2 лет.

**Ключевые слова:** визаллергол, капли, эффективность, дети, аллергический конъюнктивит

**Для цитирования:** Воронцова Т.Н., Зайцева М.В., Храмова М.А. Наш опыт применения олопатадина в лечении детей с аллергическим конъюнктивитом. *Офтальмология*. 2021;18(2):361–367. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-361-367>

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

**Конфликт интересов отсутствует**

## Our Experience Olopatadine Treatment of Allergic Conjunctivitis in Children

T.N. Vorontsova<sup>1</sup>, M.V. Zaitseva<sup>2</sup>, M.A. Chramtsova<sup>2</sup><sup>1</sup> "Polyclinic complex"

Moskovskiy ave., 22, St.-Petersburg, 190013, Russian Federation

<sup>2</sup> St.-Petersburg State Medical Institution "Diagnostic Centre No. 7 (eye) for adults and children"  
Mokhovaya str., 38, St.-Petersburg, 191028, Russian Federation

**ABSTRACT****Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):361–367**

The authors analyzed the treatment results of 53 patients (106 eyes) with allergic conjunctivitis. All patients received Olopatadine 0.2 % (Visallergol) in drops once a day during 1 month. All patients underwent the same tests: scraping from the conjunctiva for the presence of eosinophils, evaluation of the inflammation symptoms using 4-ball scale, biomicroscopy of cornea and conjunctiva with staining by lissamine green and tear film stability (Norn's method). All of the above-mentioned tests were performed before the treatment, on 14-th day and after the course of therapy. The inflammatory reaction of conjunctiva, the amount of discharge in the conjunctival cavity and the staining of the conjunctiva with lissamine green decreased in all patients starting from the 14-th day of treatment. The maximal effectiveness of the drop was registered in patients with the chronic type of allergic conjunctivitis. The manifestation of the disease reduced significantly after 1 month of treatment, but it does not disappear completely. So it is necessary to continue therapy after 1 month. The laboratory methods of diagnosis confirm the effectiveness of Visallergol by disappearance of eosinophils in the conjunctiva scrapings. The secondary dry eye syndrome developed in all types of the allergic conjunctivitis and needs a long-term treatment. The maximal intensity of dry eye syndrome was registered in patients with chronic type of the allergic conjunctivitis. The drop can be used starting from 2 years old.

**Keywords:** visallergol, drops, effect, children, allergic conjunctivitis

**For citation:** Vorontsova T.N., Zaitseva M.V., Chramtsova M.A. Our Experience Olopatadine Treatment of Allergic Conjunctivitis in Children. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):361–367. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-361-367>

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

**There is no conflict of interests**

Хорошо известно, что аллергический конъюнктивит — «воспалительная реакция конъюнктивы на воздействие аллергена, нередко сопровождающаяся воспалительной реакцией краев век...» [1]. В последние годы аллергический конъюнктивит является наиболее распространенным заболеванием аллергической природы и встречается у 15 % населения Земли [2]. Частота встречаемости аллергических заболеваний в России колеблется от 3,3 до 35 % в зависимости от региона, в среднем составляя 16,5 %. У лиц, страдающих аллергией, в 50–90 % случаев поражаются глаза. Наиболее часто в настоящее время выявляется аллергический конъюнктивит. В детском возрасте чаще всего страдают пациенты старшей возрастной группы [3].

Данные по распространенности заболевания различаются, так как аллергический конъюнктивит часто сочетается с другими проявлениями аллергии, что затрудняет процесс его учета по данным медицинской статистики. Многие авторы указывают, что симптомы аллергического конъюнктивита можно встретить у 80–90 % пациентов с другой аллергической патологией [4]. У детей, имеющих атопические заболевания, при аллергическом конъюнктивите выявляют повышенный уровень эозинофилов в крови, в мазках носового секрета и отделяемом из конъюнктивальной полости [3, 5]. Частота поражения глаза обусловлена тем, что в его тканях и структурах представлены все компоненты, необходимые для протекания аллергических реакций. Аллергический конъюнктивит развивается как следствие IgE-опосредованной аллергии и чаще бывает сезонным, реже круглогодичным [5, 6]. Пусковым фактором аллергического конъюнктивита является контакт соответствующего аллергена с конъюнктивой, что вызывает образование IgE. Соединение аллергена с IgE приводит к дегрануляции тучных клеток и выбросу медиаторов: гистамина, серотонина, лейкотриенов и др. Медиаторы, основным из которых является гистамин, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют патофизиологическую

фазу аллергической реакции, проявляющуюся отеком и зудом век, гиперемией конъюнктивы, светобоязнью, слезотечением и слизистым отделяемым [5, 6]. В соответствии с этим в терапии аллергических конъюнктивитов наиболее эффективными представляются местные препараты комбинированного действия, блокирующие, с одной стороны, H1-гистаминовые рецепторы, с другой стороны, стабилизирующие мембраны тучных клеток. Препарат «Олопатадин 0,2 %» (Визаллергол®, Sentiss) является антагонистом гистамина и предотвращает индуцированное гистамином высвобождение воспалительных цитокинов в клетках эпителия конъюнктивы. По результатам исследований *in vitro* препарат также ингибирует высвобождение противовоспалительных медиаторов тучными клетками конъюнктивы. Олопатадин 0,2 % (Визаллергол®, Sentiss) характеризуется длительным периодом действия — до 24 часов, что позволяет закапывать его в конъюнктивальную полость 1 раз в сутки.

Препарат разрешен к применению с 2 лет и является перспективным для использования у детей. Однако в научной литературе имеются сведения об эффективности этого препарата лишь у взрослых пациентов [7–10]. В детском возрасте эффективность применения Олопатадина 0,2 % оценена только в исследовании, выполненном S. Lichtenshtein [11], что послужило стимулом к проведению нашей работы.

**Цель работы** — оценить эффективность терапии аллергического конъюнктивита у детей препаратом «Олопатадин 0,2 %» (Визаллергол, Sentiss).

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Обследованы 53 пациента (106 глаз) с различным течением аллергического конъюнктивита (табл. 1). Диагноз аллергического конъюнктивита был установлен на основе анализа анамнестических данных с выявлением четкой связи обострения или появления клинических симптомов и контакта с установленным аллергеном, а также характерной клинической картины. У части

**Таблица 1.** Распределение больных по течению аллергического конъюнктивита**Table 1.** Distribution of patients according to the course of allergic conjunctivitis

Течение аллергического конъюнктивита / Course of allergic conjunctivitis	Количество / Quantity	
	пациентов / patients	глаз / eyes
Острое / Acute	14	28
Подострое / Subacute	11	22
Хроническое / Chronic	28	56

**Таблица 2.** Динамика жалоб пациентов на фоне терапии препаратом «Визаллергол»**Table 2.** Dynamics of patient complaints during the therapy with Visallergol

Жалобы / Complaints	n	До начала терапии (I) / Before therapy (I)	14-й день терапии (II) / 14th days therapy (II)	1 месяц терапии (III) / 1 month therapy (III)		
		Баллы / Points	Баллы / Points	$P_{I-II}$	Баллы / Points	$P_{I-III}$
Покраснение глаз / Conjunctival hyperemia	53	1,827 ± 0,11	1,034 ± 0,09	<0,01	0,413 ± 0,09	<0,01
Отек век / Edema of eyelids	53	0,931 ± 0,17	0,242 ± 0,08	<0,01	0	<0,01
Слезотечение / Tearing	53	0,448 ± 0,09	0,172 ± 0,07	<0,05	0	<0,05
Отделяемое / Discharge from the conjunctival cavity	53	0,862 ± 0,13	0,344 ± 0,09	<0,01	0	<0,01
Зуд / Itching	53	1,483 ± 0,18	0,723 ± 0,13	<0,01	0,241 ± 0,08	<0,01

детей отмечена четкая сезонность обострения конъюнктивита.

Все пациенты с аллергическим конъюнктивитом получали терапию препаратом «Визаллергол» (Олопатадин 0,2 %) по 1 капле 1 раз в день в течение 1 месяца. До начала терапии, на 14-й день и после курса терапии были проведены визометрия, биомикроскопия глазной поверхности с окрашиванием ее лиссаминовым зеленым (ЛЗ), оценка состояния прероговичной слезной пленки по методу Норна, а также взят соскоб с конъюнктивы на наличие эозинофилов. Соскоб с конъюнктивы век и переходных складок брали после предварительной эпibuльбарной анестезии раствором оксibuпрокаина гидрохлорида одноразовым скальпелем. Содержимое соскоба наносили на предметное стекло, высушивали на воздухе в течение 15–20 минут. После высыхания соскоб передавали в клинику-диагностическую лабораторию СПбГБУЗ «Диагностический центр № 7» (глазной), где его окрашивали по методу Романовского — Гимзе. При этом соскоб сначала фиксировали фиксатором-красителем «Эозин метиленовый синий» по Май-Грюнвальду и на 15 минут наносили краситель «Азур-эозин» по Романовскому. Далее соскоб исследовали с иммерсией под световым микроскопом типа «Биомед» с увеличением 100.

Оценка симптомов воспаления была проведена по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие признака воспаления, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная выраженность признака. Кроме того, пациенты с помощью родителей оценивали свои жалобы по 4-балльной шкале до начала терапии, через 14 дней и после ее проведения.

Поскольку по данным литературы [7, 12] у больных аллергическим конъюнктивитом имеется выраженное снижение стабильности прероговичной слезной пленки и синдром сухого глаза, терапия была дополнена препаратом искусственной слезы низкой вязкости

на основе гиалуроновой кислоты 0,18 % без консерванта. Пациенты получали искусственную слезу в инстилляциях 3–4 раза в день.

Из пациентов с острым течением аллергического конъюнктивита 5 детей никакого предшествующего лечения не получали. 3 пациентам в поликлинике по месту жительства были назначены Окомистин и Офтальмоферон, двум — Тобрекс и Офтальмоферон, причем в одном случае терапия была дополнена Альбуцидом и Дикло-Ф. Остальные 4 ребенка получали монотерапию Тобрексом. У пациентов с подострым течением аллергического конъюнктивита чаще всего амбулаторно применяли Офтаквикс (4) и Витабакт (3), у одного больного — Макситрол, у одного — Фуциталмик. В двух случаях терапия ранее не проводилась. Пациенты с хроническим течением аллергического конъюнктивита составили самую многочисленную группу ( $n = 28$ ). При этом только 9 человек получали предшествующую противоаллергическую терапию: 6 — Опатанол, 2 — Лекролин, 1 — Полинадим. Остальные пациенты лечились периодически курсами Макситрола (5), Сигницефа (3), Ципромеда (2), Флоксала (2), Тобрекса (3), Витабакта (3), Окомистина (2), гидрокортизоновой мази (1). В 4 случаях терапия была дополнена препаратами искусственной слезы низкой вязкости, в 3 — Офтальмофероном, в 2 — тетрациклиновой мазью.

Статистическая обработка включала: расчет среднего и стандартного квадратичного отклонения ( $M \pm s$ ), оценку достоверности различий до начала лечения, на 14-й день и после окончания терапии ( $t$ -критерий Стьюдента). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

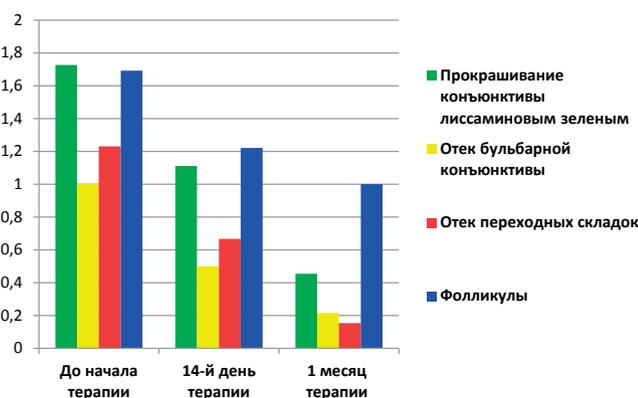
Чаще всего у детей встречались такие жалобы, как покраснение век и глазного яблока, зуд (табл. 2). Эти же

**Таблица 3.** Динамика объективных симптомов (в баллах) аллергического конъюнктивита с различным течением на фоне терапии препаратом Визаллергол**Table 3.** Dynamics of objective symptoms according to the type of course of the allergic conjunctivitis during the therapy with Visallergol

Симптомы / Symptoms	Острое течение / Acute course				$P_{1-н}$	Подострое течение / Subacute course				$P_{1-н}$	Хроническое течение / Chronic course				$P_{1-н}$
	до терапии (I)		после терапии (II)			до терапии (I)		после терапии (II)			до терапии (I)		после терапии (II)		
	n	баллы / points	n	баллы / points		n	баллы / points	n	баллы / points		n	баллы / points	n	баллы / points	
Прокрашивание конъюнктивы ЛЗ / Staining of conjunctiva with lissamine green	11	1,727 ± 0,190	11	0,454 ± 0,190	<0,05	11	1,909 ± 0,150	10	0,700 ± 0,140	<0,01	28	1,892 ± 0,150	25	0,600 ± 0,120	<0,01
Прокрашивание роговицы ЛЗ / Staining of cornea with lissamine green	11	0,626 ± 0,190	11	0,272 ± 0,130	>0,05	10	0,600 ± 0,210	10	0,300 ± 0,140	>0,05	28	1,071 ± 0,170	25	0,170 ± 0,070	<0,01
Отек век / Edema of the eyelids	13	0,230 ± 0,120	13	0	>0,05	11	0,363 ± 0,140	10	0	<0,05	28	0,500 ± 0,150	25	0	<0,05
Отек бульбарной конъюнктивы / Edema of the bulbar conjunctiva	14	1,000 ± 0,170	14	0,214 ± 0,110	<0,05	10	1,500 ± 0,250	10	0,200 ± 0,120	<0,01	28	0,821 ± 0,140	25	0,080 ± 0,050	<0,01
Отек переходных складок / Edema of the transitional folds	13	1,230 ± 0,160	13	0,153 ± 0,100	<0,01	11	1,272 ± 0,180	10	0,300 ± 0,140	<0,01	28	1,392 ± 0,130	25	0,375 ± 0,090	<0,01
Отек тарзальной конъюнктивы / Edema of the tarsal conjunctiva	13	0,615 ± 0,170	13	0	<0,05	11	0,454 ± 0,150	11	0	<0,01	28	1,071 ± 0,130	25	0,200 ± 0,080	<0,01
Наличие сосочков / Presence of papillae	14	0,143 ± 0,090	13	0	>0,05	11	0,363 ± 0,190	11	0,090 ± 0,090	>0,05	28	0,321 ± 0,130	25	0	<0,05
Наличие фолликулов / Presence of follicles	13	1,692 ± 0,20	13	1,000 ± 0,240	<0,05	11	1,454 ± 0,190	11	0,520 ± 0,170	<0,05	28	1,607 ± 0,140	25	0,800 ± 0,130	<0,05
Изменения зоны лимба / Changes of limb area	13	0,153 ± 0,100	13	0	>0,05	11	0,272 ± 0,130	11	0	>0,05	28	0,428 ± 0,130	25	0,080 ± 0,050	<0,05
Наличие отделяемого / Presence of discharge	13	0,538 ± 0,180	13	0	<0,05	11	0,909 ± 0,20	11	0	<0,01	28	0,607 ± 0,140	25	0	<0,01
Слезотечение / Tearing	13	0,153 ± 0,100	13	0	>0,05	11	0,636 ± 0,140	11	0	<0,01	28	0,394 ± 0,120	25	0	<0,05

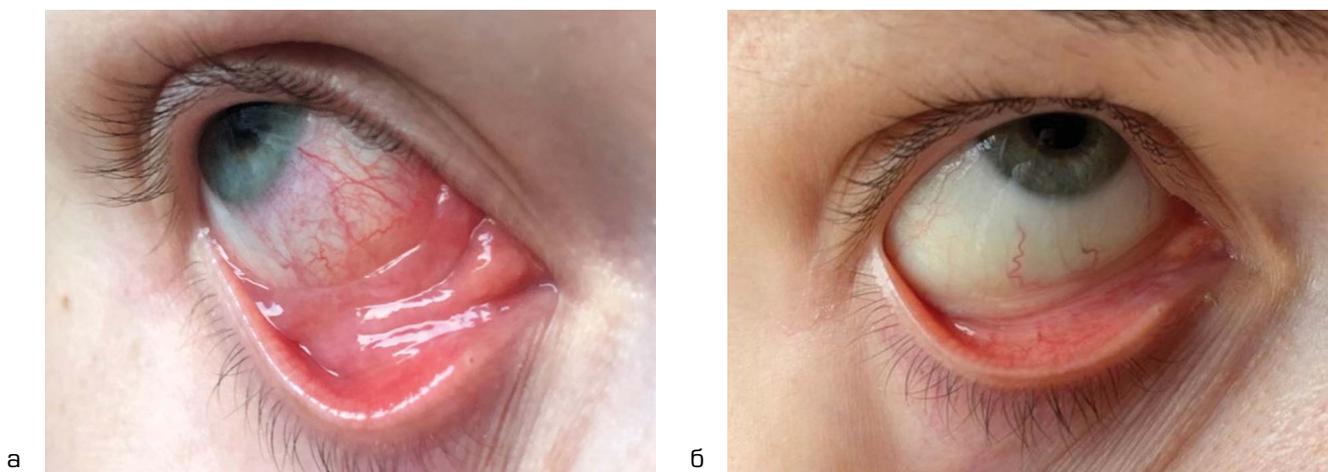
жалобы оказались наиболее выраженными, поэтому сохранялись и к моменту окончания терапии препаратом «Визаллергол®», хотя и на 14-й, и на 30-й день отмечено существенное и статистически значимое их уменьшение ( $p < 0,01$ ). Такие жалобы, как отек век, слезотечение и наличие отделяемого из конъюнктивальной полости, были менее интенсивными, и через месяц проводимой терапии зафиксировано полное их исчезновение.

Динамика объективных симптомов аллергического конъюнктивита при различном варианте их

**Рис. 1.** Динамика основных клинических симптомов при остром течении аллергического конъюнктивита на фоне терапии препаратом «Визаллергол»**Fig. 1.** Dynamics of main clinical symptoms of the acute allergic conjunctivitis during the therapy with Visallergol

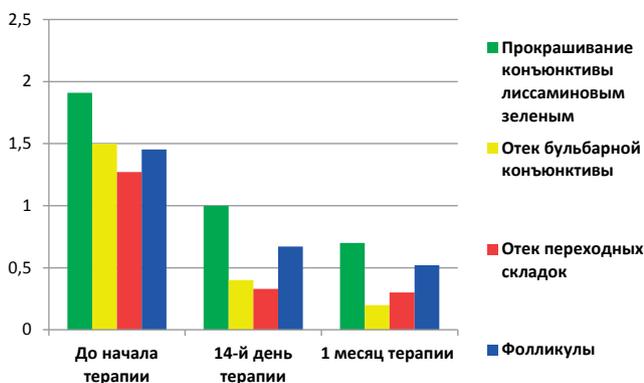
клинического течения отражена в таблице 3. Из клинических симптомов острого аллергического конъюнктивита наиболее выраженными оказались появление фолликулов на тарзальной конъюнктиве, а также прокрашивание практически всех отделов конъюнктивы лиссаминовым зеленым (рис. 1, табл. 3). Статистически значимое уменьшение прокрашивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым было достигнуто только через 1 месяц проводимой терапии. Фолликулярная реакция конъюнктивы сохранялась длительно, хотя к концу периода лечения отмечено ее отчетливое снижение. Отек бульбарной конъюнктивы и переходных складок был менее выраженным, и в результате проведенной терапии отмечено его статистически значимое уменьшение, причем как на 14-й, так и на 30-й день проводимой терапии (рис. 2). Однако полного исчезновения анализируемых показателей нами не зафиксировано. Изменения области лимба и появление сосочков на конъюнктиве при остром течении аллергического конъюнктивита встречалось редко. Отделяемое из конъюнктивальной полости практически во всех случаях было серозным и к концу месяца проводимой терапии полностью исчезло.

При подостром течении аллергического конъюнктивита статистически значимое уменьшение прокрашивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым отмечено на 14-й и 30-й день терапии Визаллерголом (рис. 3, табл. 3). Отек бульбарной конъюнктивы и переходных складок, количество фолликулов на тарзальной конъюнктиве



**Рис. 2.** Изменения конъюнктивы пациентки З. с острым аллергическим конъюнктивитом до (а) и после (б) терапии препаратом «Визаллергол»

**Fig. 2.** Conjunctival changes of patient Z. with acute allergic conjunctivitis before (a) and after (b) the therapy with Visallergol

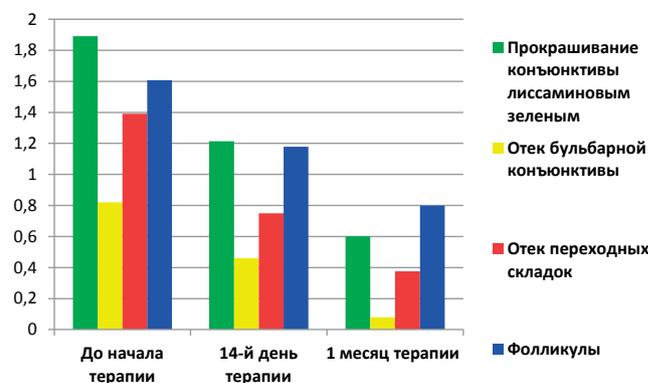


**Рис. 3.** Динамика основных клинических симптомов при подостром течении аллергического конъюнктивита на фоне терапии препаратом «Визаллергол»

**Fig. 3.** Dynamics of main clinical symptoms of the subacute allergic conjunctivitis during the therapy with Visallergol

статистически значимо уменьшились уже к 14-му дню терапии, и далее эти показатели практически не изменились. Серозно-слизистое отделяемое из конъюнктивальной полости полностью исчезло уже на 14-й день терапии.

При хроническом течении аллергического конъюнктивита наиболее выраженными оказались отек бульбарной конъюнктивы и переходных складок, появление фолликулов на тарзальной конъюнктиве, а также прокрашивание практически всех отделов конъюнктивы лиссаминовым зеленым (рис. 4, табл. 3). В результате проведенной терапии отмечено статистически значимое уменьшение этих симптомов, причем как на 14-й, так и на 30-й день проводимой терапии. Однако полного исчезновения анализируемых показателей нами не зафиксировано, что свидетельствует о необходимости дальнейшего проведения терапии. Изменения области лимба в виде появления сосочков в перилимбальной зоне при хроническом течении аллергического конъюнк-



**Рис. 4.** Динамика основных клинических симптомов при хроническом течении аллергического конъюнктивита на фоне терапии препаратом «Визаллергол»

**Fig. 4.** Dynamics of chronic allergic conjunctivitis main clinical symptoms during the therapy with Visallergol

тивита встречались чаще, чем при остром и подостром, и к концу месяца терапии они практически полностью исчезли. Слизистое отделяемое из конъюнктивальной полости сохранялось длительно — до 30-го дня терапии, когда было отмечено его полное исчезновение.

У детей с аллергическим конъюнктивитом при всех вариантах его течения до начала терапии выявлено выраженное снижение показателей стабильности прероговичной слезной пленки, что подтверждает мнение различных авторов [12, 13] о том, что среди причин синдрома сухого глаза, индуцированного воспалением, наиболее распространены аллергический конъюнктивит и блефароконъюнктивит. На 14-й день проводимой терапии статистически значимое повышение показателей пробы Норна отмечено только при хроническом течении конъюнктивита, на 30-й день — при подостром течении (табл. 4). При этом во всех случаях, даже по окончании терапии, зафиксировано выраженное снижение

**Таблица 4.** Динамика стабильности прероговничной слезной пленки по Норну (сек) при различном течении аллергического конъюнктивита на фоне терапии препаратом «Визаллергол»

**Table 4.** Dynamics of tear film stability (BUT, sec.) according to the type of the allergic conjunctivitis during the therapy with Visallergol

Течение аллергического конъюнктивита / Course of allergic conjunctivitis	До начала терапии (I) / Before the therapy (I)		14-й день терапии (II) / 14-th days of therapy (II)			1 месяц терапии (III) / 1 month of therapy (III)			P <sub>I-III</sub>
	n	Проба Норн / BUT, s	n	Проба Норн / BUT, s	p <sub>I-II</sub>	n	Проба Норн / BUT, s	p <sub>I-III</sub>	
Острое / Acute	12	3,762 ± 0,24	9	4,554 ± 0,56	>0,05	10	5,598 ± 0,45	>0,05	>0,05
Подострое / Subacute	9	3,443 ± 0,49	5	4,200 ± 0,33	>0,05	8	6,645 ± 0,51	<0,01	<0,01
Хроническое / Chronic	28	2,210 ± 0,29	28	3,266 ± 0,29	<0,05	25	3,985 ± 0,32	>0,05	<0,05

**Таблица 5.** Динамика эозинофилов из соскоба конъюнктивы при различных вариантах течения аллергического конъюнктивита на фоне терапии препаратом «Визаллергол»

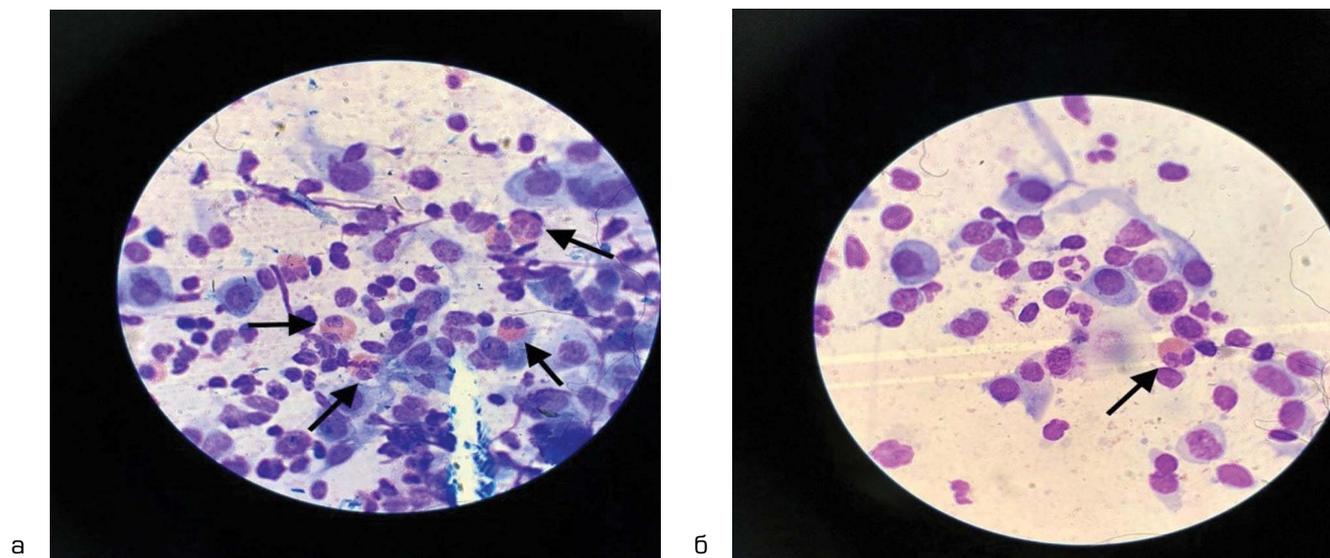
**Table 5.** The eosinophils dynamics of in scraping from the conjunctiva according to the type of the allergic conjunctivitis during the therapy with Visallergol

Течение аллергического конъюнктивита / Course of allergic conjunctivitis	Наличие эозинофилов в соскобе / Presence of eosinophils in scraping from the conjunctiva								
	До начала терапии (I) / Before therapy (I)		14-й день терапии (II) / 14-th days of therapy (II)			1-й месяц терапии (III) / 1 month of therapy (III)			
	n	баллы / points	n	баллы / points	p <sub>I-II</sub>	n	баллы / points	p <sub>I-III</sub>	p <sub>I-III</sub>
Острое / Acute	6	0,833 ± 0,28	6	0,166 ± 0,15	>0,05	6	0	>0,05	<0,05
Подострое / Subacute	3	0,333	3	0,333		3	0		
Хроническое / Chronic	19	0,947 ± 0,12	19	0,368 ± 0,11	<0,01	19	0,052 ± 0,05	<0,01	<0,01

показателей стабильности слезной пленки, особенно при хроническом течении заболевания. Это свидетельствует о необходимости длительного и более интенсивного лечения вторичного синдрома сухого глаза, вызванного аллергическим конъюнктивитом.

При лабораторном обследовании для больных аллергическим конъюнктивитом характерно наличие в соскобе с конъюнктивы эозинофилов [3, 5]. У наших пациентов в соскобе конъюнктивы до начала терапии также выявлялись в большом количестве эозинофилы — клетки округлой формы с двухсегментным ярко-фиолетовым

ядром (при окраске по Романовскому — Гимзе) и цитоплазмой, заполненной гранулами. У больных острым аллергическим конъюнктивитом на 14-й день терапии препаратом «Визаллергол» зафиксировано значительное уменьшение количества эозинофилов, а на 30-й день — полное их исчезновение. У пациентов с хроническим аллергическим конъюнктивитом и на 14-й, и на 30-й день обнаружено статистически значимое уменьшение количества эозинофилов в соскобе с конъюнктивы. Однако через 1 месяц терапии они еще сохранялись в конъюнктиве в очень небольшом количестве (табл. 5, рис. 5).



**Рис. 5.** Динамика количества эозинофилов (указаны черными стрелками) в соскобе с конъюнктивы до (а) и после (б) терапии препаратом «Визаллергол»

**Fig. 5.** The eosinophils dynamics (indicated by black arrows) in scraping from the conjunctiva before (a) and after (б) the therapy with Visallergol

Т.Н. Воронцова, М.В. Зайцева, М.А. Храмова

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При всех вариантах течения аллергического конъюнктивита развивается вторичный синдром сухого глаза, наиболее выраженный при хроническом течении конъюнктивита и нуждающийся в проведении длительной и интенсивной терапии.

Аллергический конъюнктивит зачастую является сложно диагностируемым заболеванием, не всегда обеспеченным адекватно подобранной терапией. Терапия препаратом комбинированного действия «Олопатодин 0,2 %» (Визаллергол®, Sentiss) является высокоэффективной в купировании жалоб и основных симптомов аллергического конъюнктивита. Препарат обладает быстрым действием и приводит к необходимому эффекту уже на 14-й день проводимой терапии. При хроническом течении аллергического конъюнктивита препарат особенно эффективен. Однако анализируемые основные

клинические симптомы существенно купируются, но полностью не исчезают, что требует продолжения проведения противоаллергической терапии. Лабораторные методы диагностики подтверждают эффективность терапии препаратом «Визаллергол®» в отношении исчезновения эозинофилов из соскобов конъюнктивы больных. При всех вариантах течения аллергического конъюнктивита развивается вторичный синдром сухого глаза, наиболее выраженный при хроническом течении конъюнктивита и нуждающийся в проведении длительной и интенсивной терапии.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Воронцова Т.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка материала, подготовка иллюстраций, написание текста статьи;

Зайцева М.В. — сбор и обработка материала, редактирование текста, подготовка иллюстраций;

Храмцова М.А. — окраска и микроскопия мазков с конъюнктивы, редактирование текста, подготовка иллюстраций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Майчук Ю.Ф. Аллергические конъюнктивиты. Современный взгляд на клинические формы и диагностику. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2010;10(2):46–49. [Maichuk Yu.F. Allergic conjunctivitis. The modern view of the clinical forms and diagnosis. *Refractive surgery and ophthalmology = Refraktionnaya khirurgiya i oftalmologiya*. 2010;10(2):46–49 (In Russ.)].
2. Friedlander M.H. Current ocular therapy. Ed. F.T. Frannfelder, Roy F.H., Randall J., W.B. Saunders Comp. 2000. 323 p.
3. Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Асташева И.Б. Этиология, клиника, лечение и меры профилактики конъюнктивитов у детей дошкольного и школьного возраста. *Российская детская офтальмология*. 2016;4:14–31. [Sidorenko E.I., Guseva M.R., Astasheva I.B. Etiology, clinic, treatment and prevention of conjunctivitis in preschool and school-age children. *Russian ophthalmology of children = Rossiiskaya detskaya oftalmologiya*. 2016;4:14–31 (In Russ.)].
4. Abelson M.B., Mc-Garr P.J., Richard K.B. *Textbook of ocular pharmacology*. Ed. T.J. Zimmerman. Lippencott. 1997:609–634.
5. Маркова Е.Ю., Полунина Е.Г., Иойлева Е.Э. Аллергические заболевания глаз у детей. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Офтальмология*. 2017;14(2):125–129. [Markova E.Yu., Polunina E.G., Ioileva E.E. Allergic eye diseases in children. Modern view on pathogenesis and treatment. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2017;14(2):125–129 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-125-129
6. Егоров Е.А., Муратова Н.В. Аллергические заболевания глаз (клиника и лечение): справочное руководство. М., 1998. 62 с. [Egorov E.A., Muratova N.V. Allergic eye diseases (clinic and treatment): a reference guide. Moscow, 1998. 62 p. (In Russ.)].
7. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Букина А.В. Клинический опыт применения 0,2 % олопатадина в лечении аллергического конъюнктивита. *Офтальмология*. 2019;16(3):378–385. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Bukina A.V. Clinical experience of using 0.2 % olopatadine in the treatment of allergic conjunctivitis. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2019;16(3):378–385 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-3-378-385
8. Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е. Новые возможности терапии лекарственных офтальмоаллергозов. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(3):108–112. [Yani E.V., Pozdnyakova V.V., Seliverstova K.E. New possibilities of treatment of medicinal ophthalmic allergoses. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2017;10(3):108–112 (In Russ.)].
9. Яни Е.В., Вахова Е.С., Селиверстова К.Е. Тактика лечения склеритов ревматоидного генеза. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(1):93–97. [Yani E.V., Vakhova E.S., Seliverstova K.E. Tactics of treatment of scleritis of rheumatoid Genes. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2018;11(1):93–97 (In Russ.)].
10. Зумбулидзе Н.Г., Хокканен В.М., Литвин И.Б. Оценка терапевтической эффективности противоаллергических препаратов комбинированного действия в монотерапии аллергических конъюнктивитов. *Офтальмология*. 2020;17(1):117–123. [Zumbulidze N.G., Hokkanen V.M., Litvin I.B. Evaluation of the therapeutic effectiveness of combined anti-allergic drugs in monotherapy of allergic conjunctivitis. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2020;17(1):117–123 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-1-117-123
11. Lichtenshtein S., Paskin T., Edwards M., Wells D., Gross R., Robertson S. Safety and tolerability of olopatadin 0.2 % in children and adolescents. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2007;23(4):137–141. DOI: 10.1089/jop.2007.0013
12. Майчук Д.Ю., Чилингарян Л.Б., Пронкин И.А., Григорян А.Р. Слезозаместительная терапия при аллергических состояниях глаз. *Офтальмология*. 2012;9(2):72–76. [Maychuk D.Yu., Chilingaryan L.B., Pronkin I.A., Grigoryan A.R. Use of artificial tears in cases of allergic conjunctivitis. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2012;9(2):72–76 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-2-72-76
13. Iqbal M.H. Analysis of the role of tear substitutes in the eye relieve in chronic seasonal allergic conjunctivitis. *Life Science Journal*. 2013;10(2):616–620.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Поликлинический комплекс»

Воронцова Татьяна Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент, ведущий специалист по детской офтальмологии

Московский проспект, 22, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

СПбГБУЗ «Диагностический центр № 7» (глазной) для взрослого и детского населения

Зайцева Мария Витальевна

врач-офтальмолог

ул. Моховая, 38, Санкт-Петербург, 191028, Российская Федерация

СПбГБУЗ «Диагностический центр № 7» (глазной) для взрослого и детского населения

Храмцова Марина Александровна

заведующая клинико-диагностической лабораторией

ул. Моховая, 38, Санкт-Петербург, 191028, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Polyclinic complex

Vorontsova Tatiana N.

PhD, leading specialist in pediatric ophthalmology

Moskovskiy ave., 22, St.-Petersburg 190013, Russian Federation

St.-Petersburg State Medical Institution “Diagnostic Centre No. 7 (eye) for adults and children”

Zaitseva Mariya V.

ophthalmologist

Mokhovaya str., 38, St.-Petersburg 191028, Russian Federation

St.-Petersburg State Medical Institution “Diagnostic Centre No. 7 (eye) for adults and children”

Khramtsova Marina A.

head of the Clinical diagnostic laboratory

Mokhovaya str., 38, St.-Petersburg 191028, Russian Federation

## Поражение органа зрения при терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай

Т.В. Гаврилова<sup>1</sup>А.П. Сергиенко<sup>1</sup>М.В. Черешнева<sup>2</sup>А.Н. Собянина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Петропавловская ул., 26, Пермь, 614000, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН  
Первомайская ул., 91, Екатеринбург, 620041, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):368–373

В настоящее время в мире 37,9 млн человек живут с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), при этом около 8,1 млн не знают о своем статусе. Характерным для ВИЧ-инфекции является хроническое воспаление с поражением всех органов и систем, в том числе органа зрения. Чаще заболевание протекает атипично на фоне сниженного иммунитета, поэтому любой врач, в том числе и офтальмолог, должен быть готов к лечению таких пациентов. **Цель** — представить клинический случай поражения органа зрения у пациента с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. **Методы.** Проведен анализ выписных эпикризов и истории болезни ВИЧ-инфицированной пациентки с поражением органа зрения, имевшей летальный исход и находившейся в Пермской краевой клинической инфекционной больнице. **Результаты.** Диагноз ВИЧ-инфекции установлен при обследовании и лечении офтальмологического заболевания. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения привело к гибели пациентки.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, поражение органа зрения, ЦМВ-хориоретинит

**Для цитирования:** Гаврилова Т.В., Сергиенко А.П., Черешнева М.В., Собянина А.Н. Поражение органа зрения при терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай. *Офтальмология*. 2021;18(2):368–373. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-368-373>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Eye Damage at the Terminal Stage of HIV Infection. Clinical Case

T.V. Gavrilova<sup>1</sup>, A.P. Sergienko<sup>1</sup>, M.V. Chereshneva<sup>2</sup>, A.N. Sobianina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Academician E.A. Vagner Perm State Medical University  
Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614000, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences  
Pervomaiskaya str., 91, Yekaterinburg, 620041, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):368–373

Nowadays, 37.9 million people live with the human immunodeficiency virus (HIV) in the world, while about 8.1 million are not aware of their HIV-status. Chronic inflammation with damage to all organs and systems, including the organ of vision, is characteristic of HIV-infection. Often, diseases occur atypically against a background of reduced immunity that is why any doctor, including an ophthalmologist, should be ready to treat such patients. **The purpose.** To present a clinical case of eye damage in a patient with terminal stage of HIV-infection. **Methods.** According to the Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, a retrospective analysis of medical records of the HIV-infected patient S. with the eye damage and fatal outcome was made. **Results.** The diagnosis of HIV-infection was first established in the presence of ophthalmological disease. The lack of timely diagnosis and adequate treatment led to the death of the patient.

**Keywords:** HIV-infection, immunodeficiency, eye damage, CMV-chorioretinitis

**For citation:** Gavrilova T.V., Sergienko A.P., Chereshneva M.V., Sobianina A.N. Eye Damage at the Terminal Stage of HIV Infection. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):368–373. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-368-373>

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

С момента выявления вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в качестве возбудителя синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в мире было инфицировано более 74 млн человек. В настоящее время примерно 37,9 млн живут с ВИЧ, при этом около 8,1 млн людей не знают о своем статусе [1].

Аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения при ВИЧ-инфекции приводят к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной, костно-суставной, а также офтальмологической патологии. Все это обуславливает возникновение полиорганных поражений и разнообразие клинической симптоматики [2].

Согласно ч. 1, гл. 2, ст. 23 Конституции РФ при обращении за медицинской помощью пациент имеет право на неприкосновенность частной жизни, личную и семейную тайну, следовательно, может не сообщать о наличии ВИЧ-инфекции. Учитывая этот факт, а также то, что заболевание нередко протекает атипично на фоне сниженного иммунитета, антиретровирусной терапии (АРТ), каждый врач, в том числе и офтальмолог, должен быть готов к лечению таких пациентов [3].

ВИЧ поражает иммунные клетки, имеющие на поверхности рецептор CD4<sup>+</sup>, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы и прогрессирующему иммунодефициту, при этом развивается широкий спектр вторичной патологии:

оппортунистические инфекции, онкологические, гематологические, лимфопролиферативные заболевания. Известно, что снижение количества CD4<sup>+</sup>-клеток менее 100/мкл ассоциировано с развитием цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита [4], который возникает как оппортунистическая инфекция только у людей с ослабленным иммунитетом [5], при этом в подавляющем большинстве (более 85 %) этиологическим агентом ретинита у ВИЧ-инфицированных пациентов является именно ЦМВ [6]. В настоящее время ЦМВ-ретинит развивается в основном на поздних стадиях заболевания у больных, не получающих АРТ, и нередко бывает первым диагностическим проявлением ВИЧ-инфекции, являясь одной из ведущих причин слепоты у иммунокомпрометированных лиц [7].

**Цель исследования** — представить клинический случай поражения органа зрения при терминальной стадии ВИЧ-инфекции.

## МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ выписных эпикризов и истории болезни пациентки с поражением органа зрения, имевшей летальный исход, находившейся на лечении в Пермской краевой клинической инфекционной больнице (ПККИБ) с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. Результаты данных обследования пациентки представлены в таблице.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка С., 31 год, жительница города Перми, повар, не замужем, детей нет; поступила в отделение

**Таблица.** Результаты функциональных, микроскопических, микробиологических, серологических, иммунологических, молекулярно-генетических, иммуногистохимических исследований

**Table.** The results of pathological data of functional, microscopic, microbiological, serological, immunological, molecular-genetic, immunohistochemical examinations

Дата исследования / Examination date	Вид исследования / Examination method	Результат исследования / Examination result
12.07.13	Психофизическое исследование пространственно-временных показателей зрительного восприятия Psychophysical examination of spatio-temporal parameters of visual system	Критическая частота слияния мельканий импульсного света обоих глаз 35–36 Гц The critical flicker frequency in both eyes is 35–36 Hz
	Статическая периметрия Static perimetry	Периферические границы поля зрения справа сужены в верхней половине до 8°, в нижней до 26°, с височной стороны до 70°, с носовой до 3°; слева сужены в верхней половине до 25°, в нижней до 5°, с височной стороны до 12°, с носовой до 10°. Выявлены множественные относительные и абсолютные периферические и парацентральные скотомы в поле зрения обоих глаз The peripheral borders of the visual field on the right are narrowed in the upper half to 8°, in the lower half to 26°, from the temporal side to 70°, from the nasal to 3°; on the left narrowed in the upper half to 25°, in the lower half to 5°, from the temporal side to 12°, from the nasal to 10°. Multiple relative and absolute peripheral and paracentral scotomas were revealed in the view field of both eyes
15.07.13	Общий анализ крови (ОАК) General blood analysis	Эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$ (эритропения), гемоглобин 107 г/л (анемия легкой степени), лейкоциты $3,8 \times 10^9/л$ (лейкопения), лимфоциты 5% (лимфопения), тромбоциты $80 \times 10^9/л$ Red blood cells $3.4 \times 10^{12}/L$ (erythropenia), hemoglobin 107 g/L (mild anemia), white blood cells $3.8 \times 10^9/L$ (leukopenia), 5% lymphocytes (lymphopenia), platelets $80 \times 10^9/L$
15.07.13	Биохимический анализ крови Blood chemistry	C-реактивный протеин ++++ C-reactive protein ++++
15.07.13	ИФА, иммунный блоттинг сыворотки крови ELISA, western blot	Антитела к ВИЧ-1 выявлены Antibodies against the HIV-1 identified
	ИФА сыворотки крови ELISA	Анти-HCV Ig класса G выявлены Anti-HCV Ig class G identified
30.07.13	Иммунограмма Immunogram	Уровень CD4 <sup>+</sup> -клеток — 2 кл/мкл (1%) The level of CD4 <sup>+</sup> cells is 2 cells / $\mu$ l (1%)
	Вирусная нагрузка (ПЦР крови) Viral load (the polymerase chain reaction (PCR) of blood)	Количество РНК ВИЧ-1 в 1 мл крови — 196 036 копий The amount of HIV-1 RNA in 1 ml of blood is 196 036 copies
08.08.13	ОАК (повторно) General blood analysis (replay)	Эритроциты $3,16 \times 10^{12}/л$ (эритропения), гемоглобин 86 г/л (анемия средней степени), лейкоциты $2,4 \times 10^9/л$ (лейкопения), тромбоциты $120 \times 10^9/л$ (тромбопения), СОЭ 16 мм/ч Red blood cells $3.16 \times 10^{12}/L$ (erythropenia), hemoglobin 86 g/L (moderate anemia), white blood cells $2.4 \times 10^9/L$ (leukopenia), platelets $120 \times 10^9/L$ (thrombopenia), ESR 16 mm/h
08.08.13	Биохимический анализ крови (повторно) Blood chemistry (replay)	Общий белок 58 г/л, АСТ 115 ед/л, АЛТ 35 ед/л Total protein 58 g/L, AST 115 units/l, ALT 35 units/l
08.08.13	Исследование мазка из зева Examination of smear from a mouth	Грибы рода <i>Candida Albicans</i> обнаружены Candida albicans identified
09.08.13	ИФА сыворотки крови (повторно) ELISA (replay)	Анти-HCV Ig класса G обнаружены Anti-HCV Ig class G identified
	ПЦР ликвора PCR of cerebrospinal fluid	ДНК ЦМВ обнаружена, <i>Toxoplasma gondii</i> — не обнаружена, паутинка — отрицательно, антитела к <i>Treponema pallidum</i> — не обнаружены CMV DNA identified, <i>Toxoplasma gondii</i> not identified, the cobweb is negative, antibodies against the <i>Treponema pallidum</i> not identified
13.08.13	ИФА сыворотки крови ELISA	Индекс avidности антител к ЦМВ — 55%, к <i>Herpes simplex</i> — 78% The avidity index of antibodies to CMV is 55%, to <i>Herpes simplex</i> — 78%
14.08.13	МРТ головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Картина умеренно выраженной смешанной заместительной гидроцефалии Moderate mixed replacement hydrocephalus
16.08.13	Иммунограмма Immunogram	Уровень Т-лимфоцитов: 64% (0,092/мкл), CD4 <sup>+</sup> -клеток — 1 кл/мкл T-lymphocyte level: 64% (0.092 / $\mu$ l), CD4 <sup>+</sup> cells — 1 cell / $\mu$ l
20.08.13	Патогистологическое исследование биоптатов кожи Pathological examination of skin biopsies	В опухоли негатив, Ki-67, 12%. Заключение: саркома Капоши Negative is in the tumor, Ki-67, 12%. Conclusion: Kaposi's sarcoma
21.08.13	Биохимический анализ крови (повторно) Blood chemistry (replay)	АЛТ 249 ед/л ALT 249 units/l
29.08.13	ПЦР крови (повтор) PCR of blood (replay)	Количество РНК ВИЧ-1 в мл крови — 258 013 копий The amount of HIV-1 RNA in ml of blood is 258 013 copies
31.08.13	ОАК (повторно) General blood analysis (replay)	Эритроциты $3,00 \times 10^{12}/л$ (эритропения), гемоглобин 90 г/л (анемия средней степени), лейкоциты $1,15 \times 10^9/л$ (лейкопения), лимфоциты 20% (лимфопения), тромбоциты $150 \times 10^9/л$ (тромбопения), СОЭ 16 мм/ч Red blood cells $3.00 \times 10^{12}/L$ (erythropenia), hemoglobin 90 g/L (moderate anemia), white blood cells $1.15 \times 10^9/L$ (leukopenia), 20% lymphocytes (lymphopenia), platelets $150 \times 10^9/L$ (thrombopenia), ESR 16 mm/h

Дата исследования / Examination date	Вид исследования / Examination method	Результат исследования / Examination result
04.09.13	ОАК (повторно) General blood analysis (replay)	Эритроциты $2,6 \times 10^{12}/л$ (эритропения), гемоглобин 86 г/л (анемия средней степени), лейкоциты $2,1 \times 10^9/л$ (лейкопения), лимфоциты 6 % (лимфопения), СОЭ 26 мм/ч Red blood cells $2.6 \times 10^{12}/L$ (erythropeonia), hemoglobin 86 g/L (moderate anemia), white blood cells $2.1 \times 10^9/L$ (leukopenia), 6 % lymphocytes (lymphopenia), ESR 26 mm/h
09.09.13	ОАК (повторно) General blood analysis (replay)	Эритроциты $2,65 \times 10^{12}/л$ (эритропения), гемоглобин 86 г/л (анемия средней степени), лейкоциты $2,65 \times 10^9/л$ (лейкопения), СОЭ 32 мм/ч Red blood cells $2.65 \times 10^{12}/L$ (erythropeonia), hemoglobin 86 g/L (moderate anemia), white blood cells $2.65 \times 10^9/L$ (leukopenia), ESR 32 mm/h
12.09.13	Ректороманоскопия Sigmoidoscopy	Слизистая гиперемирована и отечна. Сосудистый рисунок резко выражен на 13 см. В позиции на 10 часов имеется единичный элемент черно-коричневой овальной формы размерами 0,5×0,7 мм. Заключение: саркома Капоши The mucous membrane is hyperemic and edematous. The vascular pattern is sharply expressed by 13 cm. At the 10 o'clock position there is a single element of a black-brown oval shape, 0.5 × 0.7 mm in size. Conclusion: Kaposi's sarcoma
24.09.13	Биохимический анализ крови (повторно) Blood chemistry (replay)	Уровень мочевины — 9 ммоль/л Urea level is 9 mmol / L
26.09.13	ОАК (повторно) General blood analysis (replay)	Гемоглобин 109 г/л (анемия легкой степени), лейкоциты $2,0 \times 10^9/л$ (лейкопения), лимфоциты 13 % (лимфопения), СОЭ 23 мм/ч Hemoglobin 109 g/L (mild anemia), white blood cells $2.0 \times 10^9/L$ (leukopenia), ESR 23 mm/h

реанимации и интенсивной терапии ПККИБ 24.09.2013 с диагнозом «ВИЧ-инфекция 4В-стадия, фаза прогрессирования, без АРТ. Саркома Капоши. Хориоретинит диффузный обоих глаз». Из анамнеза установлено, что в последние годы женщина допускала беспорядочные половые незащищенные связи. Считает себя больной с начала лета 2012 г., когда стала отмечать выраженную слабость, повышенную утомляемость, резкое снижение массы тела (похудела на 20 кг), снижение зрения обоих глаз, повышение температуры тела по вечерам, периодически до 39–39,3 °С, появление лиловых и фиолетовых пятен разного размера и формы на коже лица, туловища и конечностей. За медицинской помощью на тот момент не обращалась. Через год (08.07.2013) в связи с продолжающимся ухудшением зрения обратилась к офтальмологу по месту жительства и была направлена на дальнейшее обследование и лечение в 7-е отделение Краевого противотуберкулезного клинического диспансера (КПКД) «Фтизиопульмонология», специализирующегося на лечении внелегочных форм туберкулеза, где и находилась с 12.07 по 31.07.2013. Выполнены общеклинические анализы крови и мочи, получены иммунограмма, анализ крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления оппортунистических инфекций, иммуноферментного анализа (ИФА) — для определения  $HB_sAg$  и анти- $HCV IgG$ , рентгенография легких. Реакция Манту с 2 ТЕ и Диаскин-тест отрицательны. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) при 3-кратном исследовании мазка мокроты не обнаружены. Антител к кардиолипину при проведении микрореакции преципитации (RPR-тест) на сифилис не выявлено. Анализ мочи на содержание наркотиков и их метаболитов с помощью набора ИммуноХром-5-Мульти-Экспресс отрицательный.

Офтальмологическое обследование включало выявление жалоб и сбор анамнеза, визометрию, внешний осмотр, осмотр при боковом простом и комбинированном освещении, в проходящем свете, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию, офтальмохромоскопию

в условиях медикаментозного мидриаза, тонометрию, гониоскопию. При осмотре 12.07.2013 пациентка предъявляла жалобы на постепенное снижение остроты зрения обоих глаз, ощущение «тумана» перед глазами более года. VOD = 0,7 н/к, VOS = 0,6 н/к. Передний отрезок обоих глаз не изменен. Офтальмоскопически диск зрительного нерва (ДЗН) деколорирован, границы четкие, обширное замещение сетчатки обоих глаз белесоватой тканью, единичные пятнистые кровоизлияния, мягкий экссудат, сужение сосудов, перивазальный экссудат. Психофизиологическое исследование зрительного восприятия проведено с помощью прибора КЧСМ-Д, статическая периметрия — автоматического периметра «периграф Периком» в режиме «Тотальная периметрия». По данным обследования поставлен диагноз: хориоретинит диффузный обоих глаз, предположительно ЦМВ этиологии. Назначено лечение: эпи- и парабульбарно введение дексаметазона, парентерально — диклофенак, тиосульфат натрия, перорально — аевит, диазолин, этамзилат.

Поскольку при исследовании крови 15.07.2013 у пациентки впервые были выявлены антитела к ВИЧ-1, поставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, 4В-стадия, фаза прогрессирования, без АРТ. 30.07.2013 пациентка была проконсультирована, дополнительно обследована и поставлена на диспансерный учет в Пермском краевом центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (КЦ СПИД). У пациентки изменилось поведение, стала заторможенной, контакт становился все более трудным, от осмотра дерматологом отказалась. В дальнейшем совсем прекратила общение, пребывала в состоянии ступора. Развился «реактивный психоз», в связи с этим была переведена в инфекционное отделение Пермской краевой клинической психиатрической больницы, где находилась с 31.07 по 07.08.2013 до купирования возникшего состояния.

07.08.2013 в связи с наличием ВИЧ-инфекции женщина переведена в отделение вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций ПККИБ. При поступлении пациентка

предъявляла жалобы на слабость, головную боль в лобно-височной области, ознобы по вечерам. Осмотр врача: состояние пациентки средней тяжести, заторможена, при приеме лекарственных препаратов и пищи наблюдалась неоднократная рвота желчью; на коже множество фиолетовых, лиловых плотных в основании папул от 0,3 до 1 см с неправильными очертаниями; в легких дыхание во всех отделах жесткое, в нижних отделах ослаблено; тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 74/мин, АД 90/50 мм рт. ст.; печень увеличена, плотновато-эластичной консистенции; стул, диурез без особенностей; нистагм; менингеальных и очаговых неврологических симптомов нет. За время пребывания в стационаре проведены общеклинические исследования крови и мочи, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга; повторно получена иммунограмма; на исследование взяты мазок из зева, мокрота и ликвор; проведен осмотр гинекологом (заключение: урогенитальный герпес, кандиломатоз, гипоплазия матки, первичная аменорея), взят мазок отделяемого из цервикального канала и влагалища. Повторно проведенные RPR-тест и 3-кратное исследование мокроты на наличие КУМ патологии не выявили. Методом ИФА сыворотки крови выявлены высокоавидные антитела к ЦМВ и вирусу простого герпеса.

Для проведения биопсии кожи с 19.08 по 20.08.2013 пациентка находилась в хирургическом отделении МСЧ № 11. Патогистологическое исследование биоптата кожного лоскута с применением иммунофенотипирования подтвердило диагноз «саркома Капоши». 20.08.2013 переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ПККИБ. При поступлении общее состояние средней тяжести; повторно взята кровь на стерильность и RPR-тест на сифилис; для оценки активности вирусной репликации ВИЧ повторно выполнено исследование крови методом ПЦР. В условиях ОРИТ трижды (09.08, 04.09 и 13.09) проведено исследование крови на стерильность с помощью прибора VD ВАСТЕС™: роста бактерий и грибов не обнаружено. Осмотрена неврологом (заключение: серозный менингит), психиатром-наркологом, выполнена ректороманоскопия. С письменного согласия пациентки по клиническим, иммунологическим, вирусологическим показаниям с 21.08.2013 начата комбинированная АРТ, рекомендованная в КЦ СПИД, включающая энфувиртид, ставудин, ламивудин в стандартных дозировках. Кроме того, в отделении проводилось лечение с использованием антибактериальных, противовирусных, противогрибковых, полиферментативных, спазмолитических, вазодилатирующих, диуретических, ноотропных, противорвотных, восполняющих дефицит макро- и микроэлементов лекарственных средств.

При осмотре офтальмологом 23.09.2013 отмечалась отрицательная динамика как по субъективным, так и объективным данным. Пациентка предъявляла жалобы на отсутствие предметного зрения обоих глаз. Объективно оба глаза спокойны. Офтальмоскопически ДЗН бледный, границы четкие, сосуды сужены, извиты,

по всей сетчатке обоих глаз очаги разряжения, перераспределение пигмента, множественные кровоизлияния в виде «языков пламени». Заключение: хориоретинит диссеминированный обоих глаз ЦМВ этиологии.

Общее состояние продолжало ухудшаться, на 30.09.2013 характеризовалось как тяжелое, генерализованная лимфаденопатия. В легких во всех отделах жесткое дыхание, по задней поверхности — ослабленное. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой 94/мин., АД 90/60 мм рт. ст. Печень увеличена, плотновато-эластической консистенции, выступала на 1 см от края реберной дуги. Стул и диурез без особенностей. Новых элементов саркомы Капоши не появилось.

04.10.2013 при осмотре психиатром-наркологом пациентка в беседе вступала неохотно, речь «по существу», ответы краткие, после паузы. Пациентка ориентирована, сознание не нарушено, внешне немного растеряна. Психопродукции и влечения к психически активным веществам не выявлено. Настроение ситуационно снижено, мимика бедная, мышление последовательное, память и интеллект без грубой патологии. Бредовые идеи и суицидальные мысли не высказывала.

05.10.2013 зрение полностью утрачено, в состоянии пациентки отмечена отрицательная динамика, снижение гемодинамических показателей с развитием комы. 06.10.2013 в 2 ч. 30 мин. зафиксирована биологическая смерть.

Клинической причиной смерти явилась саркома Капоши с мультифокальным поражением кожи и внутренних органов. Непосредственной причиной смерти стал синдром полиорганной недостаточности.

У пациентки наблюдалось развитие тяжелых, угрожающих жизни вторичных заболеваний, их генерализованный характер с поражением центральной нервной системы: саркома Капоши, ЦМВ-хориоретинит с потерей зрения, ЦМВИ головного мозга, кандидоз распространенный, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия и кахексия. В настоящее время в РФ, согласно клиническим рекомендациям, все эти заболевания входят в перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациентки СПИДа [2].

## ВЫВОДЫ

1. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен при обследовании и лечении офтальмологического заболевания.
2. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения ВИЧ-инфекции привело к гибели пациентки.
3. Необходима настороженность врачей любого профиля в отношении проявлений ВИЧ-инфекции, особенно у пациентов с низким уровнем показателей иммунного статуса.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гаврилова Т.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Сергиенко А.П. — сбор и обработка материала, написание текста; Черешнева М.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Собянина А.Н. — обработка материала, написание текста.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet (UNAIDS Newsletter). [www.unaids.org](http://www.unaids.org); 2019 (обновлено 18 мая 2019; процитировано 13 ноября 2019). Доступно: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации*. 2017:9–18. [HIV-infection in adult: guideline. 2017:9–18 (In Russ.)].
3. Гаврилова Т.В., Шмагель Н.Г., Черешнева М.В., Сергиенко А.П., Иванова Е.С., Черешнев В.А. Поражение органа зрения у ВИЧ-инфицированных пациентов офтальмологических стационаров. *Вестник офтальмологии*. 2018;6:25–32. [Gavrilova T.V., Shmagel' N.G., Cheresheva M.V., Sergienko A.P., Ivanova E.S., Chereshev V.A. Ocular lesions in HIV-infected patients of the ophthalmic hospitals. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2018;6:25–32 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201813406125
4. Copeland R., Phillpotts B. Ocular Manifestations of HIV Infection. [www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com); 2019 (обновлено 12 июня 2019; процитировано 13 ноября 2019). Доступно: <https://emedicine.medscape.com/article/1216172-overview>
5. Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. *Uveitis. Fundamentals and clinical practice*. 4th ed. New York: Mosby Elsevier; 2010. 165 p.
6. Chiotan C., Radu L., Serban R., Cornăcel C., Cioboata M., Anghel A. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. *J. Med. Life*. 2014;7(2):237–240.
7. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Матюхина Е.Н. Диагностика и лечение цитомегаловирусного хориоретинита (обзор литературы). *Точка зрения. Восток — Запад*. 2012:360. [Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B., Matyukhina E.N. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus chorioretinitis (review). Point of view. East-West = *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2012:360 (In Russ.)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Гаврилова Татьяна Валерьевна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии  
ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614000, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-2071-9322>

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Сергиенко Анна Павловна  
аспирант кафедры офтальмологии  
ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, 614000, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-8187-4081>

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН  
Черешнева Маргарита Владимировна  
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, заслуженный деятель науки РФ  
ул. Первомайская, 91, г. Екатеринбург, 620041, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-6169-7978>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
Собянина Анна Николаевна  
студентка  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Academician E. A. Vagner Perm State Medical University  
Gavrilova Tat'jana V.  
MD, Professor, head of the Ophthalmology department  
Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614000, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-2071-9322>

Academician E. A. Vagner Perm State Medical University  
Sergienko Anna P.  
postgraduate of the Ophthalmology department  
Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614000, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-8187-4081>

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
Cheresheva Margarita V.  
MD, Professor, chief research officer  
Pervomaiskaya str., 91, Ekaterinburg, 620041, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-6169-7978>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Sobyanina Anna N.  
student  
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

## ПАТЕНТЫ/PATENTS

Чтобы ознакомиться с полными текстами зарубежных патентов, следует пройти по ссылке [https://ru.espacenet.com/?locale=ru\\_RU](https://ru.espacenet.com/?locale=ru_RU) с указанием номера документа, отраженного в реферате

TW202106286 (A) — 2021-02-16

**DISSOLVABLE POLYMERIC EYE INSERTS AND METHOD OF USING SAME**

Polymeric eye inserts are provided that may be dissolvable when placed in the cul-de-sac of the eye. These inserts may contain one or more polymers as well as a softener/plasticizer so that, when inserted into the eye, they may absorb tears, and dissolve and slowly release lubricant into the tear film to lubricate and protect the ocular surface for an extended duration of time. Increased retention time on the ocular surface for longer lasting relief may reduce dosing frequency and patient burden typically associated with topical drop usage. These polymeric eye inserts also may include one or more pharmaceutically active agents.

WO2021076918 (A1) — 2021-04-22

**ASSAY FOR RAPID EVALUATION OF CHOROIDAL MAST CELL DEGRANULATION**

The present invention relates to the field of ophthalmology. More specifically, the present invention provides compositions and methods useful for screening for drugs to treat age-related macular degeneration (AMD) including geographic atrophy (GA). In one embodiment, a method comprises the steps of (a) administering a drug to a mammal, wherein the mammal comprises a rat or a mouse; (b) enucleating the eyes of the mammal; (c) removing the anterior eye and excising the retina from the eye, wherein the eye comprises an eyecup that comprises choroidal mast cells (MCs); and (d) measuring mast cell degranulation. In an alternative embodiment, a method of the present invention can comprise the steps of (a) contacting an eyecup of a mammal with a drug, wherein the eyecup comprises choroidal mast cells; and (b) measuring MC degranulation.

BG112945 (A) — 2020-12-15

**CONTACT AND INTRAOCULAR LENSES WITH FUNCTIONAL NANOCOATING AND A METHOD THEREOF**

The invention relates to contact and intraocular lenses with functional nanocoating and a method thereof, particularly to contact and intraocular lenses with nanocoating with antibacterial and antifungal action, solid optic intraocular lenses, soft contact lenses, soft optic intraocular lenses, as well as on intrastromal ring segments for improving the refraction of the eye, which are applicable in the field of humanitarian and veterinary medicine, particularly in the field

of ophthalmology. According to the method for manufacturing contact and intraocular lenses with functional nanocoating, antibacterial and antifungal coating is applied on solid contact lenses, soft contact lenses, cosmetic contact lenses, medical contact lenses, solid optical intraocular lenses, soft optical intraocular lenses, as well as an antibacterial and antifungal coating of Ag (silver) and Al (aluminum) or  $Al_2O_3$  (aluminium oxide) is applied from an intrastromal ring ring to improve the refraction of the eye via magnetron sputtering. For the purpose is used dispersion target from Ag (silver) and  $Al_2O_3$  (aluminium oxide) in an argon medium or a dispersion target of Ag (silver) and Al (aluminum) in a mixture of oxygen and argon. The solid contact lens and solid optic intraocular lens represent a dense transparent body of high-quality plastic — polymethylmethacrylate. The soft contact lens and soft optic intraocular lens represent an elastic transparent body from different soft elastic transparent materials, such as hydroxyethyl methacrylate, hydrogel and silicon-hydrogel. The intrastromal semi-circular ring segments — rings for improving the refraction of the eye represent a solid transparent body from high quality plastic — polymethylmethacrylate. All of them are external with transparent coating of nanolayer of Ag (silver) and  $Al_2O_3$  (aluminium oxide) having antibacterial and antifungal action. The coating provides a great possibility of protection against inflammatory processes in the eye. It has high biocompatibility, it is not cytotoxic and does not violate the design and has appropriate morphology.

WO2021069962 (A1) — 2021-04-15

**METHOD AND DEVICE FOR TREATMENT AND/OR PREVENTION OF OPHTHALMIC DISEASES**

This invention relates to the field of ophthalmology and prevention and medical treatment of various ophthalmic diseases. The object of the invention is to provide the method for improving treatment quality and efficacy. The method of treatment and prevention of ophthalmic diseases includes an integrated eye exposure to specific trains of color pulses of different wavelengths and eye exposure to the pulsed magnetic field through generation of a train of pulses synchronously with optical pulses. The device for implementing the method includes a set of light sources of different wavelengths and also pulse magnetic inductors configured to produce effect of exposure of eyes to magnetic pulses, a control device and pulse modulators. A technical result resides in the improved efficacy of treatment by improving hemodynamics in the retina, ophthalmic nerve and capillary perfusion resulting in the increased delivery of drugs, enhancing functional activity of nerve cells.

US2021085599 (A1) — 2021-03-25

### **TREATMENT OF OPHTHALMOLOGICAL CONDITIONS WITH ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS**

Embodiments of the invention involve treating ophthalmology conditions by the topical or oral use of acetylcholinesterase inhibitors. By effectively reducing or eliminating the population of Demodex mites in affected areas and areas where Demodex mites may exist, this treatment achieves a more complete remission of clinical signs and symptoms of the ophthalmological afflictions than any previously described method. Embodiments of the invention are useful for treating ocular afflictions caused by Demodex-induced inflammatory eye conditions, including meibomian gland dysfunction, conjunctivitis, keratoconjunctivitis, hyperemia, blepharitis and dry eye disease.

BG3687 (U1) — 2020-05-15

### **COMBINED LASER RADIATION APPARATUS FOR TREATMENT OF OCULAR DISEASES**

The utility model relates to a combined apparatus with laser radiation for treatment of ocular diseases, applicable in medicine, in particular in the field of ophthalmology, for the treatment of degenerative and inflammatory processes of the eye, eye injuries, as well as for the biostimulation of the eye. The combined apparatus with laser radiation for the treatment of ocular diseases, comprising diode lasers with different laser wavelengths, consists of a cylindrical housing, in which are placed five diode lasers with different wavelengths from  $\lambda = 530$  nm to  $\lambda = 830$  nm, arranged in the openings of a dielectric holder with a round shape. Each of the five laser diodes is connected separately to a power supply unit, united in a cable by means of buttons, located on the control panel. In the direction of the laser radiation at a distance in front of each laser diode are arranged the corresponding optical light conductors, which are assembled in a common light beam, as well as after its end is arranged a collimating optical system, and in front of it is arranged a diaphragm. The electronic module comprises a power supply unit for the five diode lasers, a control unit with a microprocessor for measuring the power of the five diode lasers and their time modes and battery. On the front section of the electronic module there is arranged a panel, on which are placed buttons for individual on and off of each diode laser, as well as a button for setting the required power of each single diode laser and a button for setting the required exposure, display for visual representation of the set power parameters, exposure time and button to turn on and off the apparatus. The five laser diodes can have the following lengths of laser radiation:  $\lambda = 530$  nm (2a),  $\lambda = 633$  nm (2b),  $\lambda = 670$  nm (2c),  $\lambda = 780$  nm (2d) and  $\lambda = 830$  nm (2e), as well as to be combined with each other in all possible combinations, whereby the collimator optical system collimates simultaneously the laser beams of several diode lasers. The combined laser radiation apparatus for treatment

of ocular diseases is characterized by compactness, portability and functionality. It allows the combined use of several types of laser radiation, which complements and enhances the healing effect.

BG3568 (U1) — 2020-04-15

### **HYDROLAT EYE DROPS — ARTIFICIAL TEARS WITH ANTISEPTIC ACTION**

The utility model relates to hydrolat eye drops — artificial tears with antiseptic action, particularly to hydrolate eye drops — artificial tears with microbicidal, moisturizing, cleansing and antiallergic action, which finds application in medicine and in particular in ophthalmology. The hydrolat eye drops — artificial tears with antiseptic action represent a hydrolat solution obtained by distillation of fresh rose blossom — *R. damascena* — rose water, with a composition of 99.1 wt. % rose water and 0.9 wt. % essential extract — rose oil. The hydrolat eye drops — artificial tears with antiseptic action represent a hydrolat solution obtained by distillation of fresh rose blossom — *R. damascena* — rose water, with a composition of 48.2 wt. % rose water and 1.8 wt. % essential extract — rose oil and 50 wt. % hydrolates, comprising equal wt. % of: Roman chamomile, eyebright, aloe vera, basil, calendula, St. John's wort, cornflower, rosehip, bilberry, mulberry. The hydrolat eye drops — artificial tears with antiseptic action represent a hydrolat solution obtained by distillation of fresh rose blossom — *R. damascena* /- rose water with a composition of 48.2 wt. % rose water and 1.8 wt. % essential extract — rose oil and 50 wt. % hydrolates, comprising equal wt. of one or more of the following: Roman chamomile, eyebright, aloe vera, basil, calendula, St. John's wort, cornflower, rosehip, bilberry, mulberry. The aforementioned hydrolates may contain essential extracts of flowers, fruits, leaves and roots of the plants. The hydrolat eye drops — artificial tears with antiseptic action are easily applicable in the treatment of many eye diseases, such as dry eye syndrome, allergic and bacterial conjunctivitis, keratitis, cataracts, macular degeneration, when putting in and wearing contact lenses, and others in the field of ophthalmology.

BG112803 (A) — 2020-04-15

### **ULTRAVIOLET IRRADIATION APPARATUS FOR CORNEAL CROSS-LINKING**

The utility model relates to an ultraviolet irradiation apparatus for Corneal cross-linking, applicable in medicine, in particular in the field of ophthalmology, for the treatment of ocular diseases such as: keratoconus, corneal ulcer, infectious keratitis, postoperative Lasik Ectatic, etc. The apparatus with ultraviolet radiation for Corneal cross-linking comprises a device consisting of a strip in the shape of a circle covering the head. Its two ends are connected by a screw mechanism for fastening to the patient's forehead. On the opposite side of the strip to the patient's forehead is movably attached a visor by means of screws. A mechanical

adapter is attached to the front of the visor. It consists of a guide, at one end of which there is a screw clamp. There is a rectangular hole on the flat surface of the guide. A mechanical carriage is located in the guide. It is a piece with a flat rectangular surface; with a round hole and a cylindrical socket. The ultraviolet light source consists of ultraviolet LEDs (one or more than one) mounted in a cylindrical housing corresponding in diameter to the diameter of the socket. A diaphragm is located at a distance in front of the ultraviolet light source. The ultraviolet irradiation apparatus for Corneal cross-linking also comprises an electronic module electrically connected to the ultraviolet light source. The electronic module comprises units for controlling the power of the light source and the time of irradiation (exposure to irradiation on the cornea of the eye), as well as a display and buttons for monitoring and adjusting the parameters of the electronic module. The ultraviolet radiation apparatus for Corneal cross-linking is characterized by compactness, portability, functionality and in comparison with the devices known for such purposes it has the shortest duration of irradiation for obtaining a healing effect on the eye.

BG3552 (U1) — 2020-03-16

### **BROAD-SPECTRUM ANTISEPTIC EYE DROPS**

The utility model relates to broad-spectrum antiseptic eye drops, in particular to broad-spectrum antiseptic eye drops with silver nanoparticles, which finding application in the field of medicine and in particular in ophthalmology. According to the utility model, the broad-spectrum antiseptic eye drops with silver nanoparticles, represent a colloid solution with a composition of silver nanoparticles chemically pure with sizes below 100 nm in a ratio of 20–40 mg of silver nanoparticles per litre of sterile double-distilled water, i.e. colloid solution with a composition of 2–4 % silver nanoparticles in sterile double-distilled water. With application as intraocular broad-spectrum antiseptic eye drops with silver nanoparticles, they represent a colloid solution with a composition of silver nanoparticles chemically pure with sizes below 3 nm in a ratio of 20–40 mg of silver nanoparticles per litre of sterile double-distilled water, i.e. colloid solution with a composition of 2–4 % silver nanoparticles in sterile double-distilled water. Broad-spectrum antiseptic eye drops with silver nanoparticles can be a hydrolat with a composition of silver nanoparticles — chemically pure with sizes below 100 nm in a ratio of 20–40 mg of silver nanoparticles in one litre of sterile distilled water (hydrolat), i.e. they are a hydrolat with

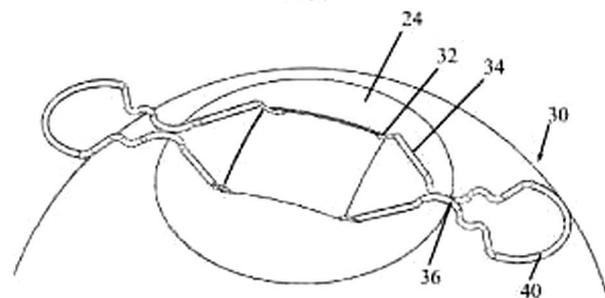
a composition of 2–4 % silver nanoparticles in residual sterile distilled water (hydrolat), obtained from the distillation of herbs, plants, fruits and others. With application also as intraocular broad-spectrum antiseptic eye drops with silver nanoparticles, they represent a hydrolat with a composition of silver nanoparticles — chemically pure with sizes below 3 nm in a ratio of 40 mg of silver nanoparticles in one litre of sterile distilled water (hydrolat), i.e. they are a hydrolat with a composition of 4 % silver nanoparticles in residual sterile distilled water, obtained from the distillation of herbs, plants and fruits, etc. Silver nanoparticles with a size of and below 3 nm can cross all eye barriers. Broad-spectrum antiseptic eye drops with silver nanoparticles have anti-inflammatory and anti-allergic effects. In the combination of silver nanoparticles in a hydrolat of herbs, plants and fruits they have an additive effect.

ES2809299 (T3) — 2021-03-03

### **IRIS RETRACTOR**

An iris retractor (10, 30, 50, 150, 170, 190, 200) including a plurality of hooks (12, 32, 52, 152, 172, 192, 202) disposed or formed at a distal end of slender elements (14, 34, 54, 154, 174, 194, 204), and a proximal handle (20, 40, 60, 176, 196, 206) at a proximal end of the slender elements (14, 34, 54, 154, 174, 194, 204), the slender elements (14, 34, 54, 154, 174, 194, 204) resiliently moving between retracted and expanded positions by manipulation of the slender elements, wherein in the retracted position, the hooks (12, 32, 52, 152, 172, 192, 202) are close to one another and the slender elements (14, 34, 54, 154, 174, 194, 204) are close to one another, and wherein in the expanded position, the hooks are separate and spaced apart from each other and distal portions of the slender elements are separate and spaced apart from each other.

FIG. 5E

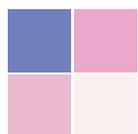
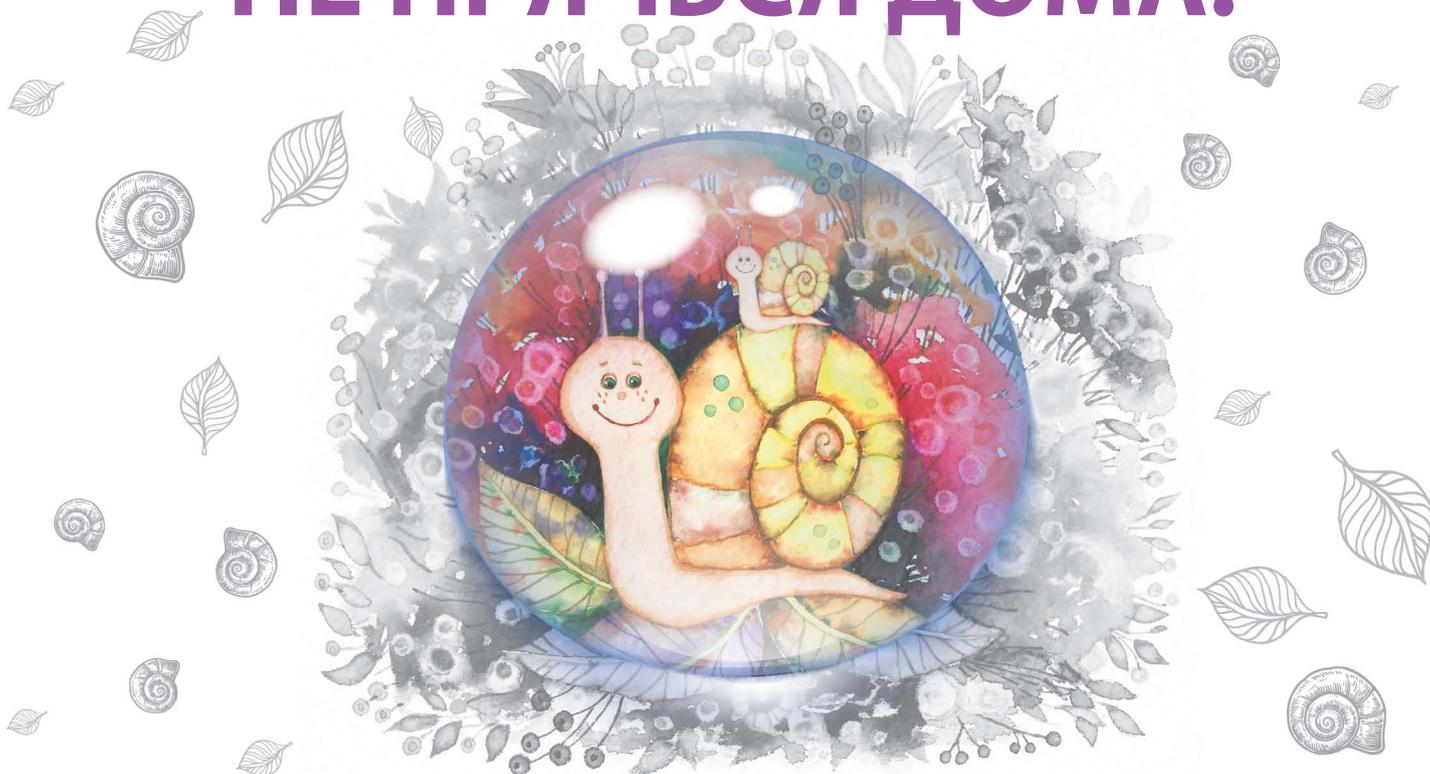




# 1 КАПЛЯ НА ВЕСЬ ДЕНЬ

против аллергического конъюнктивита

## НЕ ПРЯЧЬСЯ ДОМА!



### ВИЗАЛЛЕРГОЛ®

олопатадин 0,2%

1 / 24 ч

Удобство применения: 1 раз в сутки<sup>1</sup>



Подходит для длительного применения – до 4 месяцев<sup>1</sup>



Разрешен к применению у взрослых и детей старше 2 лет<sup>1</sup>



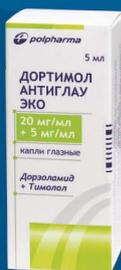
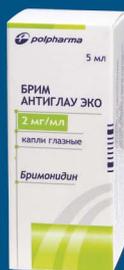
1. Инструкция по медицинскому применению Визаллергол®.

### ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

  
**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

# 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

Забота  
о раздраженных  
глазах



## ХИЛОПАРИН-КОМОД® раствор увлажняющий офтальмологический

ХИЛОПАРИН-КОМОД® — комбинация натрия гиалуроната и гепарина при раздражении, покраснении, жжении и зуде

- Комбинация 0,1% раствора натрия гиалуроната и гепарина в системе «КОМОД»
- Гепарин усиливает увлажняющие свойства гиалуроната натрия
- Не содержит консервантов и фосфатов
- Применим при ношении контактных линз

Под № РЗН 2013/1010 внесено в государственный Реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий.

**УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ**

107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43  
E-mail: [ursapharm@ursapharm.ru](mailto:ursapharm@ursapharm.ru) [www.ursapharm.ru](http://www.ursapharm.ru)

 **URSAPHARM**



## 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 

ПОЛИПЕПТИДНАЯ  
СИСТЕМА-  
СПАСАЕТ СЕТЧАТКУ  
НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ.

# РЕТИНАЛАМИН

РЕТИНАЛАМИН

Лиофилизат для приготовления  
раствора для внутривенного  
и парабьюльбарного введения

- Имеет уникальный состав - систему тканеспецифичных полипептидных фракций<sup>1,2</sup>
- Доказанно проникает в ткани глаза<sup>3</sup>
- Эффективно взаимодействует с рецепторами сетчатки на молекулярном уровне<sup>4</sup>
- Влияет на ключевые механизмы дегенерации и функциональных нарушений при любой патологии сетчатки<sup>5</sup>



ГЕРОФАРМ

geroPHarm.ru

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®, Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016

2. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Трофимова С.В., Земчижина В.Н. Индукционная активность пептидов сетчатки//Бюлл. Эксп.биол. Мед. 2002, Т. 134,№11, - С. 560-563

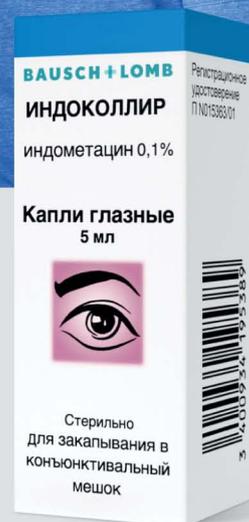
3. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное доклиническое исследование биораспределения Ретиналамина на лабораторных животных с применением метода радиоактивной метки йодом 125», 2021 г

4. Отчет о научно-исследовательской работе «Лиганд-рецепторное взаимодействие Ретиналамина (In Vitro)», 2021 г

5. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное изучение фармакологической активности препарата Ретиналамин на модели ретинопатии», Анна Pobeda, Анна Kalatanova, НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», 2021 г

# ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ<sup>1</sup>

НПВП для  
фармакосопровождения  
хирургических пациентов



Лекарственное средство  
ру: П N015363/01 от 16.06.2009



для профилактики и лечения  
воспалительных осложнений после  
операции по поводу катаракты:  
за 24 ч до операции и до полного  
исчезновения симптомов воспаления<sup>2</sup>



удобен в применении: водный раствор,  
нет необходимости встряхивать флакон<sup>3</sup>



для уменьшения болевого синдрома  
в рефракционной хирургии: в течение  
первых дней после операции<sup>2</sup>



гидрофобная молекула индометацина  
помещается в циклодекстрин. НПВП,  
«упакованные» в циклодекстрины,  
редко вызывают местные реакции  
после закапывания глазных  
капель ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ )<sup>2,4</sup>



системная абсорбция при местном  
применении незначительна<sup>2</sup>

РЕКЛАМА.  
RUS-OPH-IND-IND-01-2021-2346-updated

1. Препарат Индоколлир на рынке РФ с 2002 года (более 18 лет). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Индоколлир. 3. Иошин И.Э. Эффективная фармакотерапия послеоперационного периода стандартной факоэмульсификации. Эффективная фармакотерапия. 2012, №1. 4. Halim Mohamed, Mahmoud AA. Formulation of indomethacin eye drops via complexation with cyclodextrins. Curr Eye Res. 2011 Mar; 36(3):208-16.

Информация предназначена для специалистов

Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru

**КОГДА ГЛАЗАМ  
НУЖНА  
ПОДДЕРЖКА**

**ПОМОЩЬ  
ПРИ ПОВЫШЕННОЙ  
ЗРИТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ  
И ВОЗРАСТНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЯХ ЗРЕНИЯ**



ДС № МГ. RU.001.П4348  
от 29.01.2021  
СТР № RU.77.99.88.003.Р.  
004423.12.20 от 24.12.2020 г.

ДС № МГ. RU.001.П4420  
от 14.05.2021  
СТР № RU.77.99.88.003.Р.  
000500.02.20 от 20.02.2020 г.

ДС № МГ. RU.001.П4307  
от 18.12.2020  
СТР № RU.77.99.88.003.Р.  
003728.11.20 от 10.11.2020 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru

RUS-OPH-OCU-VIZ-01-2021-2775

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Stellaris

Vision Enhancement System

## Новая точность управления

Adaptive Fluidics – объединяет автоматическое управление аспирацией и динамическую компенсацию инфузионного давления, создавая новый стандарт интраоперационной стабилизации внутриглазного давления.



## Стабильность передней камеры

Динамическая компенсация изменений гидродинамики в передней камере глаза осуществляется с помощью:

- мониторинга: Adaptive Fluidics отслеживает изменения вакуума в режиме реального времени;
- компенсации: система автоматически увеличивает инфузионное давление для поддержания стабильности передней камеры.

## Совершенная работа ультразвука

Attune Energy – система управления мощностью ультразвука – обеспечивает низкоэнергетическую факэмульсификацию с помощью ультразвуковой рукоятки с частотой 28,5 кГц.

Дизайн ультразвуковой рукоятки объединяет механическое разрушение хрусталика и акустическую кавитацию.

Амплитуда продольных колебаний иглы – 150 микрон.



## Будущее офтальмохирургии доступно для Вас сегодня

Adaptive Fluidicstm – Адаптив Флюидик  
Attune Energy – Аттюн Энерджи  
Vision Enhancement System – Система улучшения зрения



РЕКЛАМА

ООО «Бауш Хелс»  
Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д.31, стр. 5.  
Тел./факс: +7 495 510 28 79,  
www.bauschhealth.com

Система офтальмологическая микрохирургическая Стелларис/Стелларис ПС (Stellaris/Stellaris PC) РУ 06.04.2020 / РЗН 2017/6430  
Информация предназначена для медицинских работников

**BAUSCH+LOMB**

# R-OPTICS

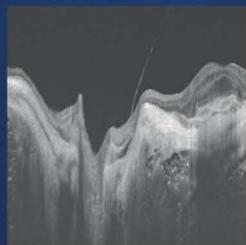
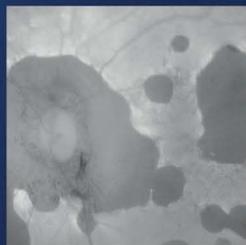
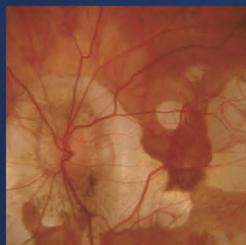
# ТОРСОЛ



## DRI OCT Triton™

- Первый в мире и единственный в России Swept Source OCT
- Мультимодальная визуализация глазного дна: ОКТ, фундус-камера, ОКТ-ангиография, флюоресцентная ангиография\* и аутофлюоресценция\* в одном приборе
- Длина волны 1050 нм проникает глубже, позволяя чётко визуализировать стекловидное тело, сетчатку, хориоидею и склеру на одном скане

\*В модели DRI OCT Triton Plus



+7 495 780 92 55/56/59  
info@r-optics.ru | www.r-optics.ru



для пациентов с синдромом сухого глаза

# ТЕАЛОЗ-ДУО

Трегалоза 3% | Гиалуроновая кислота 0,15%

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

НОВИНКА

## БОЛЬШЕ, ЧЕМ УВЛАЖНЕНИЕ...

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ БИОПРОТЕКЦИИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

- ◆ Биопротекция и осмопротекция
- ◆ Без консервантов и фосфатов
- ◆ Гипотоническая формула
- ◆ Мгновенный комфорт  
и длительное облегчение  
симптомов

ТРЕГАЛОЗА

ГИАЛУРОНОВАЯ  
КИСЛОТА



Инновационный флакон АБАК®

- легко закапывать
- 300 дозированных капель
- до 3-х месяцев использования после вскрытия
- можно закапывать на контактные линзы

